

11/2019- 11/2025	Tiến sỹ chuyên ngành Sản Phụ khoa	Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế	Huế
---------------------	---	---------------------------------------	-----

13. Các công trình khoa học đã công bố

13.1. Bài báo khoa học:

- Tên tác giả: tên các tác giả của bài báo
- Tác giả chính: là Tác giả thứ nhất (first author) hoặc Tác giả liên hệ (corresponding author)
- Danh mục: WoS/Scopus hoặc Tạp chí trong nước được HDGSNN tính điểm

TT	Tên bài báo	Tên tác giả	Tác giả chính	Tạp chí	Ngày XB	Số, trang	Danh mục	ISS N (DOI)
1	Chẩn đoán và xử trí chửa tại vết mổ lấy thai tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng	Nguyễn Văn Học, Lê Thị Hoàn, Nguyễn Thị Hoàng Trang		Tạp chí phụ sản	05/2017	Tập 15, số 02, Tr 100- 106		https://doi.org/10.46755/vjog.2017.2.336
2	Nghiên cứu thực trạng sinh đẻ tuổi vị thành niên tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng	Đỗ Thu Thùy, Nguyễn Thị Hoàng Trang, Đào Thiên Hương, Trần Tú Anh	X	Tạp chí phụ sản	05/2017	Tập 15, số 02, Tr 107- 111		https://doi.org/10.46755/vjog.2017.2.37
3	Nghiên cứu ứng dụng phá thai nội khoa đường uống cho thai không mong muốn dưới 7 tuần tại khoa sản Bệnh viện Tâm Phúc Hải Phòng	Trần Việt Phương, Nguyễn Thị Hoàng Trang, Lê Đắc	X	Y học thực hành	06/2017	Số 6 (1046), Tr 357- 359		1859 - 1663

	năm 2015	Hiệp						
4	Kết cục thai kỳ những trường hợp đẻ ngôi mông tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng	Nguyễn Văn Học, Nguyễn Thị Hoàng Trang, Nguyễn Thị Nhài, Bùi Văn Hiếu		Y học thực hành	2018	Số 8 (1077) Tr 225-229		1859 - 1663
5	Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung sớm tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng	Bùi Văn Hiếu, Thái Thị Huyền, Đào Thị Hải Yến, Nguyễn Thị Hoàng Trang		Y học thực hành	2018	Số 8 (1077), Tr 254-257		1859 - 1663
6	Kết cục thai kỳ của những sản phụ thiếu máu vào đẻ tại Bệnh viện Kiến An- Hải Phòng trong 3 tháng 2017	Ngô Thị Uyên, Nguyễn Thị Hoàng Trang, Phạm Văn Thành		Y học thực hành	2018	Số 8 (1011), Tr 12-15		1859 - 1663
7	Nghiên cứu chẩn đoán, xử trí và tai biến của rau tiền đạo ở những sản phụ có vết mổ đẻ cũ tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng năm 2016	Ngô Thị Uyên, Nguyễn Thị Hoàng Trang		Y học thực hành	2018	Số 8 (1077), Tr 289-293		1859 - 1663

8	Nghiên cứu giá trị dự báo sinh non của góc cổ tử cung đo trên siêu âm quý 2 ở thai phụ đơn thai có tiền sử sinh non tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng	Nguyễn Thị Hoàng Trang, Bùi Văn Hiếu, Đới Tú Mai	X	Y học Việt Nam	10/2019	Số 1, tập 483, Tr 5-8	1859 - 1868
9	Nghiên cứu giá trị dự báo sinh non của độ dài cổ tử cung trên siêu âm ở sản phụ đơn thai có tiền sử sinh non tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng	Bùi Văn Hiếu, Đới Tú Mai, Nguyễn Thị Hoàng Trang		Y học Việt Nam	11/2019	Tập 484, số đặc biệt, Tr 873-878	1859 - 1868
10	Giá trị dự báo nguy cơ sinh non của chiều dài cổ tử cung trên siêu âm ở sản phụ song thai tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng	Bùi Văn Hiếu, Nguyễn Thị Hoàng Trang, Nguyễn Văn Quân		Tạp chí Phụ sản	03/2021	Tập 19, số 3, Tr 19-25	10.4 6755 /vjom .202 1.3.1 241.
11	Đánh giá kết quả dự phòng sinh non trên sản phụ có chiều dài cổ tử cung ngắn tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng	Nguyễn Thị Hoàng Trang, Bùi Văn Hiếu, Bùi Tùng Lâm	X	Y học Việt Nam	06/2021	Tập 503, số đặc biệt (phần 2), Tr 312-316	1859 - 1868
12	Nghiên cứu giá trị dự báo sinh non của góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16 đến 24 tuần	Nguyễn Thị Hoàng Trang, Bùi Văn Hiếu,	X	Y học Việt Nam	06/2022	Tập 515, số đặc biệt (phần 2), Tr	1859 - 1868

		Vũ Văn Tâm, Nguyễn Vũ Quốc Huy				386-397	
13	Phân bố số đo góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16 đến 24 tuần			Y dược Huế	2023		10.3 4071 /jmp .202 3.7.1 4.
14	Distribution of uterocervical angles of pregnant women at 16+0 to 23+6 weeks gestation with low risk for preterm birth: first vietnamese cohort of women with singleton pregnancies	Nguyễn Thị Hoàng Trang, Vũ Văn Tâm, Nguyễn Vũ Quốc Huy		BMC Pregnancy and Childbirth	2023		10.1 186/ s128 84- 023- 0559 7-3.
15	Kết cục thai kỳ ở thai phụ đơn thai có chiều dài cổ tử cung ngắn được điều trị dự phòng sinh non bằng progesterone vi hạt tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng	Nguyễn Thị Hoàng Trang, Nguyễn Dương Thu Hà	X	Y học Việt Nam	12/2024	Tập 545, số đặc biệt, Tr 91- 99	1859 - 1868
16	Uterocervical angle and cervical length measurements for spontaneous preterm birth prediction in low-risk singleton pregnant	Nguyễn Thị Hoàng Trang, Vũ Văn Tâm, Nguyễn Vũ		Archives of Gynecology and Obstetrics	2024		https://doi.org/10.1007/s00404-024-07646-4 .

women: a prospective cohort study	Quốc Huy						
---	-------------	--	--	--	--	--	--

13.2. Sách chuyên khảo, giáo trình – tài liệu dạy học:

- Tên tài liệu: Sách/ Chương sách
- Loại hình: Chuyên khảo/ Tham khảo/ Giáo trình/ Tài liệu hướng dẫn

TT	Tên tài liệu	Tên tác giả	Chủ biên/Đồng chủ biên	Nhà xuất bản	Năm xuất bản	Loại hình	ISBN

14. Báo cáo Hội nghị - hội thảo khoa học

Kỳ yếu: Tóm tắt/ Toàn văn

TT	Tên báo cáo	Tên tác giả	Tác giả chính	Tên hội nghị	Thời gian báo cáo (tháng/năm)	Kỳ yếu	ISBN
1	Phân bố số đo góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16-24 tuần	Nguyễn Thị Hoàng Trang, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Vũ Văn Tâm	Nguyễn Thị Hoàng Trang	Hội nghị Sản Phụ khoa Miền Trung Tây Nguyên mở rộng lần thứ IX, tháng 10	10/2021	Toàn văn	
2	Nghiên cứu giá trị dự báo sinh non của góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16-24 tuần	Nguyễn Thị Hoàng Trang, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Vũ Văn Tâm	Nguyễn Thị Hoàng Trang	Hội nghị Nghiên cứu sinh quốc tế, Trường Đại học Y-Dược Huế, tháng 7	07/2022	Toàn văn	
3	Phân bố số đo góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16-24 tuần	Nguyễn Thị Hoàng Trang,	Nguyễn Thị Hoàng Trang	Hội nghị Siêu âm toàn quốc VSUM, tháng 3.	03/2023	Toàn văn	

		Nguyễn Vũ Quốc Huy, Vũ Văn Tâm				
4	Góc cổ tử cung trong dự báo sinh non: cập nhật y văn	Nguyễn Thị Hoàng Trang, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Vũ Văn Tâm	Nguyễn Thị Hoàng Trang	Hội nghị Sản Phụ khoa Miền Trung Tây Nguyên mở rộng lần thứ X, tháng 11.	11/2023	Toàn văn
5	Dự phòng sinh non ở thai phụ đơn thai có góc cổ tử cung tù: nghiên cứu bán thực nghiệm về vai trò của vòng nâng cổ tử cung kết hợp với Progesterone	Nguyễn Thị Hoàng Trang, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Vũ Văn Tâm	Nguyễn Thị Hoàng Trang	Hội nghị sau Đại học, Trường Đại học Y-Dược Huế, tháng 11.	11/2023	Toàn văn
6	Prevention of Preterm Birth among Singleton Pregnant Women with an Obtuse Uterocervical Angle: A Quasi- Experimental Study on the Value of Cervical Pessary Combined with Progesterone	Nguyễn Thị Hoàng Trang, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Vũ Văn Tâm	Nguyễn Thị Hoàng Trang	Báo cáo oral Hội nghị Sản Phụ khoa châu Á - châu Đại dương (AOFOG), tháng 5.	05/2024	Toàn văn
7	Uterocervical Angle	Nguyễn Thị	Nguyễn Thị	Báo cáo poster Hội nghị Sản	05/2024	Toàn văn

	Measurement for Preterm Birth Prediction in Singleton Pregnant Women with Low Risk of Preterm Birth: A Prospective Study	Hoàng Trang, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Vũ Văn Tâm	Hoàng Trang	Phụ khoa châu Á - châu Đại dương (AFOG), tháng 5			
8	Giá trị dự báo sinh non của chiều dài cổ tử cung và góc cổ tử cung ở thai phụ nguy cơ thấp sinh non	Nguyễn Thị Hoàng Trang, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Vũ Văn Tâm	Nguyễn Thị Hoàng Trang	Hội nghị Sản Phụ khoa Miền Trung Tây Nguyên mở rộng lần thứ XI, tháng 11.	11/2024	Toàn văn	
9	Giá trị dự báo sinh non của chiều dài cổ tử cung và góc cổ tử cung ở thai phụ nguy cơ thấp sinh non	Nguyễn Thị Hoàng Trang, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Vũ Văn Tâm	Nguyễn Thị Hoàng Trang	Hội nghị Siêu âm toàn quốc VSUM VII, tháng 3.	03/2025	Toàn văn	

15. Bằng sở hữu trí tuệ đã được cấp

Liệt kê các văn bằng bảo hộ: độc quyền sáng chế, giải pháp hữu ích, kiểu dáng công nghiệp, thiết kế bố trí, giống cây trồng...

TT	Tên và nội dung văn bằng	Số, Mã, Ký hiệu	Nơi cấp	Năm cấp
1				

16. Công trình KH&CN được ứng dụng, chuyển giao

TT	Tên công trình	Hình thức	Quy mô	Địa chỉ áp dụng	Giá trị	Thời gian
1						

17. Nhiệm vụ KH&CN các cấp

- Loại hình: Đề tài/ Dự án/ Đề án

- Tình trạng nhiệm vụ: Đã nghiệm thu/ Chưa nghiệm thu/ Không hoàn thành

17.1. Nhiệm vụ KH&CN đã và đang chủ trì

Tên nhiệm vụ	Mã số	Loại hình	Cơ quan quản lý nhiệm vụ, thuộc Chương trình (nếu có)	Tình trạng nhiệm vụ	Ngày			Kinh phí
					Phê duyệt	Đăng ký kết quả (nếu có)	Công nhận kết quả	

17.2. Nhiệm vụ KH&CN đã và đang tham gia

Tên nhiệm vụ	Mã số	Loại hình	Cơ quan quản lý nhiệm vụ, thuộc Chương trình (nếu có)	Tình trạng nhiệm vụ	Ngày			Kinh phí
					Nghiệm thu	Công nhận kết quả	Đăng ký kết quả	

18. Giải thưởng về KH&CN trong và ngoài nước

TT	Tên giải thưởng	Hình thức khen thưởng	Cấp khen thưởng	Năm tặng thưởng

19. Đào tạo sau đại học

+ Vai trò hướng dẫn: hướng dẫn 1/ hướng dẫn 2

+ bậc đào tạo: Tiến sĩ/Thạc sĩ/BS Nội Trú/CKII...

TT	Họ tên học viên	Vai trò	Bậc đào tạo	Chuyên ngành	Nơi đào tạo	Năm cấp bằng

NHỮNG THÔNG TIN KHÁC VỀ CÁC HOẠT ĐỘNG KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

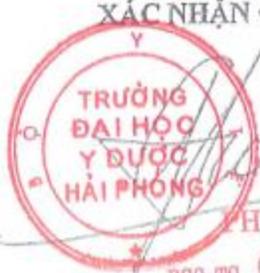
(Tham gia các tổ chức hiệp hội ngành nghề; thành viên Ban biên tập các Tạp chí khoa học trong và ngoài nước; Thành viên các hội đồng quốc gia, quốc tế; ...)

Hải Phòng, ngày .. tháng .. năm 2015

NGƯỜI KHAI

(Họ tên và chữ ký)

XÁC NHẬN CỦA ĐƠN VỊ



PHÓ HIỆU TRƯỞNG

PGS. TS. Đinh Thị Thanh Mai

(Handwritten signature)

Nguyễn Thị Huyền Trang 11

BỘ Y TẾ
Số: 028766 /BYT-CCHN

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

CHỨNG CHỈ HÀNH NGHỀ KHÁM BỆNH, CHỮA BỆNH

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

- Căn cứ Luật khám bệnh, chữa bệnh ngày 23/11/2009;
- Căn cứ Nghị định số 87/2011/NĐ - CP ngày 27/9/2011 của Chính phủ quy định chi tiết và hướng dẫn thi hành một số điều của Luật khám bệnh, chữa bệnh;
- Căn cứ Thông tư số 41/2011/TT-BYT ngày 14/11/2011 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn cấp chứng chỉ hành nghề đối với người hành nghề và cấp giấy phép hoạt động đối với cơ sở khám bệnh, chữa bệnh;
- Căn cứ Thông tư số 41/2015/TT - BYT ngày 16/11/2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư 41/2011/TT-BYT ngày 14/11/2011 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn cấp chứng chỉ hành nghề đối với người hành nghề và cấp giấy phép hoạt động đối với cơ sở khám bệnh, chữa bệnh;
- Xét đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý Khám, chữa bệnh.

CẤP CHỨNG CHỈ HÀNH NGHỀ KHÁM BỆNH, CHỮA BỆNH



Họ và tên: NGUYỄN THỊ HOÀNG TRANG.

Ngày tháng năm sinh: 09/12/1979.

Giấy chứng minh nhân dân số: 031039647.

Ngày cấp: 13/9/2013. Nơi cấp: Công an Hải Phòng.

Chỗ ở hiện nay: Số 29B/8/358 Đà Nẵng, phường Đông Hải I, quận Hải An, TP Hải Phòng.

Văn bằng chuyên môn: Bác sỹ.

Phạm vi hoạt động chuyên môn: Khám bệnh, chữa bệnh chuyên khoa Sản Phụ khoa.

Thời gian hành nghề liên tục đến thời điểm cấp CCHN: 34 tháng.

Hà Nội, ngày 26 tháng 02 năm 2016

KT. BỘ TRƯỞNG

THỨ TRƯỞNG



Nguyễn Thị Xuyên

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM



BẰNG THIỆN SĨ

SOCIALIST REPUBLIC OF VIETNAM
Independence - Freedom - Happiness

RECTOR
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY, HUE UNIVERSITY

has conferred
THE DECREE OF
DOCTOR OF PHILOSOPHY
IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Upon: NGUYEN THI HOANG TRANG
Date of birth: 09/12/1979
Year of graduation: 2025

Given under the seal of
University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Serial number: DHH.8.A.00000603
Reg. No.: 103/NCS-Q9

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

HIỆU TRƯỞNG
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ

BẰNG TIẾN SĨ
cấp
SẢN PHỤ KHOA

Cho: NGUYỄN THI HOÀNG TRANG
Ngày sinh: 09/12/1979
Năm tốt nghiệp: 2025

Hue, ngày 21 tháng 02 năm 2025
HIỆU TRƯỞNG

Số hiệu: DHH.8.A.00000603
Số vào sổ cấp bằng: 103/NCS-Q9

GS.TS. NGUYỄN VŨ QUỐC HUY



BỘ Y TẾ

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: 5567/QĐ-BYT

Hà Nội, ngày 3/ tháng 12 năm 2020

QUYẾT ĐỊNH

Về việc bổ nhiệm chức danh nghề nghiệp Giảng viên chính

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

Căn cứ Nghị định số 75/2017/NĐ-CP ngày 20/6/2017 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Căn cứ Nghị định số 204/2004/NĐ-CP ngày 12/12/2004 của Chính phủ về chế độ tiền lương đối với cán bộ, công chức, viên chức và lực lượng vũ trang; Thông tư số 02/2007/TT-BNV ngày 25/5/2007 của Bộ Nội vụ hướng dẫn lương khi nâng ngạch, chuyển ngạch, chuyển loại công chức, viên chức;

Căn cứ Quyết định số 5022/QĐ-BYT ngày 02/12/2020 của Bộ Y tế về việc công nhận kết quả thi thăng hạng chức danh nghề nghiệp viên chức từ giảng viên (hạng III) lên giảng viên chính (hạng II) năm 2020;

Theo đề nghị của Trường Đại học Y Dược Hải Phòng tại Công văn số 817/YDHP-TCCB ngày 10/12/2020 về việc đề nghị bổ nhiệm chức danh nghề nghiệp Giảng viên chính đối với viên chức;

Theo đề nghị của Vụ trưởng Vụ Tổ chức cán bộ - Bộ Y tế.

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Bổ nhiệm bà Nguyễn Thị Hoàng Trang, Giảng viên Bộ môn Sản - Phụ khoa, Trường Đại học Y Dược Hải Phòng vào chức danh nghề nghiệp Giảng viên chính (hạng II) - mã số V.07.01.02, xếp lương bậc 1, hệ số lương 4,40 kể từ ngày 01/11/2020.

Thời gian xét nâng bậc lương lần sau được tính kể từ ngày 01/11/2020.

Điều 2. Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký, ban hành.

Chánh Văn phòng Bộ, Vụ trưởng Vụ Tổ chức cán bộ - Bộ Y tế, Chủ tịch hội đồng trường và Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, Thủ trưởng các đơn vị có liên quan và ông/bà có tên tại Điều 1 chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

Nơi nhận:

- Như Điều 2;
- Bộ trưởng (để b/c);
- Lưu: VT, TCCB.

KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG

Trần Văn Thuấn

ISSN 1878-3844

TẠP CHÍ PHỤ SẢN

JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY



ẤN BẢN CHÍNH THỨC CỦA HỘI PHỤ SẢN KHOA & SDCKH VIỆT NAM

Official publication of Vietnam Gynecology-Obstetrics and Family Planning Association

Giá trị dự báo nguy cơ sinh non của chiều dài cổ tử cung trên siêu âm ở sản phụ song thai tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng

Bùi Văn Hiếu¹, Nguyễn Thị Hoàng Trang¹, Nguyễn Văn Quân²

¹ Bộ môn Phụ sản - Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

² Bệnh viện Phụ sản Tâm Phúc

doi:10.46755/vjog.2021.3.1241

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Bùi Văn Hiếu, email: hieubv@hpmu.edu.vn

Nhận bài (received): 21/7/2021 - Chấp nhận đăng (accepted): 10/9/2021

Tóm tắt

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 92 sản phụ mang song thai tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng từ 01/01/2019 đến 31/05/2020. Trong nghiên cứu, ngưỡng cut – off của chiều dài CTC để dự báo nguy cơ sinh non < 37 tuần là 33,5mm. Nhóm chiều dài CTC < 33,5mm có nguy cơ sinh non cao hơn 4 lần so với nhóm sản phụ song thai có chiều dài CTC ≥ 33,5mm với giá trị AUC là 0,64, độ nhạy là 47,1%, độ đặc hiệu là 82,8%. Ở nhóm có tiền sử sinh non trước đó, nguy cơ sinh non trong lần mang thai này cao hơn gấp 20 lần ($p < 0,05$). Về kết quả dự phòng sinh non: Tuổi thai trung bình của đối tượng nghiên cứu là $35,76 \pm 3,25$ tuần; trong đó tỉ lệ tuổi thai ≥ 37 tuần, < 28 tuần và 34 - 37 tuần, lần lượt là 63,1%, 5,4% và 23,9%. Sử dụng các biện pháp dự phòng sinh non làm giảm nguy cơ sinh non lên đến 83,6% ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về hiệu quả dự phòng sinh non giữa các phương pháp cũng như sử dụng đơn phương pháp và đa phương pháp dự phòng sinh non.

Từ khóa: sinh non, song thai, dự phòng sinh non, chiều dài cổ tử cung.

Cervical length as a prognostic factor for preterm birth by ultrasound in twin pregnancy at Hai Phong Obstetric and Gynecology Hospital

Bui Van Hieu¹, Nguyen Thi Hoang Trang¹, Nguyen Van Quan²

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Hai Phong University of Medicine and Pharmacy

² Tam Phuoc Obstetric and Gynecology Hospital

Abstract

This is a cross-sectional study on 92 twin pregnancies at Hai Phong Obstetrics and Gynecology Hospital from 01/01/2019 to 31/05/2020. In this study, the cut – off value of cervical length to prognostic the risk of preterm birth before 37 weeks was shorter 33.5 mm. Twin pregnancies with CL < 33.5 mm had the risk of preterm birth four times higher than CL ≥ 33.5 mm with AUC of 0.64, sensitivity of 47.1%, specificity of 82.8%. The group of woman with spontaneous preterm birth had twenty times higher a risk of current preterm birth before 37 weeks ($p < 0.05$). The term of preterm birth prevention, the average gestational age was 35.76 ± 3.25 weeks, of which the group ≥ 37 weeks, < 28 weeks and 34 – 37 weeks were 63.1%, 5.4% and 23.9%. The use of prevention reduced the risk of preterm birth by 83.6% ($p < 0.05$). There was no difference in the efficacy of preventing preterm birth between different methods as well as using one method and multi methods in twin pregnancy.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, GLP-1 receptor agonist, SPIOMET.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mỗi năm có khoảng 15 triệu trẻ sinh sớm trước 37 tuần và con số này đang ngày càng gia tăng. Tỷ lệ sinh non trung bình dao động từ 5% đến 18% [9]. Có nhiều nguyên nhân dẫn đến sinh non trong đó song thai là một yếu tố nguy cơ [1], [13]. Tỷ lệ sinh non cũng tăng theo số lượng thai trong tử cung, số lượng thai càng nhiều thì tỷ lệ sinh non càng cao, thống kê của Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) tại Hoa Kỳ năm 2019 thì tỷ lệ sinh non đơn thai là 8,47%, tỷ lệ sinh non trên song thai là 60,87% và trên tam thai là 98,5% [10].

Tai biến sinh non là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở trẻ em dưới 5 tuổi, gây ra khoảng 1 triệu ca tử vong trong năm 2015 [22]. Những đứa trẻ sống sót phải chịu những di chứng về nhận thức, thính giác, thị giác... [16], [20]. Để giảm thiểu tỷ lệ tử vong và bệnh tật ở trẻ em gây ra bởi sinh non thì trước hết phải giảm thiểu được tỷ lệ sinh non. Muốn làm được điều đó phải sàng lọc được các đối tượng nguy cơ cao để dự phòng sinh non, đặc biệt là song thai. Hiện nay có rất nhiều phương tiện giúp sàng lọc nguy cơ sinh non cho sản phụ mang thai như đo chiều dài cổ tử cung (CTC) hay góc CTC trên siêu âm,... và có nhiều biện pháp dự phòng như progester-

one, khâu vòng và đặt vòng nâng CTC [21]. Mỗi phương pháp đem lại hiệu quả khác nhau. Trên thế giới đã có rất nhiều báo cáo ghi nhận về giá trị tiên lượng của CTC trên nhóm phụ nữ song thai. Tuy nhiên, chưa có biện pháp dự phòng nào được sự đồng thuận tối đa. Như nghiên cứu của Romero và cs (n = 303) báo cáo ở nhóm song thai có chiều dài CTC từ 20 – 25 mm và được dự phòng progesterone đặt âm đạo có kết cục thai kì cải thiện hơn so với nhóm giả được liên quan đến giảm đáng kể nguy cơ sinh non < 33 tuần (31,4% so với 43,1%; RR 0,69; 95% CI 0,51 – 0,93), tử vong sơ sinh (RR 0,53; 95% CI 0,35 – 0,81), hội chứng suy hô hấp (RR 0,7; 95% CI 0,56 – 0,89) [12]. Một phân tích gồm 16 nghiên cứu với 1211 sản phụ song thai với chiều dài CTC < 15 mm hoặc CTC mở > 10 mm, đã ghi nhận hiệu quả của khâu vòng CTC giúp giảm tỷ lệ sinh non < 37 tuần, < 34 tuần, < 32 tuần và kéo dài thai kì trung bình thêm 3,89 tuần so với nhóm chứng [7].

Tại Việt Nam đã có một số báo cáo bàn luận về vấn đề này, như nghiên cứu của nhóm tác giả thực hiện tại bệnh viện Mỹ Đức đã ghi nhận hiệu quả cải thiện tỷ lệ sinh non dưới 34 tuần của progesterone âm đạo và đặt vòng nâng CTC ở những phụ nữ song thai có chiều dài CTC < 38 mm so với nhóm không được dự phòng [3]. Một nghiên cứu khác của tác giả Đặng Quang Vinh và cs đã báo cáo ở những phụ nữ song thai có chiều dài CTC ngắn dưới 28 mm, việc sử dụng vòng nâng CTC giúp giảm đáng kể nguy cơ sinh non < 34 tuần, < 37 tuần và nguy cơ kết cục chu sinh kém [2]. Tuy nhiên, đến nay Hải Phòng chưa có nghiên cứu về dự báo sinh non trên nhóm trên sản phụ song thai. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu này với mục tiêu xác định giá trị dự báo sinh non của chiều dài cổ tử cung trên siêu âm ở sản phụ song thai.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

- Tất cả các sản phụ song thai khám và quản lý thai nghén tại bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng

• Tiêu chuẩn lựa chọn

- Song thai một hoặc hai bánh rau
- Tuổi thai từ 14 tuần 0 ngày đến khi kết thúc thai kì
- Đồng ý tham gia nghiên cứu

• Tiêu chuẩn loại trừ

- Đang điều trị dọa sảy thai. Tiền sử phẫu thuật trên tử cung

- Trong quá trình theo dõi có ít nhất một thai chết hoặc kết thúc thai kỳ mà nguyên nhân không phải chuyển dạ đẻ non.

• Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu

- Lấy mẫu thuận tiện không xác suất: bao gồm tất cả những sản phụ song thai đến khám và quản lý thai nghén tại Bệnh Viện Phụ Sản Hải Phòng được đo chiều dài CTC từ tuần thai 14 – 24 có đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nhóm nghiên cứu trong khoảng thời gian tiến hành lấy số liệu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang mô tả.

- Thời gian nghiên cứu: từ 01/01/2019 đến 31/05/2020.

- Phương tiện nghiên cứu:

+ Máy siêu âm: Nghiên cứu được sử dụng máy siêu âm Medison XG, đầu dò convex, tần số 7-9 MHz. Hình ảnh siêu âm Mode B, hình ảnh tức thì (Real – time).

+ Bộ dụng cụ khám phụ khoa: Sản phụ đến khám sẽ được khám phụ khoa để đánh giá hệ khuẩn âm đạo, nếu có viêm nhiễm sẽ được đặt thuốc điều trị, và nếu được dự phòng sinh non thì có thể đặt vòng nâng CTC qua đường âm đạo luôn. Bao gồm: găng tay vô khuẩn, mỏ vịt, pank dài, bông, cồn

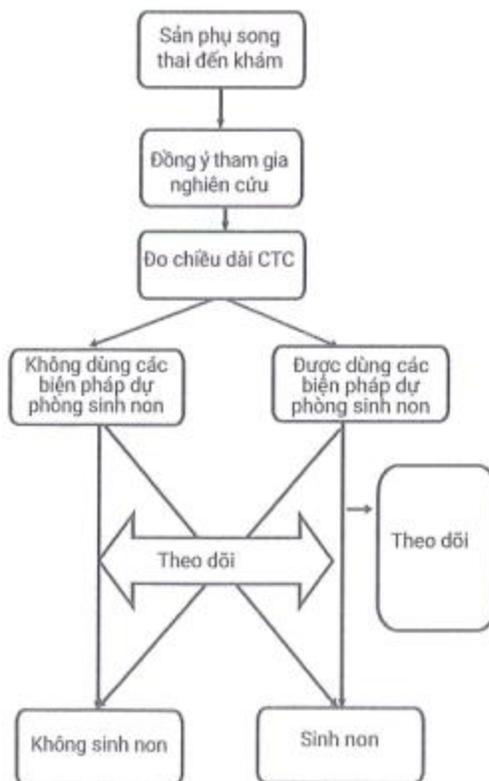
+ Vòng nâng CTC: Arabin

+ Thuốc Progesterone vi hạt đặt âm đạo: Cyclogest của hãng Actavis

+ Chỉ khâu eo CTC: Ethilon

- Thu thập các thông tin về tuổi, địa dư, nghề nghiệp, chỉ số khối cơ thể, tiền sử sản - phụ khoa, nội - ngoại khoa và kết quả chiều dài CTC được đo từ tuần 14 - 24, các biện pháp dự phòng sinh non đã được dùng cũng như là tuổi thai khi kết thúc thai kỳ. Từ đó xác định giá trị dự báo sinh non của chiều dài CTC trên sản phụ song thai, cũng như đánh giá hiệu quả dự phòng sinh non của các phương pháp trên sản phụ song thai.

Sơ đồ nghiên cứu:



Các bước tiến hành nghiên cứu

Bước 1: Tất cả các sản phụ song thai đến khám có tuổi thai từ 14 tuần, đồng ý tham gia nghiên cứu thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

Bước 2: Đo chiều dài CTC bắt đầu từ tuần thứ 14 - 24. Cách đo chiều dài CTC [19]:

Bàn quang phải trống trước khi đo khảo sát độ dài CTC. Bệnh nhân nằm ở tư thế sản phụ khoa. Đưa nhẹ nhàng đầu dò vào âm đạo đến cùng đồ trước cho đến khi thấy được CTC, tránh nhấn quá mạnh lên CTC vì sẽ làm kéo dài thêm chiều dài CTC. Mặt cắt dọc theo chiều dài CTC thấy được lớp niêm mạc biểu mô ống CTC, từ đó xác định được đúng lỗ ngoài và lỗ trong CTC, tránh nhầm lẫn với đoạn dưới thân tử cung. Phóng đại hình ảnh để cho hình ảnh CTC chiếm khoảng 2/3 màn hình siêu âm. Sau đó rút nhẹ từ đầu dò ra cho đến khi vẫn còn nhìn thấy rõ kênh CTC lỗ ngoài, lỗ trong. Thời gian mỗi lần đo CTC nên trong vòng 2 - 3 phút. Đo 3 lần lấy kết quả đo ngắn nhất. Lấy kết quả đo chiều dài CTC lớn nhất. Trong trường hợp lỗ trong CTC hở tạo phễu, chiều dài kênh CTC sẽ được đo từ lỗ ngoài CTC đến đỉnh tam giác hình phễu, không tính chiều dài của đoạn hở hình phễu.

Bước 3: Tư vấn biện pháp dự phòng sinh non dựa trên cá thể hóa như sử dụng progesterone vi hạt, khâu vòng CTC hay đặt vòng nâng CTC. Phân bố ngẫu nhiên biện pháp dự phòng sinh non trong nhóm đồng ý tham gia nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3. 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung	Số thai phụ	Tỷ lệ %
Tuổi mẹ		
- 20-35	72	78,3%
- >35	20	21,7%
Nghề nghiệp		
- công nhân	35	38%
- Nhân viên văn phòng	18	19,6%
- nội trợ	39	42,4%
Tiền sử sản khoa		
- Con so	58	63%
- Con rạ không có tiền sử sinh non	6	6,5%
- Con rạ có tiền sử sinh non > 1 lần	28	30,5%
Đặc điểm thai kỳ lần này		
Tự nhiên	48	52,2%
IVF	38	41,3%
IUI	6	6,5%
BMI trước khi có thai		
- Thấp	1	1,1%
- Bình thường	90	97,8%
- Cao	1	1,1%

Bước 4: Theo dõi hẹn khám định kỳ, loại bỏ nhóm nghiên cứu các trường hợp sản phụ từ bỏ nghiên cứu, một con chết, kết thúc thai kỳ vì lý do do thai hoặc do mẹ.

Bước 5: Theo dõi kết quả thai kỳ về tình trạng sơ sinh, tuổi thai kết thúc.

2.3. Xử lý số liệu và thống kê

Các số liệu được ghi lại trong mẫu thu thập số liệu, nhập và xử lý theo phần mềm SPSS 20.0. Các biến định lượng được tính giá trị trung bình, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị vùng dưới (Area Under The Curve-AUC) của đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic). So sánh các tỷ lệ và kiểm định mối liên quan giữa các biến định lượng dùng test x2. Ngưỡng ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài nghiên cứu được sự đồng ý của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học tại Trường Đại Học Y Dược Hải Phòng và Ban giám đốc bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian từ 01/01/2019 đến 31/05/2020 đã có 92 thai phụ song thai được đưa vào nghiên cứu, trong đó 58 thai phụ mang thai đến đủ tháng, 34 thai phụ sinh non tháng. Qua phân tích chúng tôi thu được những kết quả sau:

3.2. Giá trị dự báo sinh non của chiều dài CTC ở sản phụ song thai

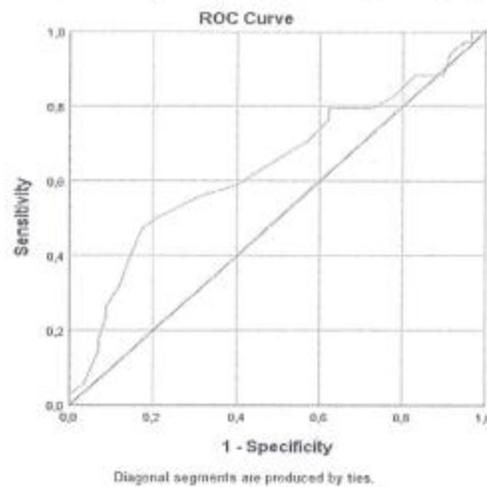
Chiều dài CTC trung bình của đối tượng nghiên cứu là $37 \pm 6,24$ mm. Trong đó nhóm sản phụ có chiều dài CTC > 35 mm chiếm tỷ lệ cao nhất là 59,8%. Sản phụ có chiều dài CTC ngắn nhất là 24 mm và dài nhất là 49 mm.

3.2.1. Giá trị dự báo sinh non của chiều dài cổ tử cung

Bảng 3.2. Độ nhạy, độ đặc hiệu ngưỡng chiều dài CTC trong dự báo sinh non trước 37 tuần

Giá trị ngưỡng	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %
< 20 mm	0	0
25,5 mm	5,9	96,6
33,5 mm	47,1	82,8
40,5 mm	79,4	37,9
45,5 mm	94,1	8,6
≥ 50 mm	100	100

Nhận xét: Điểm cut - off của chiều dài CTC trong dự báo nguy cơ sinh non < 37 tuần là 33,5 mm với độ nhạy là 47,1% và độ đặc hiệu là 82,8%. Diện tích vùng dưới đường cong ROC (AUC = 0,64) có giá trị dự báo nguy cơ sinh non trước 37 tuần của kênh chiều dài CTC, mối liên quan này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (hình 3.1).



Hình 3.1. Đường cong ROC của chiều dài CTC trong dự báo nguy cơ sinh non

Nhận xét: Nhóm sản phụ có chiều dài CTC < 33,5 mm có nguy cơ sinh non cao hơn 3,87 lần so với nhóm sản phụ có chiều dài CTC $\geq 33,5$ mm sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (như bảng 3.3).

Bảng 3.3. Giá trị dự báo sinh non của chiều dài CTC

Chiều dài CTC	Sinh non	Không sinh non	Tổng	P
< 33,5 mm	13 (61,9%)	8 (28,1%)	21 (100%)	
$\geq 33,5$ mm	21 (29,6%)	50 (70,4%)	71 (100%)	0,007
OR (KTC 95%)		3,87 (1,4 - 10,7)		

Nhận xét: Nhóm sản phụ có chiều dài CTC ngắn < 33,5 mm có nguy cơ sinh non cao gấp gần 4 lần so với nhóm chiều dài CTC $\geq 33,5$ mm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,007$.

3.2.2. Kết quả dự phòng sinh non ở sản phụ song thai

Bảng 3.4: Tỷ lệ sinh theo tuổi thai

Tuổi thai (tuần)	n	%
< 28	5	5,4
28 - <32	3	3,3
32 - <34	4	4,3
34 - <37	22	23,9
≥ 37	58	63,1
35,76 ± 3,25		

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu có 5 sản phụ kết thúc thai ở tuổi thai < 28 tuần, chiếm tỷ lệ 5,4%. Đa số đối tượng nghiên cứu kết thúc thai khi ở tuổi thai từ ≥ 37 tuần, chiếm tỷ lệ cao nhất 63,1% và tuổi thai trung bình của đối tượng nghiên cứu là 35,76 ± 3,25 tuần.

Bảng 3.5. Kết quả dự phòng sinh non

	Sinh non	Không sinh non	OR CI 95%
Dự phòng	32 (43,2%)	42 (56,8%)	
Không dự phòng	2 (11,1%)	16 (88,9%)	0,16 (0,035-0,76)
P	0,011		

Nhận xét: Nhóm sản phụ được dự phòng sinh non thì nguy cơ sinh non giảm so với nhóm không dự phòng và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 92 sản phụ mang song thai đủ tiêu chuẩn nhận loại. Tuổi thai kết thúc trung bình là 35,76 ± 3,25 tuần, trong đó 58 thai phụ mang thai đến đủ tháng chiếm 63%, 34 thai phụ sinh non tháng chiếm 37%.

Chiều dài CTC trung bình của đối tượng nghiên cứu là 37 ± 6,24mm, trong đó nhóm sản phụ có chiều dài CTC > 35mm chiếm tỷ lệ cao nhất là 59,8%. Sản phụ có chiều dài CTC ngắn nhất là 24mm, dài nhất là 49mm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Zuo và cộng sự (cs) năm 2019 với chiều dài trung bình CTC ở những sản phụ song thai trong tam cá nguyệt thứ 2 là 36 mm (33 - 40 mm) [23].

Qua phân tích chúng tôi thấy rằng giá trị ngưỡng chiều dài CTC để dự báo nguy cơ sinh non trước 37 tuần là 33,5mm (bảng 3.2), với độ nhạy 47,1% và độ đặc hiệu 82,8%. Nghiên cứu của chúng tôi cũng khá tương đồng với nghiên cứu của các tác giả Vayssiere và cs (2002) lấy ngưỡng cut-off chiều dài CTC dự báo sinh non < 32 tuần là 30mm với độ nhạy 46,2%, độ đặc hiệu 89,1%, tỷ lệ dương tính giả 19,4% và âm tính giả là 96,7% [15]. Kaouther Dimassi và cs (2017) khi đo chiều dài kênh CTC từ 22 - 24 tuần tuổi thai trên sản phụ song thai cho thấy chiều dài CTC dưới 30mm có mối liên quan mật thiết với sinh non, độ đặc hiệu 100%, giá trị tiên đoán dương tính cao (100%), tuy nhiên, độ nhạy vẫn ở mức trung bình (45%) [4] hay nghiên cứu của Yang và cs với kết quả ngưỡng chiều dài CTC < 30 tuần có giá trị dự báo sinh non < 35 tuần với độ nhạy là 53%, độ đặc hiệu

là 90%, dương tính giả 62%, âm tính giả 87% [17]. Một nghiên cứu gần đây của Merwe và cs có kết quả cao hơn của chúng tôi với giá trị cut - off của chiều dài CTC là 36mm có giá trị dự báo sinh non trước 37 tuần với độ nhạy là 51,8% và độ đặc hiệu là 72,2% [14].

Với kết quả giá trị AUC = 0,63 (p < 0,05) cho thấy khả năng dự đoán nguy cơ sinh non trước 37 tuần của chiều dài CTC ở sản phụ song thai ở mức trung bình. Tương tự như nghiên cứu của Johannes và cs năm 2020 lấy ngưỡng cut - off là < 35 mm với AUC là 0,63 (95% CI, 0,49 - 0,77) đối với dự đoán sinh non trước 37 tuần [14]. Nghiên cứu của Ashley và cs năm 2016 với ngưỡng chiều dài CTC là 31,5 mm có giá trị dự báo sinh non < 34 tuần với AUC = 0.64 (95% CI 0.58 - 0.71) [18]. Nghiên cứu của tác giả Giorgio Pagani và cs ghi nhận giá trị giới hạn tối ưu là 36 mm cho dự đoán nguy cơ sinh non trước 32 tuần với độ nhạy 64,1%, độ đặc hiệu 62,8% và AUC = 0,65 (95% CI 0,58 - 0,71) [11]. So sánh với nghiên cứu của nhóm tác giả Kninght và cs (2017) khi nghiên cứu về chiều dài CTC trong dự báo sinh non trước 32 tuần và trước 28 tuần thì tác giả có đưa ra kết quả AUC lần lượt là 0,709 và 0,736 cao hơn so với kết quả của chúng tôi nhưng vẫn nằm trong khoảng AUC trung bình (0,6 - 0,7) thể hiện phương pháp đo chiều dài CTC trên siêu âm dự báo nguy cơ sinh non vẫn có ý nghĩa trên lâm sàng [6].

Khi phân tích dưới nhóm cho thấy, nhóm sản phụ có chiều dài CTC < 33,5mm có nguy cơ sinh non cao hơn với OR = 3,87 (CI 95% 1,4 - 10,7) so với nhóm sản phụ có chiều dài CTC ≥ 33,5mm sự khác biệt này có ý ng-

hĩa thông kê với $p = 0,007$ (bảng 3.3). So sánh với các nghiên cứu có kết quả tương tự khác của Goldenburg và cs (1996) [5] và Wennerholm và cs (1997) [24] lấy 2 ngưỡng cut-off lần lượt là $\leq 25\text{mm}$ và 33mm . Theo tác giả Goldenburg và cộng sự những sản phụ có chiều dài CTC nhỏ hơn ngưỡng cut-off có nguy cơ sinh non dưới

35 tuần gấp 3,2 lần (OR 3,2; 95%CI: 1,3 - 7,9) so với những sản phụ có chiều dài cổ tử cung lớn hơn ngưỡng cut-off [3]. Nghiên cứu của Wennerholm và cs ghi nhận chiều dài CTC dưới 33mm đo ở tuần thứ 28 của thai kỳ có liên quan đáng kể với nguy cơ sinh non trước 37 tuần (RR 2,2; KTC 95% 1,1 - 4,2) [20].

Bảng 4.1. Giá trị dự báo sinh non của chiều dài CTC

Nghiên cứu	Thời điểm đo chiều dài CTC (tuần)	Thời điểm sinh (tuần)	Ngưỡng cut-off chiều dài CTC (mm)	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
Yang (2000) [17]	18 - 26	< 35	≤ 30	53	90
Liem (2013) [8]	16 - 22	< 32	< 38	38,6	80,8
Pagani (2018) [11]	18 - 23	< 32	< 36	64,1	62,8
Zuo X (2019)[23]	20 - 25	< 37	< 32,5	68	63
Johannes (2020) [14]	18 - 22	< 34	< 35	62,5	70,2
Johannes (2020) [14]	18 - 22	< 37	< 36	51,8	72,2
NC của chúng tôi	14 - 24	< 37	< 33,5	47,1	82,8

5. KẾT LUẬN

Ngưỡng chiều dài CTC dự báo sinh non < 37 tuần là $33,5\text{mm}$. Nhóm sản phụ mang song thai chiều dài CTC < $33,5\text{mm}$ có nguy cơ sinh non cao hơn 4 lần so với nhóm sản phụ song thai có chiều dài CTC $\geq 33,5\text{mm}$ với AUC = 0,64, độ nhạy 47,1% và độ đặc hiệu 82,8%. Ở những thai phụ sử dụng các biện pháp dự phòng thì nguy cơ sinh non giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) và tuổi thai kết thúc trung bình là $35,76 \pm 3,25$ tuần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Torchin, H. và Ancel, P. Y. (2016), "[Epidemiology and risk factors of preterm birth]", *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 45(10), tr. 1213-1230.
- Dang, V. Q. và các cộng sự. (2020), "Effectiveness of cervical pessary compared to cervical cerclage with or without vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in women with twin pregnancies and a short cervix: study protocol for a two-by-two factorial randomised clinical trial", *BMJ Open*. 10(6), tr. e036587.
- Dang, V. Q. và các cộng sự. (2019), "Pessary Compared With Vaginal Progesterone for the Prevention of Preterm Birth in Women With Twin Pregnancies and Cervical Length Less Than 38 mm: A Randomized Controlled Trial", *Obstet Gynecol*. 133(3), tr. 459-467.
- Dimassi, K. và các cộng sự. (2017), "Ultrasound monitoring of cervical length in twin Pregnancies", *Tunis Med*. 95(3), tr. 192-195.
- Goldenberg, R. L. và các cộng sự. (1996), "The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Ma-

ternal-Fetal Medicine Units Network", *Am J Obstet Gynecol*. 175(4 Pt 1), tr. 1047-53.

- Knight, J. C. và các cộng sự. (2018), "Uterocervical Angle Measurement Improves Prediction of Preterm Birth in Twin Gestation", *Am J Perinatol*. 35(7), p. 648-654.
- Li, C., Shen, J. và Hua, K. (2019), "Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis", *Am J Obstet Gynecol*. 220(6), p. 543-557.e1.
- Liem, S. và các cộng sự. (2013), "Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial", *Lancet*. 382(9901), p. 1341-9.
- Liu, L. và các cộng sự. (2016), "Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals", *Lancet*. 388(10063), pp. 3027-3035.
- Martin, J. A. và các cộng sự. (2021), "Births: Final Data for 2019", *Natl Vital Stat Rep*. 70(2), pp. 1-51.
- Pagani, G. và các cộng sự. (2016), "Cervical length at mid-gestation in screening for preterm birth in twin pregnancy", *Ultrasound Obstet Gynecol*. 48(1), tr. 56-60.
- Romero, R. và các cộng sự. (2017), "Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data", *Ultrasound Obstet Gynecol*. 49(3), pp. 303-314.
- Stewart, A. và Graham, E. (2010), "Preterm birth: An

overview of risk factors and obstetrical management", *Dev Disabil Res Rev.* 16(4), tr. 285-8.

14. van der Merwe, J. và các cộng sự. (2020), "The Predictive Value of the Cervical Consistency Index to Predict Spontaneous Preterm Birth in Asymptomatic Twin Pregnancies at the Second-Trimester Ultrasound Scan: A Prospective Cohort Study", *J Clin Med.* 9(6).

15. Vayssière, C. và các cộng sự. (2002), "Cervical length and funneling at 22 and 27 weeks to predict spontaneous birth before 32 weeks in twin pregnancies: a French prospective multicenter study", *Am J Obstet Gynecol.* 187(6), tr. 1596-604.

16. Ward, R. M. và Beachy, J. C. (2003), "Neonatal complications following preterm birth", *BJog.* 110 Suppl 20, tr. 8-16.

17. Yang, J. H. và các cộng sự. (2000), "Prediction of preterm birth by second trimester cervical sonography in twin pregnancies", *Ultrasound Obstet Gynecol.* 15(4), tr. 288-91.

18. Ashley E. Hester và các cộng sự. (2016), "Cervical length measurement at 16-20 weeks in twin gestations and subsequent preterm delivery before 34 weeks", *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 214(1), tr. 298.

19. K. O. Kagan và , J. Sonek (2015), "How to measure cervical length", *Ultrasound in Obstetric and Gynecology.* 45(3), tr. 385-362.

20. Suman V và Luther EE (Updated 2020), Preterm Labor, truy cập ngày August/12-2020, tại trang web <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536939/>.

21. Uptodate Preterm birth: Risk factors, interventions for risk reduction, and maternal prognosis, truy cập ngày August-12-2020, tại trang web <https://www.uptodate.com/contents/preterm-birth-risk-factors-interventions-for-risk-reduction-and-maternal-prognosis>.

22. WHO (2018), Preterm birth, truy cập ngày August-12-2020, tại trang web <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.

23. Zuo, X. F. và các cộng sự. (2019), "[Predictive value of cervical length measured by transvaginal ultrasound during the second and the third trimester of pregnancy for preterm birth in twin pregnancies]", *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 54(5), tr. 318-323.

24. Wennerholm, U.-B. và các cộng sự. (1997), "Fetal fibronectin, endotoxin, bacterial vaginosis and cervical length as predictors of preterm birth and neonatal morbidity in twin pregnancies", *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 104(12), tr. 1398-1404.

NGHIÊN CỨU THỰC TRẠNG SINH ĐẸ TUỔI VỊ THÀNH NIÊN TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG NĂM 2015

Đỗ Thu Thủy⁽¹⁾, Nguyễn Hoàng Trang⁽²⁾, Đào Xuân Hương⁽³⁾, Trần Tú Anh⁽³⁾

(1) Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, (2) Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng, (3) Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

Từ khóa: sinh đẻ tuổi vị thành niên.
Keywords: adolescent childbirth.

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả cuộc đẻ, tai biến của mẹ và thai nhi trong và sau đẻ ở các sản phụ vị thành niên.

Đối tượng và phương pháp: nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 468 sản phụ vị thành niên đến sinh tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng từ 1/1/2015 đến 31/12/2015.

Kết quả: Tỷ lệ sản phụ vị thành niên vào đẻ tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng trong năm 2015 là 2,75%. 14,5% trẻ đẻ ra bị non tháng, 13,7% bị nhẹ cân và 2,6% có chỉ số Apgar phút đầu ≤ 7 điểm. Tỷ lệ con non tháng, nhẹ cân và có chỉ số Apgar phút đầu ở nhóm 17 - 19 tuổi thấp hơn so với nhóm dưới 17 tuổi. Cân nặng trung bình của trẻ sinh ra từ bà mẹ vị thành niên là $2880,29 \pm 575g$, cao nhất là 4100g và thấp nhất là 500g. Tỷ lệ tiền sản giật chiếm 2,3%, sản giật 0,2%, thiếu máu 14%. 1 ca có HIV dương tính, 13 ca nhiễm HBV, 2 ca nhiễm sùi mào gà và 2 ca mắc rối loạn về tâm thần và trí tuệ. Không có ca nào chảy máu sau đẻ hay chấn thương đường sinh dục.

Kết luận: Cần xem xét lại chương trình giáo dục giới tính cho lứa tuổi vị thành niên để có thể mang đến cho các em những hiểu biết và kiến thức cần thiết về giới tính và tình dục an toàn. Cần có sự kết hợp chặt chẽ hơn giữa gia đình - nhà trường - xã hội để quan tâm nhiều hơn nữa đến các nữ vị thành niên.

Từ khóa: sinh đẻ tuổi vị thành niên.

Abstract

THE SITUATION OF ADOLESCENT CHILDBIRTH AT HAIPHONG OBSTETRIC AND GYNECOLOGY HOSPITAL 2015

Background: Assessing the delivery outcomes, complications of maternal and fetal during and after childbirth.

Subjects and Methods: A cross-sectional study of 468 adolescent women delivered at Hai Phong Obstetrics and Gynecology Hospital

Tác giả liên hệ (Corresponding author):
Nguyễn Hoàng Trang,
email: nhttrang@pnu.edu.vn
Ngày nhận bài (received): 01/03/2017
Ngày phản biện định稿 bài báo (revised):
15/03/2017
Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 26/04/2017

from 1 January 2015 to 31 December 2015.

Results: The prevalence of adolescent delivery at Hai Phong Obstetrics and Gynecology Hospital in 2015 was 2.75%. 14,5% were born prematurely, 13,7% were underweight and 2,6% had Apgar scores ≤ 7 points at first minute. The prevalence of preterm, low birth weight and early Apgar scores in the 17-19 age group was lower than that of the under 17 age group. The average birth weight of infants of adolescent mothers was $2880.29 \pm 575\text{gr}$, the highest was 4100g and the lowest was 500gr. Prevalence of preeclampsia was 2.3%, eclampsia was 0.2%, and anemia was 14%, 1 mother had HIV-positive, 13 mothers had HBV infection, 2 mothers infected HPV and 2 mothers had mental and intellectual disorders. No cases of postpartum hemorrhage or genital trauma.

Conclusion: It is important to review the sex education program for adolescents ages so that they can provide the necessary knowledge about gender and safe sexuality. There should be a closer association between family - school - society to pay more attention to the adolescent women.

Keywords: adolescent childbirth.

1. Đặt vấn đề

Mỗi ngày trên thế giới có khoảng 20000 trẻ gái ở các nước đang phát triển sinh con trước 18 tuổi. Ở Việt Nam, cứ 1000 vị thành niên thì có đến 46 người đã sinh con. Việc mang thai ở tuổi vị thành niên (VTN) có thể để lại những hậu quả tức thời hoặc kéo dài đối với các bà mẹ trẻ và con mình. Tỷ lệ thai nghén nguy cơ cao, mắc các bệnh lây truyền qua đường tình dục... ở lứa tuổi này cũng cao hơn so với những bà mẹ lớn tuổi hơn. Những đứa trẻ sinh ra từ mẹ VTN có tỷ lệ chết trước 1 tuổi, nhẹ cân, suy dinh dưỡng, bệnh tật cũng cao hơn nhiều so với con của các mẹ ở độ tuổi trưởng thành. Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả cuộc đẻ, tai biến của mẹ và thai nhi trong và sau đẻ ở các sản phụ vị thành niên từ 1/1/2015 đến 31/12/2015 tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Các sản phụ từ 19 tuổi trở xuống đến sinh tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng (BVPSHP) từ 1/1/2015 đến 31/12/2015.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Tuổi (tính đến ngày nhập viện): từ 19 trở xuống.
- Tuần thai từ 22 tuần trở lên.
- Đẻ đơn thai.
- Đến sinh tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng từ 1/1/2013 đến 31/12/2013.
- Có hồ sơ bệnh án sản khoa lưu trữ tại Bệnh viện.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Tuổi (tính đến ngày nhập viện): từ 19 trở lên.
- Đẻ đa thai.
- Đã đẻ ở tuyến trước và được chuyển về bệnh viện phụ sản.
- Tuổi thai dưới 22 tuần.

2.2. Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

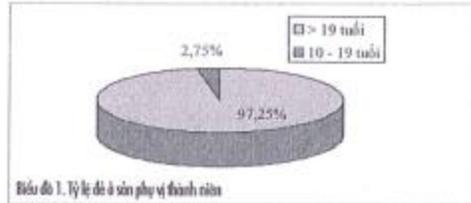
- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả, hồi cứu.
- Cơ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, không xác suất. Có N = 468 sản phụ đến sinh tại BVPSHP từ 1/1/2013 đến 31/12/2013 đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

2.4. Xử lý số liệu

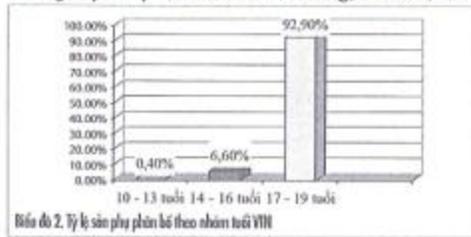
Phương pháp thống kê y học, phần mềm SPSS

16,0, thuật toán χ^2 , Fisher... để so sánh 2 tỷ lệ theo bảng. Tính RR và 95% CI của RR giữa các biến độc lập hay phụ thuộc.

3. Kết quả nghiên cứu



Nhận xét: Trong tổng số 16992 trường hợp vào đề tài BVPSHP từ 1/1/2013 - 31/12/2013, có 468 trường hợp sản phụ tuổi từ 19 trở xuống, chiếm 2,75%.



Nhận xét:
 - Các sản phụ có độ tuổi từ 13 - 19, trung bình là 18,21 ± 1,03.
 - Tỷ lệ các sản phụ giảm dần theo lứa tuổi: nhóm 19 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (52,4%), tiếp đến là nhóm 18 tuổi (25,4%), nhóm 17 tuổi (15,2%). Nhóm từ 16 tuổi trở xuống chỉ chiếm 7%.

Bảng 1. So sánh về tỷ lệ đẻ non, cân nhẹ cân và ngạt giữa các nhóm tuổi vị thành niên

Tình trạng con lúc đẻ	< 17 tuổi (n=33)	17-19 tuổi (n=435)	RR	95% CI
Tiền thai				
< 37 tuần	18,2	14,3	1,3	0,5 - 3,3
≥ 37 tuần	8,8	85,7		
Cân nặng				
< 2500g	21,2	13,1	1,8	0,7 - 4,3
≥ 2500g	78,8	86,9		
Apgar phút đầu				
≤ 7 điểm	9,1	2,1	4,7	1,2 - 18,4
> 7 điểm	90,9	97,9		

Nhận xét: Tỷ lệ đẻ non, cân nhẹ cân và ngạt của nhóm sản phụ < 17 tuổi cao hơn so với nhóm 17 - 19 tuổi lần lượt 1,3; 1,8 và 4,7 lần.

Bảng 2. Tỷ lệ đẻ non của sản phụ VTN

Tuổi thai	Số lượng	Tỷ lệ %
< 37 tuần	68	14,5
≥ 37 tuần	400	85,5
Tổng cộng	468	100

Nhận xét: Trong số 468 sản phụ được sinh ra từ những bà mẹ VTN, có 14,5% số trẻ được đẻ ra trước 37 tuần. 85,5% còn lại được sinh ra sau ít nhất là 37 tuần.

Bảng 3. Phân bố sơ sinh theo nhóm cân nặng

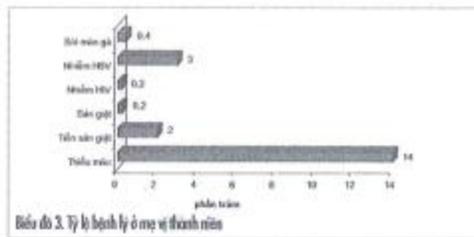
Cân nặng sơ sinh	Số lượng	Tỷ lệ %
< 2500g	64	13,7
2500 - 2999g	154	32,9
3000 - 3499g	59	12,6
≥ 3500g	59	12,6
Tổng cộng	468	100

Nhận xét:
 - 86,3% trẻ có cân nặng từ 2500g trở lên và 13,7% số trẻ nặng dưới 2500g.
 - Cân nặng trung bình 2880,29 ± 575g. Con bé nhỏ nhất nặng 500g, lớn nhất 4100g, 13 trẻ (2,7%) chậm phát triển trong tử cung, 59 trường hợp (12,6%) là thai to.

Bảng 4. Tỷ lệ Apgar phút thứ 1 của nhi sinh ra từ các bà mẹ vị thành niên

Apgar phút thứ 1	Số ca (n)	Tỷ lệ %
≤ 7 điểm	12	2,6
> 7 điểm	456	97,4
Tổng cộng	468	100

Nhận xét:
 - 98,7% trẻ có Apgar phút đầu ≥ 7 điểm, 2% có Apgar < 7 điểm.
 - 12 ca nhiễm khuẩn sơ sinh (2,5%), 55 ca vàng da (11,4%), 2 ca gãy xương đòn, 34 ca (7,1%) sau đẻ phải chuyển Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng, có 4 trẻ chết ngay sau sinh được 10 phút, trong đó có 3 nhi chậm phát triển trong tử cung.



Nhận xét: 14% sản phụ VTN bị thiếu máu. 01 trường hợp (0,2%) đến viện trong tình trạng bị hôn mê do sản giật. 01 ca duy nhất (0,2%) HIV dương tính. 3% nhiễm HBV trong đó có 10 ca có HBeAg (+). 0,4% bị sùi mào gà. 01 sản phụ VTN bị thiếu năng trí tuệ, 1 sản phụ bị rối loạn tâm thần.

Bảng 5. Tỷ lệ biến chứng sau đẻ của sản phụ vị thành niên

Tình trạng mẹ sau đẻ	Số lượng	Tỷ lệ %
Bình thường	463	98,9
Chảy máu	0	0
Chấn thương đường sinh dục	0	0
Nhiễm khuẩn hậu sản	5	1,1
Tổng cộng	468	100

Nhận xét: Tỷ lệ biến chứng sau đẻ của sản phụ VTN rất thấp, chỉ 1,1% bị nhiễm khuẩn hậu sản, không có trường hợp nào chảy máu hay chấn thương đường sinh dục.

4. Bàn luận

Trong tổng số 16992 trường hợp vào đẻ tại BVPSHP từ 1/1/2015 đến 31/12/2015, có 468 trường hợp tuổi từ 19 trở xuống (2,75%), cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Văn Anh là 0,92% [1]. Liệu có phải tỷ lệ sinh đẻ tuổi VTN tại Việt Nam đang tăng lên? Theo báo cáo Dân số thế giới của Ủy ban Dân số Liên hợp Quốc, tỷ lệ sinh ở lứa tuổi 15-19 cao nhất ở các nước đang phát triển ở châu Phi, vùng Đông Nam Á, thấp nhất thuộc về các nước phát triển. Qua đó, ta có thể thấy tỷ lệ đẻ tuổi VTN khác nhau rất nhiều giữa các quốc gia, các chủng tộc, các miền địa lý trên thế giới tùy theo phong tục, tập quán, sự phát triển kinh tế, trình độ dân trí, và hệ thống quản lý thai nghén - chăm sóc sức khỏe sinh sản. Tuổi trung bình của các sản phụ là $18,21 \pm 1,03$, cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Văn Anh là $17,75 \pm 0,9$. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 2 sản phụ trẻ nhất 13 tuổi. Liệu có phải tuổi sinh đẻ của các bà mẹ VTN ngày càng thấp?

Qua bảng 1, ta có thể thấy, con của nhóm sản phụ < 17 tuổi có tỷ lệ non tháng, nhẹ cân lần lượt cao hơn 1,3 lần và 1,8 lần so với nhóm 17 - 19 tuổi, do đó tỷ lệ con bị ngạt sau sinh của nhóm này cũng tăng gấp 4,7 lần so với nhóm VTN muộn. Nguyên nhân có thể giải thích do sự phát triển kém hoàn thiện hơn so với lứa tuổi 17 - 19: sự mang thai trong vòng 2 năm đầu kể từ khi bắt đầu có kinh nguyệt là một tình trạng trong đó dinh dưỡng của thai phải san sẻ cho sự phát triển của cơ thể mẹ. Ngoài ra, sự phát triển chưa chín muồi của tử cung hoặc sự cung cấp máu chưa hoàn thiện của cổ tử cung làm người mẹ dễ bị nhiễm khuẩn, làm tăng sự sản xuất Prostaglandin và đẻ non, con nhẹ cân là những hậu quả tất yếu [2].

Phân tích bảng 3, ta thấy 86,3% các trẻ sinh ra từ mẹ VTN có cân nặng từ 2500g trở lên và 13,7% số trẻ nặng dưới 2500g. So sánh với nghiên cứu của Nguyễn Văn Anh, tỷ lệ con nhẹ cân của nhóm sản phụ ≤ 19 tuổi theo nghiên cứu của chúng tôi đã giảm xuống có ý nghĩa so với tỷ lệ con nhẹ cân của nhóm này (18,2%). Tuy nhiên cân nặng trung bình của nhi theo nghiên cứu của chúng tôi ($2880,29 \pm 575g$) lại thấp hơn so với con của cùng nhóm ≤ 19 tuổi ($2896,6 \pm 518,3g$) và đương nhiên là thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm > 19 tuổi ($3105,3 \pm 494,3g$) với $p = 0,009$. Như vậy, mặc dù con của sản phụ VTN ngày nay có tỷ lệ nhẹ cân giảm so với trước nhưng vẫn có nguy cơ nhẹ cân hơn so với nhóm sản phụ lớn tuổi hơn. Nguyên nhân của hiện tượng này là do sự mang thai đã làm tăng nhu cầu dinh dưỡng đối với cơ thể và đòi hỏi thai phụ phải cố gắng thích nghi với tình trạng mang thai của mình. Trong khi ở tuổi VTN, các em đang trong giai đoạn phát triển mạnh về thể chất để hoàn chỉnh phát triển cơ thể, vì vậy cần rất nhiều năng lượng cũng như các chất dinh dưỡng để đảm bảo cho sự phát triển về thể chất. Khi mang thai hoặc nuôi con nhỏ, lượng dinh dưỡng và các chất cần thiết này sẽ bị chia làm hai, làm cho người mẹ không phát triển đầy đủ sẽ trở thành nhỏ thấp, gầy gò, suy dinh dưỡng, thiếu máu so với các nữ VTN cùng lứa tuổi. Các chất dinh dưỡng cung cấp cho thai nhi không đủ, vì thế sẽ có nhiều khó khăn trong việc nuôi dưỡng thai nhi phát triển trong cơ thể mẹ, trong chuyển dạ và trong sinh nở.

Trong số 468 sơ sinh được sinh ra từ những bà mẹ VTN, 14,5% số trẻ đẻ ra non tháng, giảm nhiều so với những năm trước (Nguyễn Văn Anh 2009-2011 là 30,28%). Điều này có thể do tuổi dậy thì ở nữ càng ngày càng giảm xuống, điều kiện dinh dưỡng tốt hơn tạo điều kiện cho cơ thể phát triển tốt hơn, các sản phụ nói chung được quan tâm nhiều hơn sự quan tâm chăm sóc từ gia đình. Tuy nhiên, tỷ lệ đẻ non ở nhóm tuổi < 17 vẫn cao hơn 1,3 lần so với nhóm ≥ 17 tuổi cho thấy nhóm tuổi VTN dù có phát triển khỏe mạnh, đủ khả năng làm mẹ nhưng vẫn chưa chuẩn bị tâm lý cho trách nhiệm này. Tỷ lệ trẻ có Apgar ≤ 7 điểm chỉ chiếm 2,6%, thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu của Nguyễn Văn Anh là 9,9% ($p < 0,001$) khiến cho tỷ lệ tử vong nhi ngay sau đẻ ở nhóm sản phụ VTN năm 2012 từ 2% giảm xuống còn 0,9% năm 2015

và các trẻ này từ vong đều do đa dị tật hoặc con quá non yếu (<24 tuần). Đạt được thành quả như vậy là nhờ vào sự quan tâm chăm sóc chu đáo hơn bắt đầu từ đầu thai kỳ, sự theo dõi sát sao của nhân viên y tế trong suốt quá trình chuyển dạ và sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật hiện đại, trong đó có kỹ thuật hồi sức, chăm sóc sơ sinh sau đẻ.

Trong số 468 sản phụ VTN, có 10 người bị tiền sản giật, không khác biệt nhiều so với tỷ lệ sản phụ VTN bị tiền sản giật ở nhóm ≤ 19 tuổi (2,5%) và nhóm > 19 tuổi (3,2%) năm 2012 của Nguyễn Văn Anh (p = 0,615 & 0,191). Đáng chú ý là xuất hiện 1 ca sản phụ nhập viện vì hôn mê tiền sản giật. Điều này chứng tỏ, mặc dù sản phụ có quan tâm đến thai kỳ của mình hơn nhưng vẫn chưa có đủ những kiến thức, hiểu biết nên có khác về tình trạng bệnh lý khi thai nghén, không theo dõi và để xảy ra biến chứng nặng cho mẹ là sản giật, biến chứng cho con là thiếu tháng (33 tuần) và nhẹ cân (2000g). Rất may là cả mẹ và con sau đẻ đều ổn định. Tỷ lệ sản phụ VTN thiếu máu (Hb < 10g/dl) chỉ chiếm 14%, giảm gần một nửa so với tỷ lệ sản phụ cùng nhóm năm 2009 (26,4%) nhưng vẫn cao hơn tỷ lệ sản phụ > 19 tuổi (10,2%) trong nghiên cứu của Nguyễn Mai Thảo. Như vậy, mặc dù sản phụ VTN hiện nay được chăm sóc tốt hơn so với các giai đoạn trước nhưng vẫn có nguy cơ thiếu máu cao hơn so với sản phụ ngoài VTN. Tình trạng thiếu máu này là hậu quả của tình trạng dinh dưỡng "thiếu thốn" của các bà mẹ VTN, đặc biệt là những bà mẹ không đi khám thai và có thu nhập thấp. Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 1 trường hợp (0,2%) nhiễm HIV với 3 xét nghiệm theo 3 phương pháp khác nhau đều cho kết quả dương tính; 2 ca sùi mào gà (0,4%). Tình trạng nhiễm các bệnh lây truyền qua đường tình dục cũng đang là một vấn đề đáng lo ngại trong công tác chăm sóc sức khỏe cho đối tượng VTN do thiếu hiểu biết về kiến thức giới tính, dễ quan hệ tình dục ngẫu hứng với nhiều bạn tình và không bảo vệ kết hợp với cơ thể tuổi VTN thường nhạy cảm về mặt sinh học, dễ

mắc các bệnh lây truyền tình dục hơn so với phụ nữ lớn tuổi [3]. Thêm vào đó, do không được điều trị can thiệp dự phòng từ sớm, những bà mẹ VTN có nguy cơ truyền HIV, HBV cho con cao hơn rất nhiều lần so với nhóm đối tượng khác. Ngoài ra, có 1 sản phụ VTN bị thiếu năng trí tuệ, 1 sản phụ bị rối loạn tâm thần. Đây là những lý do góp phần làm tăng thêm khả năng bị lừa gạt tình dục, lạm dụng tình dục hay cưỡng bức tình dục, dẫn đến có thai ngoài ý muốn ở trẻ VTN. Liệu số phận và tương lai của những đứa trẻ sinh ra từ những bà mẹ như vậy sẽ đi đến đâu trong khi chính họ còn chưa chăm sóc nổi bản thân mình? Trong năm 2015, không ghi nhận trường hợp nào bị chảy máu hoặc chấn thương đường sinh dục. So với nghiên cứu của Nguyễn Văn Anh 2012 cũng tại BVPSHP là 1,1% thì đây là một tín hiệu đáng mừng, cho thấy những tiến bộ hơn về kỹ thuật đỡ đẻ, mổ đẻ giúp làm giảm sang chấn đường sinh dục cho người phụ nữ.

5. Kết luận

- Tỷ lệ sản phụ VTN vào đẻ tại BVPSHP năm 2015 là 2,75%, cao nhất là ở nhóm tuổi 19 (52,4%) và thấp nhất là nhóm dưới 17 tuổi (7%); 2 ca nhỏ tuổi nhất là 13 (0,4%).
- Tỷ lệ con non tháng, nhẹ cân và có chỉ số Apgar phút đầu ở nhóm 17 - 19 tuổi thấp hơn so với nhóm dưới 17 tuổi.
- 14,5% trẻ đẻ ra non tháng, 13,7% nhẹ cân và 2,6% có chỉ số Apgar phút đầu ≤ 7 điểm.
- Cân nặng trung bình của trẻ sinh ra từ bà mẹ VTN là 2880,29 ± 575g, cao nhất là 4100g và thấp nhất là 500g.
- Tỷ lệ tiền sản giật chiếm 2,3%, sản giật 0,2%, thiếu máu 14%.
- 1 ca HIV dương tính, 13 ca nhiễm HBV, 2 ca nhiễm sùi mào gà và 2 ca mắc rối loạn về tâm thần và trí tuệ.
- Không có ca nào chảy máu sau đẻ hay chấn thương đường sinh dục.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Văn Anh. Nghiên cứu thai nghén tuổi VTN tại BVPSHP từ 2009-2011. Luận văn tốt nghiệp BSCKII, Trường Đại học Y Dược Hải Phòng; 2012.
2. Dedecker F, de Baillencourt T, Barau G. Étude des facteurs de risques obstétricaux dans le suivi de 365 grossesses primipares adolescentes à l'île

de la Réunion. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2005; 34: 944-52.

3. Faucher P, Dappe S, Madelenat P. Maternité à l'adolescence : analyse obstétricale et revue de l'influence des facteurs culturels, socio-économiques et psychologiques à partir d'une étude rétrospective de 62 dossiers. Gynecol Obstet Fertil. 2002; 944-52.

CHẨN ĐOÁN VÀ XỬ TRÍ CHỮA TẠI VẾT MỔ LẤY THAI TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG

Nguyễn Văn Học⁽¹⁾, Lê Thị Hoàn⁽²⁾, Nguyễn Hoàng Trang⁽¹⁾
(1) Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, (2) Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng

Từ khóa: chữa vết mổ lấy thai.
Keywords: cesarean scar pregnancy.

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả các phương pháp chẩn đoán, xử trí và một số yếu tố liên quan đến kết quả xử trí chữa vết mổ lấy thai (CVMLT).

Đối tượng và phương pháp: phương pháp mô tả hồi cứu có theo dõi dọc trên 45 bệnh nhân tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng từ 01/01/2013-30/09/2016.

Kết quả: Tỷ lệ chữa vết mổ lấy thai /mổ lấy thai là 0,15%, chữa vết mổ lấy thai /chửa ngoài tử cung là 1,08%. Tuổi thai trung bình phát hiện chữa vết mổ là $5,9 \pm 1,5$ tuần (tuổi thai nhỏ nhất là 4 tuần, lớn nhất là 9 tuần). Các phương pháp xử trí ban đầu gồm: hút thai đơn thuần chiếm 60%, hút thai + chèn bóng 31%, hút thai + MTX 8,9%. Tỷ lệ thành công là 100% ở tuổi thai <6 tuần, 92% ở thai 6-8 tuần, 77% ở thai >8 tuần. Siêu âm Doppler có hình ảnh nhiều mạch máu tăng sinh vùng vết mổ làm tăng nguy cơ điều trị thất bại lên 7,2 lần so với ít mạch máu tăng sinh ($p < 0,05$).

Kết luận: Các trường hợp chữa vết mổ lấy thai mà tuổi thai ≤ 8 tuần có thể hút thai, chèn bóng nếu có chảy máu; tuổi thai >8 tuần nên kết hợp nhiều phương pháp xử trí khác nhau. Khuyến cáo các thai phụ có sẹo mổ lấy thai cũ nên khám sớm, nhất là khi có dấu hiệu bất thường; các tuyến cơ sở khi phát hiện chữa vết mổ lấy thai, cần chuyển tuyến kịp thời tránh tai biến cho bệnh nhân.

Từ khóa: chữa vết mổ lấy thai.

Abstract

STUDY OF DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF
CESAREAN SCAR PREGNANCY AT HAI PHONG
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY HOSPITAL

Background: To determine the rate and describe the methods of diagnosis, management and some factors related to the outcomes of cesarean scar pregnancy (CSP).

Subjects and methods: retrospective descriptive and longitudinal follow-up study of 45 patients at Hai Phong Obstetric and Gynecology hospital from 1st January 2013 to 30th September 2016.

Tác giả liên hệ (Corresponding author):
Nguyễn Hoàng Trang,
email: nhttrang@hpmu.edu.vn
Ngày nhận bài (received): 01/03/2017
Ngày phản biện định gửi bài báo (revised):
15/03/2017
Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 28/04/2017

Results: CSP/ Caesarean section was 0.15 %, CSP/ Pregnancy ectopic was 1,08% . The mean of gestation age at time of CSP diagnosis was 5.9 ± 1.5 weeks (minimum was 4 weeks, maximum was 9 weeks). The primary management methods include: suction (60%), suction + balloon (31%), suction + MTX (8.9%). The successful rate was 100% at gestational age of less than 6 weeks, 92% at 6-8 weeks of gestational age, 77% over 8 weeks of gestational age. Doppler ultrasonography with multiple angiographic angiograms in incision area increased the risk of failure ($p < 0.05$) by 7,2 times.

Conclusions: CSP at gestational age of less than 8 weeks could be managed by suctioning and ballooning when bleeding occurs; CPS at Gestational age of over 8 weeks should be managed by many different management strategies. It is recommended that pregnant women with history of cesarean section should consult the obstetricians early especially when abnormal signs presented; When patients diagnosed with CSP at primary medical stations, they must be transferred to obstetric hospitals to prevent severe complications.

Keywords: cesarean scar pregnancy.

1. Đặt vấn đề

Ngày nay xu hướng mổ lấy thai ngày càng tăng dẫn đến tỉ lệ chửa vết mổ lấy thai (CVMLT) cũng ngày càng tăng. Việc nạo hút đối với những thai nằm đúng vị trí trong buồng tử cung ở các sản phụ có sẹo mổ đẻ cũ đã khó, hút thai chửa tại vị trí vết mổ còn khó khăn gấp bội, bởi có khả năng gây ra những tai biến nặng như băng huyết, nứt, vỡ sẹo mổ cũ, thậm chí phải truyền máu, cắt tử cung bán phần. Trên thế giới và trong nước đã có một số nghiên cứu về phương pháp điều trị CVMLT song hiện nay vẫn chưa có sự thống nhất. Nghiên cứu này được thực hiện với mong muốn tìm hiểu bệnh lý, đưa ra phương pháp xử trí ban đầu đối với các trường hợp CVMLT, rút kinh nghiệm trong chẩn đoán và nâng cao hiệu quả điều trị, nhằm mục đích giảm được các tai biến nguy hiểm cho bệnh nhân, đặc biệt có thể đảm bảo được chức năng sinh sản cho người phụ nữ sinh sống tại Hải Phòng nói riêng và các khu vực lân cận thuộc vùng duyên hải Bắc Bộ nói chung. Mục tiêu nghiên cứu: mô tả các phương pháp chẩn đoán, xử trí và một số yếu tố liên quan đến kết quả xử trí chửa tại vết

mổ lấy thai tại bệnh viện phụ sản Hải Phòng từ 01/01/2013 đến 30/09/2016 .

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân có hồ sơ bệnh án được chẩn đoán ra viện là CVMLT, điều trị tại BVPS Hải Phòng từ 01/01/2013 - 30/9/2016.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Tử cung có sẹo mổ lấy thai cũ
- Bệnh án có mô tả các triệu chứng khám lâm sàng, siêu âm chẩn đoán là CVMLT
- Xét nghiệm mô bệnh học sau hút, nạo, mổ lấy khối chửa: có tổ chức rau thai.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Những bệnh án không có đủ thông tin nghiên cứu
- Kết quả xét nghiệm mô bệnh học: không có rau thai

2.2. Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả hồi cứu có theo dõi dọc. Lập hồ sơ nghiên cứu cho từng BN từ lúc vào

viện, theo dõi sau điều trị tới khi các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng trở về bình thường.

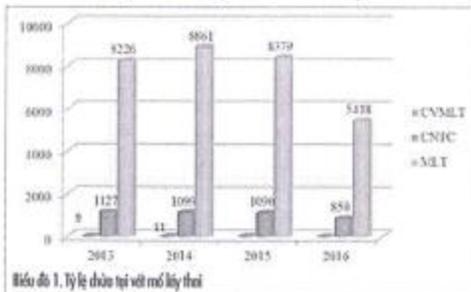
- Cơ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, không xác suất. Có 45 BN đủ tiêu chuẩn lựa chọn nói trên.

2.4. Xử lý số liệu

Phương pháp thống kê y học, phần mềm SPSS 16.0, thuật toán χ^2 , Fisher... để so sánh 2 tỷ lệ theo bảng. Tính OR và 95% CI của OR giữa các biến độc lập hay phụ thuộc.

3. Kết quả

3.1. Tỷ lệ chữa tại vết mổ lấy thai



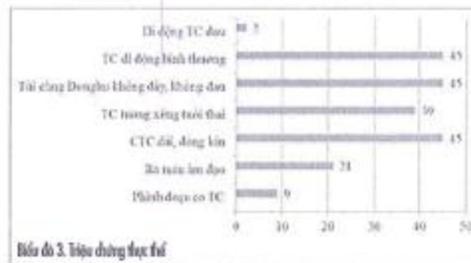
Nhận xét:
 - Tỷ lệ CVMLT/CNIC trong 3 năm 2013, 2014 và 2015 tăng dần theo thời gian; 9 tháng đầu năm 2016 giảm còn 0,71% ($p < 0,05$).
 - Tỷ lệ CVMLT/MLT năm 2013, 2014 và 9 tháng đầu năm 2016 là tương tự nhau ($p > 0,05$).

3.2. Chẩn đoán chữa tại vết mổ lấy thai

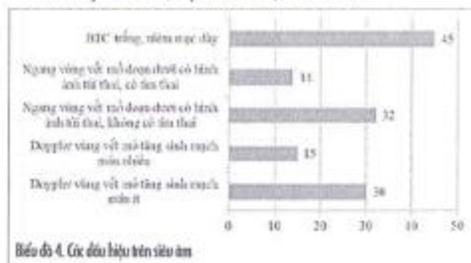


Nhận xét: Lý do chính khiến BN CVMLT đi khám là chậm kinh, thử Quick (+) (42,2%), tiếp đến là ra máu âm đạo (33,3%), đau bụng hạ vị (22,2%); 01 BN (2,2%) tình cờ phát hiện bệnh khi đi khám phụ khoa.

Biểu đồ 3. Nhận xét: 100% các trường hợp khám thấy CTC tim, dài đóng kín, di động TC bình thường, cứng đồ sau không đầy, không đau; 39 trường hợp (86,7%) khối lượng TC tương xứng với tuổi thai; 2



trường hợp (4,4%) di động tử cung đau; 9 BN (20%) khám thấy dấu hiệu phình đoạn eo TC.



Nhận xét: 30 BN (66,7%) có Doppler vùng vết mổ tầng sinh mạch máu ít, 15 BN vùng vết mổ tầng sinh mạch máu nhiều. 100% các trường hợp buồng tử cung trống, niêm mạc TC dày.

3.3. Phương pháp xử trí và kết quả

Bảng 1. Các phương pháp xử trí ban đầu và kết quả

Xử trí	Kết quả		Thành công		P
	N	%	N	%	
Hút thai đơn thuần	27	100	0	0	0,07
Hút thai + chèn bóng	10	71,4	4	28,6	
Hút thai + MEX	4	100	0	0	
Tổng	41	91,1	4	0,9	

Nhận xét: Tỷ lệ thành công chung là 91,1%; 04/45 trường hợp hút + chèn bóng thất bại chuyển mổ, trong đó 02 ca chuyển mổ cắt khối chửa & bảo tồn TC, 02 ca còn lại chuyển mổ cắt TC bán phần.

Bảng 2. Liên quan giữa phương pháp xử trí ban đầu và tuổi thai

Xử trí	Tuổi thai (tuần)		6 - 8		> 8		P
	N	%	N	%	N	%	
Hút thai đơn thuần	16	66,7	10	83,3	1	11,1	<0,001
Hút thai + chèn bóng	6	25	0	0	8	88,9	
Hút thai + MEX	2	8,3	2	16,7	0	0	

Nhận xét:
 - Hút thai đơn thuần được chỉ định chủ yếu cho tuổi thai <8 tuần (83,3%).
 - Hút thai + chèn bóng chủ yếu được áp dụng cho tuổi thai >8 tuần (88,9%).

Bảng 3. Liên quan giữa phương pháp xử trí ban đầu và Doppler vùng vết mổ

Xử trí	Doppler vùng vết mổ		P		
	Ít mạch máu tăng sinh	Nhiều mạch máu tăng sinh	N	%	
Hút thai đơn thuần	25	83,3	2	13,3	<0,001
Hút thai + chèn bóng	4	13,3	10	66,7	
Hút thai + MTX	1	3,3	3	20	

Nhận xét:

- Trong số 27 trường hợp được chỉ định hút thai đơn thuần: 25 BN (92,6%) có SẢ doppler vùng vết mổ ít mạch máu tăng sinh và 2 BN (7,4%) có nhiều mạch máu tăng sinh.

- Hút thai + chèn bóng và hút thai + MTX: được chỉ định điều trị cho những trường hợp SẢ Doppler vùng vết mổ có nhiều mạch máu tăng sinh.

Bảng 4. Liên quan giữa kết quả xử trí ban đầu và tuổi thai

Tuổi thai (tuần)	Kết quả		Thành công		Thất bại		P
	N	%	N	%	N	%	
< 6	24	100,0	0	0	0	0	0,013
6 - 8	11	91,7	1	8,2	0	0	
> 8	6	66,7	3	33,3	0	0	

Nhận xét: Tỷ lệ thành công trong xử trí ban đầu CVMLT giảm dần theo tuổi thai: 100% ở tuổi thai < 6 tuần; 91,7% ở tuổi thai 6- 8 tuần và 66,7% ở tuổi > 8 tuần.

Bảng 5. Liên quan giữa kết quả xử trí ban đầu và Doppler vùng vết mổ

Doppler vùng vết mổ	Kết quả		Thành công		Thất bại		OR	95%CI	P
	N	%	N	%	N	%			
Nhiều mạch máu tăng sinh	12	80	3	20	7,2	1,8-76,8	0,04		
Ít mạch máu tăng sinh	29	96,7	1	3,3					

Nhận xét: SẢ Doppler có hình ảnh nhiều mạch máu tăng sinh vùng vết mổ làm tăng nguy cơ thất bại lên 7,2 lần so với ít mạch máu tăng sinh (p= 0,04).

4. Bàn luận

4.1. Tỷ lệ chữa tại vết mổ lấy thai

Bảng 6. Tỷ lệ chữa tại vết mổ lấy thai theo tác giả

Tác giả	Năm	CVMLT/CNTC (%)	CVMLT/MLT (%)
Rotas [1]	2007		0,05
Diem T.Thanh Thủy [2]	2009	0,11%	0,33
Timor [3]	2013	0,12%	0,04
Nghiên cứu này	2013-2016	0,15%	1,08%

Theo bảng 6, tỷ lệ CVMLT/MLT và CVMLT/CNTC trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với một số tác giả trong và ngoài nước. Điều này có thể giải thích là do phụ nữ Việt Nam còn chịu ảnh hưởng của tư tưởng trọng nam khinh nữ, dẫn đến sinh đẻ nhiều, tỉ lệ mổ đẻ của nước ta lại cao,

một khác tỉ lệ có thai ngoài ý muốn lớn hơn nhiều so với các nước phát triển, dẫn đến tần suất CVMLT cao. Mặt khác, việc trang bị các thiết bị hiện đại đã góp phần rất lớn cho các bác sỹ sản khoa chẩn đoán sớm các trường hợp CVMLT nên ít bỏ sót các ca bệnh. Timor [3] khẳng định còn rất nhiều trường hợp CVMLT bị bỏ sót hoặc chưa được báo cáo, việc xử trí muộn có thể gây nên nhiều biến chứng nặng nề.

4.2. Chẩn đoán chữa tại vết mổ lấy thai

4.2.1. Triệu chứng cơ năng

19 trường hợp đến khám vì chàm kinh, Quick (+), 15 BN ra máu âm đạo dai dẳng, 10 BN đau bụng hạ vị, 1 BN ko có triệu chứng cơ năng đến khám tình cờ phát hiện CVMLT (22%). Theo Diem Thanh Thủy, Đinh Quốc Hưng, triệu chứng ra máu âm đạo gặp nhiều nhất với tỷ lệ là 64% & 68%, tiếp đến là đau bụng hạ vị với tỷ lệ là 20% & 25% [2] [4]. Rotas tổng hợp 59 bài báo với 1452 ca CVMLT thấy >50% các trường hợp không có triệu chứng lâm sàng chỉ phát hiện tình cờ khi đi khám bệnh [1]. Như vậy có thể thấy triệu chứng lâm sàng CVMLT nghèo nàn, không đặc hiệu, thường nhầm lẫn với các trường hợp có thai thông thường khác. Bởi vậy cần khuyến cáo các thai phụ nhất là các trường hợp có sẹo MLT cũ nên đi siêu âm phát hiện thai sớm ngay khi chàm kinh 1 tuần để sớm phát hiện CVMLT nếu có.

4.2.2. Triệu chứng thực thể

45 trường hợp đều có các dấu hiệu khám thực thể như một trường hợp có thai thông thường trong buồng tử cung, đặc biệt 9 BN khi khám qua cùng đồ trước thấy có hiện tượng phình đoạn eo tử cung. Điều này hoàn toàn hợp lý vì mặc dù CVMLT được coi là một dạng của CNTC nhưng nó lại nằm ở đoạn dưới tử cung tại vị trí vết mổ, nên các triệu chứng thực thể gần như giống chữa đúng vị trí trừ một số trường hợp thai to, nguy cơ vỡ sẹo mổ cũ thì bệnh nhân có thể có dấu hiệu đau hoặc chói. Trong nghiên cứu này chúng tôi không quan sát thấy trường hợp nào đau bụng nhiều.

4.2.3. Triệu chứng cận lâm sàng

30 trường hợp (66,7%) Doppler vùng sẹo mổ tăng sinh mạch máu ít, 15 trường hợp Doppler vùng sẹo mổ tăng sinh mạch máu nhiều. Vị trí túi thai trên SẢ và Doppler mạch máu vùng vết mổ rất có giá trị trong chỉ định điều trị và tiên lượng

bệnh. Chúng tôi không nghiên cứu được xu hướng phát triển của thai so với buồng tử cung hay bàng quang vì các bác sĩ SẢ không đọc, nhưng theo nghiên cứu của Diêm Thanh Thúy: 67% trường hợp túi thai có xu hướng phát triển về phía buồng tử cung, có ít mạch máu tăng sinh nên tỉ lệ điều trị thành công cao và không có tai biến; 19% túi thai ở phía trung gian (ở trong cơ tử cung và ăn sâu vào sẹo mổ), mạch máu tăng sinh không nhiều, xử trí bằng phương pháp hút thai thì có 44% trong nhóm này phải chuyển phẫu thuật vì chảy máu nhiều và tồn tại khối ÁVKĐN; 15% có xu hướng phát triển về phía bàng quang, mạch máu tăng sinh nhiều, điều trị thất bại lên tới 54% [2].

Trong nghiên cứu chúng tôi, tuổi thai trung bình phát hiện CVMLT là $5,9 \pm 1,5$ tuần, nhóm 4-5 tuần chiếm nhiều nhất, tiếp đến là 6-8 tuần, nhóm BN phát hiện muộn có tuổi thai >8 tuần (lớn nhất là 9 tuần) chiếm 20% tương đồng với một số nghiên cứu của Đinh Quốc Hưng tỉ lệ nhóm <6 tuần là 39%, 6-8 tuần là 32%, 8 tuần (lớn nhất là 12 tuần) là 14% [4]. Việc chẩn đoán sớm sẽ mang lại rất nhiều lợi ích, định hướng hướng xử trí đem đến sự an toàn cho BN. Theo Jukovic, tuổi thai chẩn đoán được khá muộn từ 4 - 23 tuần [5], có lẽ do BN đến khám muộn hoặc cố gắng theo dõi đến khi quyết định xử trí thì tuổi thai đã lớn.

4.4. Xử trí chửa tại vết mổ lấy thai

27 trường hợp được hút thai đơn thuần, 14 trường hợp hút thai + chèn bóng, 4 trường hợp hút thai + MTX. Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi có tuổi thai ≤ 9 tuần nên 100% các trường hợp đều được xử trí ban đầu bằng hút thai có hoặc không có hướng dẫn của siêu âm; sau hút nếu chảy máu thì chèn bóng; nếu β hCG giảm chậm < 50% sẽ điều trị kết hợp MTX; không có trường hợp nào được chỉ định ngay phẫu thuật cắt bỏ khối chửa hay cắt tử cung.

Hút thai đơn thuần: được chỉ định chủ yếu cho tuổi thai <8 tuần. Hút thai + chèn bóng chủ yếu áp dụng cho tuổi thai >8 tuần (90%) do các trường hợp này khối thai lớn, các gai rau ăn sâu trong vùng vết mổ, khi hút thai thường chảy máu nhiều. Theo bảng 3, phương pháp hút thai đơn thuần được chỉ định chủ yếu cho những trường hợp CVMLT mà SẢ Doppler có ít mạch máu tăng sinh tại vết mổ (83,3%). Ngược lại, phương pháp hút

thai + chèn bóng và hút thai + MTX được áp dụng điều trị cho những trường hợp SẢ Doppler có nhiều mạch máu tăng sinh vùng vết mổ ($p < 0,05$). 27 trường hợp được xử trí bằng phương pháp hút thai đơn thuần đều thành công với tuổi thai <8 tuần. So với các nghiên cứu khác thì tỉ lệ thành công theo phương pháp này trong nghiên cứu của chúng tôi là cao hơn với tuổi thai nhỏ. Theo Diêm Thanh Thúy, hút thai đơn thuần chiếm 71% & thành công 80% [2]; Đỗ Thị Ngọc Lan tỉ lệ thành công là 96% [6]. Như vậy nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước đã chứng minh, đối với tuổi thai nhỏ, mạch máu vùng vết mổ tăng sinh ít thì hút thai đơn thuần vẫn là phương pháp điều trị dễ chấp nhận vì tính đơn giản, an toàn, ít biến chứng hơn, chi phí điều trị thấp, nếu có chảy máu thì lượng máu mất cũng không nhiều vì các gai rau chưa ăn sâu và phát triển nhiều tại vùng vết mổ.

Hút thai + chèn bóng: 14 trường hợp được hút thai, sau hút chảy máu phải chèn bóng, tỉ lệ thành công là 71%. Có 4 trường hợp thất bại: 1 BN thai >7 tuần, sau hút + chèn bóng, BN tạm ổn định được cho về ngoại trú, 15 ngày sau quay lại viện vì ra máu kéo dài, SẢ có khối ÁVKĐN 46×53 mm ở eo TC, xét nghiệm β hCG 5818mUI/ml → được chỉ định mổ bụng cắt bỏ khối chửa, trong và sau mổ truyền 2 đơn vị hồng cầu khối cùng nhóm; 3 BN còn lại tuổi thai >8 tuần: 1 trường hợp sau hút thai 2 lần + chèn bóng 3 lần, β hCG 48h sau hút giảm >50% so với ban đầu, 1 tháng sau hút, SẢ vùng vết mổ đoạn dưới có khối ÁVKĐN 45×55 mm, vùng vết mổ tăng sinh mạch máu nhiều → được chỉ định mổ cắt bỏ khối chửa khâu lại vết mổ tử cung (BN mới có 1 con); 1 trường hợp khác đã đủ con CVMLT 9 tuần chết lưu, vùng vết mổ tăng sinh mạch máu nhiều, đã được chỉ định hút thai + chèn bóng, SẢ sau hút 48h có khối 61×68 mm ở đoạn eo → được chỉ định cắt tử cung bán phần, trong và sau mổ truyền 4 đơn vị hồng cầu khối cùng nhóm; trường hợp cuối cùng CVMLT 9 tuần chết lưu, vùng vết mổ tăng sinh nhiều mạch máu → chỉ định hút thai + chèn bóng, vẫn ra máu rất nhiều → được chỉ định mổ bụng cắt bỏ khối chửa, thất 2 động mạch tử cung, vẫn không có kết quả → chỉ định cắt tử cung bán phần mặc dù bệnh nhân mới có 1 con, tuổi còn trẻ (32 tuổi), trong và sau mổ truyền 3 đơn vị hồng cầu khối. Phương pháp hút thai sau

đó nếu thấy chảy máu thì chèn bóng, tuy nhiên theo chúng tôi đây không phải là phương pháp xử trí lý tưởng cho các trường hợp chửa tại VMLT với tuổi thai >8 tuần vì nguy cơ tai biến nhiều, do các gai rau đã ăn sâu vào tổ chức vết mổ, việc nạo hút khi tổ chức rau còn tươi nguy cơ băng huyết là rất lớn. Nghiên cứu của Diêm Thị Thanh Thủy tỉ lệ thành công của phương pháp hút thai + chèn bóng trong các trường hợp vùng vết mổ tăng sinh mạch máu nhiều là 50% [2]. Nên tránh với các trường hợp chửa tại VMLT có tuổi thai >8 tuần vùng vết mổ có nhiều mạch máu tăng sinh thì không nên hút thai ngay mà có thể dùng MTX (toàn thân hoặc tại chỗ), sau đó SẢ kiểm tra nếu thấy túi thai nhỏ lại hoặc vùng vết mổ mạch máu tăng sinh giảm, chỉ định hút thai thời điểm đó sẽ cho tỉ lệ thành công cao hơn, giảm biến chứng, tăng khả năng bảo tồn tử cung cho người phụ nữ.

Hút thai + điều trị MTX: 4 BN được hút thai + tiêm MTX toàn thân sau 48h, thành công 100%, cao hơn so với các nghiên cứu khác như của Diêm Thanh Thủy là 72% [2], Đỗ Ngọc Lan là 92%[6], 96% theo Đình Quốc Hưng [4]. Việc sử dụng MTX sau hút thai có thể là một giải pháp tốt trong những trường hợp βhCG sau hút thai giảm chậm (<50%), giúp rút ngắn thời gian nằm viện cũng như theo dõi ngoại trú của BN.

Phần lớn các tác giả nước ngoài đều khuyến cáo điều trị nội khoa kết hợp là phương pháp khá tối ưu nhất. Theo Timor (2012), nghiên cứu hồi cứu 26 BN CVMLT, trong đó 19 BN được tiêm 50mg MTX vào túi thai (25 mg tiêm vào phôi thai/thai nhi, 25 mg tiêm vào rau thai), 25 mg tiêm bắp, heo đôi βhCG, tìm thai/phôi thai, vùng vết mổ bằng SẢ doppler trong thời gian từ 24 - 177 ngày, không thấy có biến chứng trong tất cả các trường hợp và kết luận việc kết hợp tiêm 25mg MTX vào túi thai + 25 mg MTX phía sau rau đã đem lại thành công trong việc điều trị các trường hợp CVMLT [3]. Qua đó chúng ta thấy rằng phương pháp xử trí này rất an toàn, hiệu quả điều trị tốt hơn phương pháp hút thai trực tiếp khi chưa tiêm MTX.

Phẫu thuật (mổ cắt bỏ khối chứa hoặc cắt tử cung bán phần): trong nghiên cứu này chúng tôi không quan sát thấy có trường hợp CVMLT nào được chỉ định mổ cắt bỏ khối chứa hoặc cắt tử cung bán phần ngay từ đầu vì nhóm ĐTNC

của chúng tôi đa phần có tuổi thai ≤9 tuần. Các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài chỉ ra rằng đối với CVMLT nếu tuổi thai lớn & chưa đủ con, có thể chỉ định mổ cắt bỏ khối chứa, khâu lại sẹo mổ tại tử cung; còn trường hợp đã đủ con, lớn tuổi, vùng vết mổ có mạch máu tăng sinh nhiều thì nên chỉ định cắt tử cung bán phần ngay từ đầu để tránh mất máu không cần thiết. Theo nghiên cứu của Diêm Thanh Thủy, mổ cắt bỏ khối chứa được thực hiện ở 6/192 BN do tuổi thai lớn từ 9-11 tuần, 3 trường hợp mổ ngay không cần can thiệp gì, 3 trường hợp hủy thai sau 1 tuần mới phẫu thuật, 50% trường hợp phải truyền máu [2].

Liên quan giữa kết quả xử trí và tuổi thai: Theo bảng 4, tỷ lệ thành công là 100% ở các trường hợp tuổi thai <6 tuần, 92% ở thai 6-8 tuần, 77% ở thai >8 tuần, cao hơn so với nghiên cứu của Diêm Thanh Thủy với tỷ lệ thành công theo 3 nhóm tuổi thai trên lần lượt là 98%, 85% và 63% [2]. Điều này hoàn toàn hợp lý vì ĐTNC của tác giả lớn hơn mẫu nghiên cứu của chúng tôi rất nhiều. Như vậy, với các trường hợp CVMLT có tuổi thai nhỏ, chúng ta có thể sử dụng phương pháp hút thai vì tỉ lệ thành công cao, xử trí đơn giản, chi phí thấp, thời gian nằm viện ngắn. Vì vậy SẢ chẩn đoán sớm CVMLT là rất quan trọng, một sự chậm trễ trong chẩn đoán hoặc điều trị CVMLT có thể dẫn đến vỡ tử cung, cắt bỏ tử cung thậm chí có thể làm tăng nguy cơ tử vong ở mẹ.

Liên quan giữa kết quả xử trí ban đầu và Doppler vùng vết mổ: Theo bảng 5, nhóm BN vùng vết mổ có ít mạch máu tăng sinh sau khi xử trí cho tỉ lệ thành công là 97% so với 80% ở nhóm nhiều mạch máu tăng sinh. Như vậy, SẢ Doppler vùng vết mổ rất có giá trị trong việc định hướng thái độ xử trí ban đầu đối với CVMLT. SẢ Doppler vùng vết mổ có nhiều mạch máu tăng sinh làm tăng nguy cơ thất bại lên 7,2 lần so với ít mạch máu tăng sinh. Những trường hợp này theo chúng tôi nên kết hợp điều trị MTX trước, sau đó mới chỉ định hút thai sẽ thành công cao hơn và giảm nguy cơ chảy máu.

5. Kết luận

5.1. Chẩn đoán chửa tại vết mổ lấy thai
- Triệu chứng lâm sàng: chậm kinh chiếm tỉ

lệ lớn nhất (42,2%), tiếp đến là ra máu âm đạo (33,3%) và đau bụng vùng hạ vị (22,2%).

- Siêu âm Doppler: 30 trường hợp (66,7%) doppler vùng vết mổ tầng sinh mạch máu ít; 33,3% vùng vết mổ tầng sinh mạch máu nhiều.

5.2. Các phương pháp xử trí chữa tại vết mổ lấy thai và một số yếu tố liên quan đến kết quả xử trí

- Các phương pháp xử trí ban đầu CVMLT bao gồm: hút thai đơn thuần (60%), hút thai + chèn bóng (31,1%), hút thai + MTX (8,9%). Tỷ lệ thành công giảm dần theo tuổi thai: 100% với tuổi thai < 6 tuần, 91,7% với thai 6-8 tuần, 66,7% với thai > 8 tuần.

- Siêu âm Doppler có hình ảnh nhiều mạch máu tầng sinh vùng vết mổ làm tăng nguy cơ thất bại lên 7,2 lần so với ít mạch máu tầng sinh ($p < 0,05$).

6. Kiến nghị

- Các trường hợp CVMLT có tuổi thai ≤ 8 tuần có thể hút thai, chèn bóng nếu có chảy máu. Với các trường hợp có tuổi thai > 8 tuần nên kết hợp nhiều phương pháp xử trí khác nhau.

- Các thai phụ có sẹo mổ lấy thai nên khám sớm, nhất là khi có các dấu hiệu bất thường; các tuyến cơ sở nếu phát hiện CVMLT cần chuyển tuyến kịp thời tránh tai biến.

Tài liệu tham khảo

1. Rotas MA, Haberman S, Levgr M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstetrics & Gynecology*. 2007; 107(6): 1373-81.
2. Nguyễn Huy Bảo, Diễm Thị Thanh Thủy. Nhận xét 24 trường hợp chữa trên sẹo mổ lấy thai tại bệnh viện phụ sản Hà Nội 2009. Hội nghị SPK Việt Pháp 2010. 2010; 59-63.
3. Timor T.I.E. The diagnosis, treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012; 207(1): 44-47.
4. Đinh Quốc Hùng. Nghiên cứu chữa ở sẹo mổ lấy thai tại Bệnh viện Phụ Sản trung ương. Luận văn bác sỹ chuyên khoa II, Trường Đại học Y Hà Nội; 2011.
5. Jukovic D., Hillaby K, Sali. First trimester diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine segment cesarean section scar. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013(21): 220-7.
6. Đỗ Thị Ngọc Lan. Tình hình chữa tại sẹo mổ lấy thai cũ tại Bệnh viện phụ sản Trung Ương từ tháng 3/2011-2/2012. *Tạp chí Phụ Sản*. 2012(10): 173-83.



Uterocervical angle and cervical length measurements for spontaneous preterm birth prediction in low-risk singleton pregnant women: a prospective cohort study

Trang Thi Hoang Nguyen^{1,2} · Tam Van Vu¹ · Huy Vu Quoc Nguyen³

Received: 28 March 2024 / Accepted: 9 July 2024
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2024

Abstract

Purpose Preterm birth is the leading cause of early neonatal morbidity and mortality. Strategies to predict preterm birth risk can help improve pregnancy outcomes. Even pregnant women without known risk factors for preterm birth can also experience it. This study aimed to evaluate the ability of the uterocervical angle and cervical length to predict spontaneous preterm birth in low-risk singleton pregnant women.

Methods A prospective study on 1107 singleton pregnant women between 16⁺⁰ and 23⁺⁶ weeks gestation at low risk for spontaneous preterm birth who were treated at the Haiphong Hospital of Obstetrics and Gynecology, Vietnam, between September 2020 and September 2021 was conducted. A single sonographer assessed the cervical length and the uterocervical angle using transvaginal ultrasonography. The patients were followed up until delivery to determine the main pregnancy outcome (spontaneous preterm birth before 37 weeks gestation). The cut-off points for the uterocervical angle and cervical length were established by analyzing the receiver operating characteristic curve. The sensitivity, specificity, likelihood ratio, positive and negative predictive values, and accuracy of the uterocervical angle and cervical length for predicting spontaneous preterm birth were determined.

Results A uterocervical angle $\geq 99^\circ$ predicted spontaneous preterm birth at < 37 weeks, with a sensitivity and specificity of 91% and 76%, respectively. A cervical length ≤ 33.8 mm predicted preterm birth at < 37 weeks with a sensitivity and specificity of 25% and 66%, respectively. A uterocervical angle $\geq 99^\circ$ combined with a cervical length ≤ 33.8 mm yielded the sensitivity, specificity, positive predictive value, likelihood ratio, and accuracy of spontaneous preterm birth prediction of 66%, 93%, 36%, 9, and 91%, respectively; thus provided a significant increase of specificity with an acceptable reduction of sensitivity as compared to cervical length alone.

Conclusion Besides the cervical length, the uterocervical angle can be considered a valuable ultrasound parameter for predicting spontaneous preterm birth in low-risk singleton pregnant women. Combining the uterocervical angle and cervical length yielded stronger spontaneous preterm birth prediction values.

Keywords Uterocervical angle · Cervical length · Preterm birth · Low risk · Singleton pregnancy

Huy Vu Quoc Nguyen
nvqhuy@huemed-univ.edu.vn; nvqhuy@hueuni.edu.vn

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Haiphong University of Medicine and Pharmacy, 72A Nguyen Binh Khiem St., Haiphong, Vietnam

² Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Medicine and Pharmacy, Hue University, 6 Ngo Quyen St., Hue 491200, Vietnam

³ Department of Obstetrics and Gynecology, University of Medicine and Pharmacy, Hue University, 6 Ngo Quyen St., Hue 491200, Vietnam

What does this study add to the clinical work

Besides the cervical length, the uterocervical angle can be considered a valuable ultrasound parameter for predicting spontaneous preterm birth in low-risk singleton pregnant women. Combining the uterocervical angle and cervical length yielded stronger spontaneous preterm birth prediction values.

Introduction

According to the World Health Organization, preterm birth is traditionally defined as birth before 37 completed weeks of gestation. However, preterm birth is a complex, highly heterogeneous syndrome that defines novel phenotypes associated with multiple risk factors and etiologically [1], and possibly different mechanisms related to differences in cervical length between singletons and twins [2]. Several maternal factors contribute to preterm birth, including pre-pregnancy body mass index, smoking habits, the interval between pregnancies, and a history of spontaneous preterm birth [3]. Additionally, pregnancy-related characteristics such as infections, shortened cervix, and cervical elastic properties also play a role [4–6]. However, most of these risk factors have limited predictive value, except a history of previous preterm birth. As a result, the cause of preterm birth remains unknown in nearly half of the cases [7]. Approximately 15 million babies are born prematurely each year globally, with more than 60% of preterm births occurring in Africa and South Asia [8]. In Vietnam, the preterm birth rate is 9%, ranking 21st worldwide [9]. Spontaneous preterm birth (sPTB) accounts for approximately two-thirds of all preterm births and continues to be a major challenge in obstetrics. This is the leading cause of early neonatal morbidity and mortality, primarily due to the presence of underdeveloped lungs, brain hemorrhage, and infection. These complications can have long-term neurological consequences, including intellectual impairment, cerebral palsy, chronic lung disease, and visual and auditory impairment [10].

To reduce the risk of complications associated with preterm birth, various prediction strategies have been proposed to enable the use of preventive measures that can improve pregnancy outcomes. A history of preterm birth is considered the most important risk factor for subsequent preterm birth. Nevertheless, a history of preterm birth is only present in approximately 10% of women with preterm births occurring before 34 weeks of gestation [11, 12]. Several scoring systems for preterm birth risk rely solely on a history of preterm birth, leading to limitations in accuracy and reproducibility across different populations [13]. Currently, cervical length measurement through transvaginal ultrasound in the second trimester is the most common screening strategy. In the case of a positive finding, vaginal progesterone treatment is highly recommended for preventing preterm birth [14, 15]. For singleton pregnancies, a cervical length of 25 mm or less is considered to increase the risk of preterm birth; however, the preterm birth detection rate before 32 weeks of gestation is only approximately 55%, with a false-positive rate of 10% [16, 17].

The uterocervical angle has recently been proposed as a potential ultrasound parameter for predicting preterm birth [18, 19]. When the uterocervical angle is obtuse, the cervical canal is more affected by the gravitational force from the uterus and fetus, leading to the gradual shortening and dilatation of the cervix [20, 21]. Combining the uterocervical angle with cervical length has been reported to improve preterm birth prediction [22, 23]. The primary focus of previous research concerning the prediction of preterm birth has been a prior history of preterm birth and short cervical length. However, pregnant women without known risk factors for preterm birth can also experience preterm birth, with a rate of approximately 8% [24]. To date, very few studies have evaluated the prognostic value of the uterocervical angle and cervical length for predicting preterm birth in low-risk pregnant women. Accordingly, this study aimed to evaluate the effectiveness of the uterocervical angle and cervical length for predicting spontaneous preterm birth in low-risk singleton pregnant women.

Methods

Study design

This was a prospective cohort study conducted at the Department of Pregnancy Management and Prenatal Diagnosis of Haiphong Hospital of Obstetrics and Gynecology, Vietnam, from September 2020 to September 2021.

Sample size calculation

The sample size equation for estimating the sensitivity of a test was used to calculate the sample size for this study as follows:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \text{Sens} (1-\text{Sens})}{d^2 \text{Prev}}$$

For which:

α : type I error ($\alpha = 0.05$).

Sens: the estimated sensitivity of the uterocervical angle test (Sens = 0.83) [24].

d : the estimated margin of error ($d = 0.1$).

Prev: the prevalence of preterm birth in the general population (Prev = 0.81) [24].

Based on these values, the minimum sample size was 680 participants. This study included 1107 pregnant women.

Study population

All singleton pregnant women aged 18–40 years between 16⁺⁰ and 23⁺⁶ weeks gestation who had living fetuses and were treated at the Haiphong Hospital of Obstetrics and Gynecology, Vietnam, from September 2020 to September 2021 were counseled, and invited to participate in this study.

Gestational age was determined by the first day of the last menstrual period or by the expected date of birth determined via ultrasound in the first trimester.

The exclusion criteria included women who had one or more of the following high-risk factors for spontaneous preterm birth (sPTB): (1) a history of sPTB or second-trimester miscarriage (miscarriage at 13⁺⁰–19⁺⁶ weeks gestation) [25], (2) a cervical length ≤ 25 mm, (3) a history of cervical surgery (conization, loop electrosurgical excision procedure (LEEP)), (4) signs of threatened miscarriage or PTB, (5) medically indicated PTB or (6) loss to follow-up.

A total of 1,228 singleton pregnant women at 16⁺⁰–23⁺⁶ weeks gestation voluntarily participated in the study. Each patient underwent cervical length and uterocervical angle measurements once at the time of enrollment during the 16⁺⁰ and 23⁺⁶ weeks gestation and was closely followed up to delivery.

The demographic information of the participants was collected and documented at the time of recruitment. Pregnancy and neonatal outcomes were recorded in electronic medical records. Women who gave birth at hospitals other than the study site were contacted by phone. After excluding 121 pregnant women who were either at high risk of sPTB, had a medical indication for PTB, or were lost to follow-up, the final study population included 1107 pregnant women.

Assessment of cervical length and the uterocervical angle

Cervical length (CL) and uterocervical angle (UCA) measurements were performed transvaginally by a single doctor who was certified and monitored by the Foetal Medicine Foundation using Samsung Hera W10 (Korea) and GE Voluson E6 (GE Healthcare Korea) ultrasound machines with

a 7.5–10 MHz endovaginal probe. The pregnant woman was placed in the dorsal lithotomy position with an empty bladder. The probe was placed into the anterior fornix of the vagina and positioned so that the endocervical canal could be visualized without excessive pressure. The cervix accounts for approximately 50–75% of the images and should be measured along its longitudinal axis. For CL measurements, a straight line was drawn from the internal to the external cervical os [26]. Three CL measurements were obtained and recorded as the shortest value (Fig. 1a). The UCA was defined as the angle between the two lines and was assessed according to the technique described by Dziados et al. [22]: the first line was drawn from the external to the internal os of the cervix, and the second line was drawn tangentially to the anterior wall of the lower uterine segment, passing through the internal cervical os. Three UCA measurements were obtained, and the greatest value was used for analysis (Fig. 1b).

Outcome measures

The main outcome of this study was spontaneous preterm birth before 37 weeks gestation.

Ethical considerations

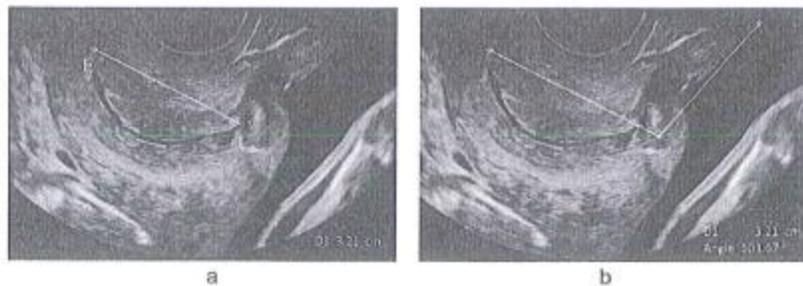
The study was approved by the Ethical Council in Biomedical Research of Hue University of Medicine and Pharmacy, Vietnam (Ethics Committee ID number H2020/035) and the Scientific Council of Haiphong Hospital of Obstetrics and Gynecology, Vietnam (IEC, 1186/QD-BVPSHP). All the participants were fully informed about the study, and written informed consent was obtained before any procedures were conducted.

Statistical analysis

SPSS version 20.0 was used for the statistical analysis.

The categorical variables are reported as numbers and percentages, and the continuous variables are reported as the mean and standard deviation. The Kolmogorov–Smirnov

Fig. 1 **a** TVS CL measurement: measured between the external os (E) and internal os (I); **b** TVS UCA measurement: measurement of the angle between the cervical canal and the lower uterine segment



test was used to determine the the data distribution. The chi-square test was used to compare the distribution of categorical data, and the Student's t-test or the Mann–Whitney U test was used to test the difference between the two means.

The correlations between the UCA and CL values and gestational age at delivery were evaluated with the Pearson chi-square correlation coefficient. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to assess the ability of the UCA and CL to predict sPTB and determine the appropriate cut-off point to provide maximum sensitivity (Se) and specificity (Sp). Multivariate logistic regression adjusted for UCA, CL, maternal age, and obstetric history was performed to determine the associations of the UCA and CL with sPTB at the cut-off points (Fig. 2).

A p-value < 0.05 was considered to indicate statistical significance.

Results

Among the 1107 participants at low risk for preterm birth included in our study, 67 had spontaneous PTB at < 37 weeks (6.1%).

The mean UCA at ultrasound was significantly greater in the preterm birth group (119.4 ± 18.5 degrees) than in the term group (82.4 ± 12.1 degrees) ($p < 0.001$). In addition, the mean CL was significantly shorter in pregnant women in the preterm group (32.1 ± 4.2 mm) than in those in the term group (36.4 ± 5.1 mm) ($p < 0.001$).

The area under the curve of the UCA was 0.90 (95% CI: 0.87–0.93) (Fig. 3a).

The area under the curve of the CL was 0.76 (95% CI: 0.70–0.82) (Fig. 3b).

There was a significant positive correlation between CL and gestational age at delivery ($r = 0.16$, $p < 0.001$) and a significant negative correlation between the UCA and gestational age at delivery ($r = -0.4$, $p < 0.001$) (Fig. 4).

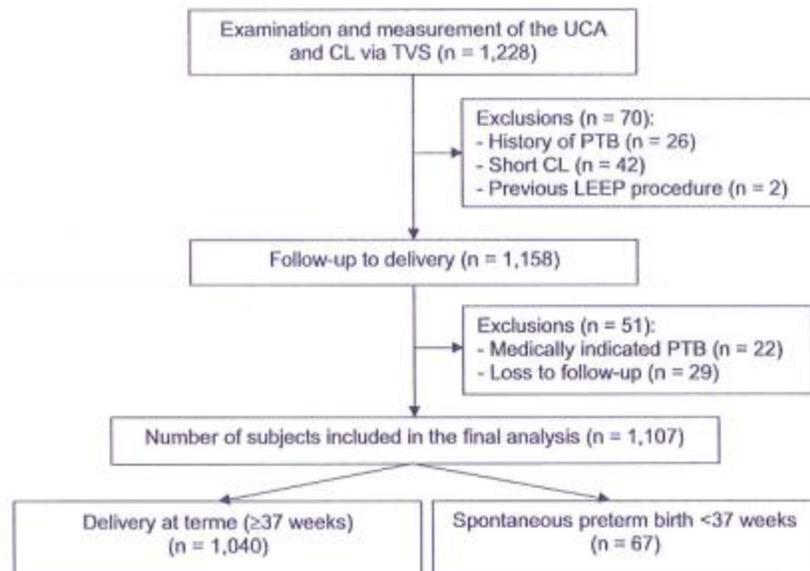
Logistic regression analysis revealed that a $UCA \geq 99^\circ$, a $CL \leq 33.8$ mm, and the combination of a $UCA \geq 99^\circ$ and a $CL \leq 33.8$ mm were significantly associated with spontaneous preterm birth at < 37 weeks, with ORs (95% CIs) of 35.6 (14.9–85.0), 13.8 (6.5–29.3), and 24.3 (13.9–42.4), respectively (Table 1).

The optimal UCA cut-off for predicting spontaneous preterm birth at < 37 weeks according to the ROC curve was 99° , with a sensitivity (Se) and specificity (Sp) of 91% and 76%, respectively. In addition, at a cut-off point of 33.8 mm, the Se and Sp of the CL for predicting spontaneous preterm birth at < 37 weeks were 25% and 66%, respectively. Moreover, the use of both a $UCA \geq 99^\circ$ and $CL \leq 33.8$ mm yielded the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), positive likelihood ratio (LR+), and accuracy (ACC) for the prediction of preterm birth at < 37 weeks of 66%, 93%, 36%, 9, and 91%, respectively (Table 2).

Discussion

Among the 1107 low-risk participants included in our study, 6.1% gave birth at < 37 weeks, which is lower than that reported in previous studies [27, 28].

Fig. 2 Study diagram



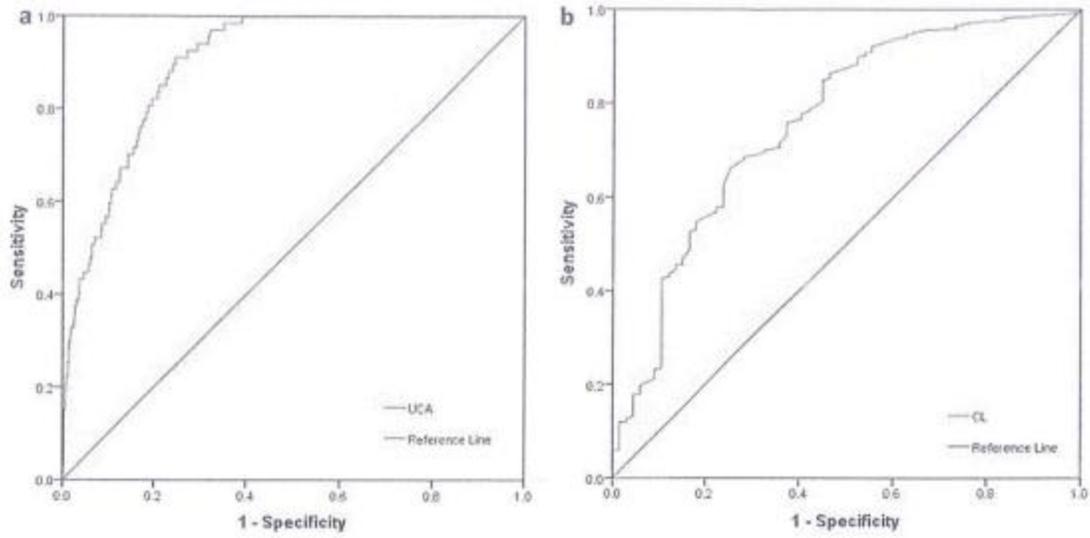


Fig. 3 a The receiver operating characteristic curves for UCA and spontaneous preterm birth at <37 weeks. b The receiver operating characteristic curves for CL and term birth (birth \geq 37 weeks)

Fig. 4 The correlation among the UCA, CL, and gestational age at delivery. a Correlation between CL and gestational age at delivery. b The correlation between the UCA and gestational age at delivery

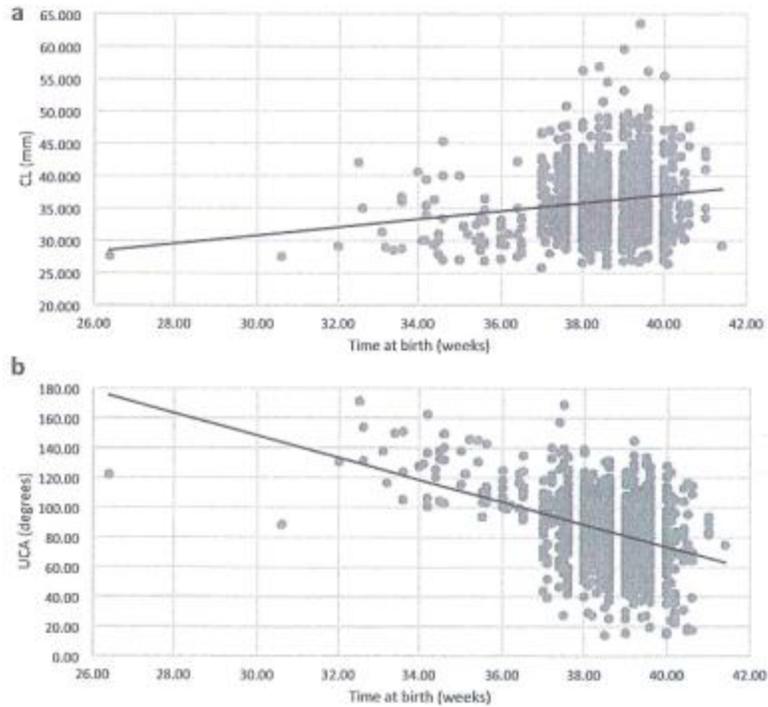


Table 1 The association among the UCA, CL, and spontaneous preterm birth at <37 weeks at the UCA and CL cut-off points

Parameter	Beta	OR	95% CI	p
UCA $\geq 99^\circ$ ^a	3.6	35.6	14.9–85.0	<0.001
CL ≤ 33.8 mm ^b	2.6	13.8	6.5–29.3	<0.001
UCA $\geq 99^\circ$ and CL ≤ 33.8 mm ^c	3.2	24.3	13.9–42.4	<0.001

^aAdjusted for CL, maternal age, and obstetric history^bAdjusted for UCA, maternal age, and obstetric history^cAdjusted for maternal age and obstetric history

As shown in Table 3, the mean CL was significantly shorter in the participants who delivered preterm than in those who delivered at term, and the mean UCA was significantly greater in those who delivered preterm. These results were in agreement with the findings of previous studies conducted in unselected singleton pregnant women; the UCA was significantly wider in singleton pregnant women with sPTB [29–33]. The pressure applied by the surrounding pelvic organs, more importantly from the growing uterus

during pregnancy, could alter the internal ostium (os) and cervical function [34]. Some ultrasonographic parameters, such as the CL and UCA, have been used to assess cervical structure. In this regard, it can be said that an obtuse cervical angle is associated with a straight and direct force from the pregnant uterus, while an acute cervical angle is associated with a less direct force, maintaining the integrity of the cervix. In other words, the hypothesis is that the cervical angle acts as a barrier that affects the progression of labor when the angle is acute [20, 35, 36].

Our study revealed that the optimal UCA and CL cut-off values for predicting sPTB at <37 gestational weeks in low-risk participants were 99 degrees and 33.8 mm, respectively, which were similar to the results reported by Minoo Movahedi et al. [37], who recruited patients using the same criteria. Their study found the UCA and CL thresholds for sPTB prediction were 106° and 33 mm, respectively. These results were also consistent with the recent study by M Zhang et al. [38] on 275 singleton pregnancies in early and mid-pregnancy, which showed the optimal threshold of UCA and CL to predict sPTB <37 weeks gestation was 96° and 33.8 mm, respectively. Additionally, Sawaddisan

Table 2 Diagnostic performance of the UCA and CL for spontaneous predicting preterm birth at <37 weeks at the UCA and CL cut-off points

Parameter	Sc	Sp	PPV	NPV	LR+	LR–	ACC
UCA $\geq 99^\circ$	0.91	0.76	0.19	0.99	3.7	0.1	0.76
CL ≤ 33.8 mm	0.25	0.66	0.05	0.93	0.8	1.1	0.63
UCA $\geq 99^\circ$ and CL ≤ 33.8 mm	0.66	0.93	0.36	0.98	9	0.4	0.91

Table 3 General characteristics of the study participants (n = 1107)

Characteristics n (%) or median	Full-term birth (≥ 37 weeks) (n = 1,040)	Spontaneous Preterm birth <37 weeks (n = 67)	p-value
Maternal characteristics			
Maternal age (years)	28.83 \pm 5.12	29.27 \pm 5.24	0.501 ^a
Obstetric history			0.523 ^b
Nulliparous	444 (42.7%)	24 (35.8%)	
Multiparous	595 (57.2%)	43 (64.2%)	
Gestational age at TVS (weeks)	20 \pm 2.4	21.2 \pm 1.9	<0.001 ^a
CL at TVS (mm)	36.4 \pm 5.1	32.06 \pm 4.2	<0.001 ^a
UCA at TVS (degrees)	82.4 \pm 12.1	119.4 \pm 18.5	<0.001 ^a
Neonatal characteristics and outcomes			
Gestational age at birth (weeks)	38.7 \pm 0.9	34.9 \pm 1.7	<0.001 ^a
Birth weight (grams)	3178.1 \pm 284.5	2446.3 \pm 404.6	<0.001 ^a
C-section delivery	429 (41.3%)	11 (16.4%)	<0.001 ^b
NICU admission	31 (3.0%)	35 (52.2%)	<0.001 ^b
Deaths	0	1 (1.5%)	NA

SD standard deviation, TVS transvaginal ultrasound, CL cervical length, UCA uterocervical angle, NICU neonatal intensive care unit, NA not applicable

^aStudent's t-test^bChi-square test

et al. [24] reported that a UCA $\geq 110^\circ$ measured later than 19.5 weeks of gestation corresponded to an 83.3% sensitivity for predicting sPTB. A study conducted by Paul Guerby et al. [39] revealed that a mid-trimester CL < 30 mm could detect 35% of all spontaneous PTBs before 35 weeks gestation at a false-positive rate of 5% in low-risk nulliparous women. It is important to note that their study included only women with no previous pregnancies, and ultrasound was conducted between 20 and 24 weeks gestation.

Our findings also demonstrated that at the cut-off points, a UCA $\geq 99^\circ$, a CL ≤ 33.8 mm, and the combination of a UCA $\geq 99^\circ$ and a CL ≤ 33.8 mm were significantly associated with sPTB at < 37 weeks gestation, with ORs (95% CIs) of 35.6 (14.9–85.0), 13.8 (6.5–29.3), and 24.3 (13.9–42.4), respectively.

Nonetheless, our study of low-risk pregnant women showed that a CL of 33.8 mm or less was a poor predictor for sPTB, unlike in the general population [40], with a low sensitivity of 25%, and a specificity of 66%. On the other hand, the area under the curve of CL in the prediction of term birth was 0.76. Our results were similar to a recent systematic review [27] that analyzed 15 studies providing data on the UCA and CL test characteristics for predicting sPTB. This review revealed that for the general population, the UCA alone exhibited higher sensitivity (0.70) than CL (0.46) but had a lower specificity (0.67) than CL (0.90). Jeanine van der Ven et al. [41] also reported that mid-trimester CL measurements had limited value for predicting sPTB in a large population of low-risk singleton pregnant women from 16⁺⁰–21⁺⁶ weeks gestation, with an AUC of 0.56 for sPTB before 37 weeks gestation. This finding was also consistent with a previous study by Iams et al. [42], which revealed that the positive predictive value of CL was poor (ranging from 6 to 44%), and the sensitivity was only 47% in a low-risk population. A recent study by Souka et al. compared the effect of a policy of screening for sPTB by CL measurement via TVS and no-screening in low-risk singleton pregnancies demonstrated that the screened population had significantly lower chance of preterm birth less than 32 weeks compared to the no-screened population (0.3% versus 0.8%, respectively). However, this study differs from ours in two ways: the screening was conducted later, at 20–24 weeks of gestation, and it included pregnant women with a short CL, who are therefore considered a higher-risk population for sPTB [43].

In contrast, the UCA could be used as a predictive parameter to identify women at risk of sPTB in this low-risk population. The UCA alone had greater sensitivity and specificity than the CL, with a UCA of 99 degrees or more having a sensitivity and specificity of 91% and 75%, respectively. In addition, the area under the curve of the UCA was 0.9, which performed well in identifying women at risk of sPTB in our study population. This finding contradicts the results

reported by Sawaddisan et al. [24], who reported that the UCA in the second trimester is not a good predictor of sPTB in low-risk pregnant women. The discrepancy in the findings may arise from the smaller sample size examined in their study compared to ours. However, Wagner et al. showed that the measurement of UCA may not be useful in predicting sPTB in symptomatic women (those experiencing pain with regular uterine contractions, and a CL of 25 mm or less) [44].

Remarkably, our findings showed that while CL alone was not a reliable predictor of sPTB in this low-risk population, combining CL with the UCA improved the predictive value compared to the UCA alone. The use of both a UCA $\geq 99^\circ$ and a CL ≤ 33.8 mm yielded the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), positive likelihood ratio (LR+), and accuracy (ACC) for the prediction of sPTB at < 37 weeks gestation of 66%, 93%, 36%, 9, and 91%, respectively; thus provided a significant increase of specificity with an acceptable reduction of sensitivity as compared to cervical length alone; which agreed with the results reported in previous studies [22, 45]. Measuring the UCA at the same time as the CL for screening sPTB according to recommendations (at a gestational age of 16–24 weeks) is convenient in clinical practice and may increase the effectiveness of sPTB prediction when combining these two parameters.

The main strength of this study is that it is the first study conducted among low-risk singleton pregnant women in Vietnam, with a large sample size that demonstrated the ability of the UCA and CL to predict sPTB. However, even when multivariate logistic regression was used to assess the associations among the UCA, CL, and sPTB, we cannot deny that other factors may have influenced the outcome of sPTB, such as infection, cervical elastic properties, smoking habits, and pre-pregnancy body mass index... Further, multicentre studies are required to evaluate the consistency of these results and establish definitive conclusions.

Conclusion

The results of this study suggest that, besides the cervical length, the uterocervical angle measured during the second trimester via transvaginal ultrasound could be a valuable parameter for predicting spontaneous preterm birth in low-risk singleton pregnant women. The use of the combination of the uterocervical angle and cervical length yielded stronger spontaneous preterm birth prediction values.

Acknowledgements The authors would like to thank all the pregnant women who agreed to participate in this study.

Author contributions N.T.H.T., V.V.T., and N.V.Q.H. designed the study. N.T.H.T. and V.V.T. performed data collection. N.T.H.T. and N.V.Q.H. performed statistical analyses and wrote the first manuscript. N.T.H.T., V.V.T., and N.V.Q.H. critically revised successive drafts of the paper. All authors read and approved the final manuscript.

Funding This research did not receive specific grants from funding agencies in the public, commercial, or nonprofit sectors.

Data availability The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Declarations

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval The research proposal was approved by the Ethical Council in Biomedical Research of Hue University of Medicine and Pharmacy, Vietnam (Ethics Committee ID number H2020/035) and the Scientific Council of Hai Phong Hospital of Obstetrics and Gynecology, Vietnam (IEC, 1186/QĐ-BVPSHP).

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Villar J et al (2024) Etiologically based functional taxonomy of the preterm birth syndrome. *Clin Perinatol* 51(2):475–495
- Cavoretto PI, Candiani M, Farina A (2024) Spontaneous preterm birth phenotyping based on cervical length and immune-mediated factors. *JAMA Netw Open* 7(4):e244559
- Basri NI et al (2024) Cervical length screening among low-risk women; relationship of body mass index on cervical length and risk of preterm birth. *BMC Pregnancy Childb* 24(1):363
- Steetskamp J et al (2024) Does vaginal bacterial colonization contribute to preterm birth in women with asymptomatic shortened cervix? *Arch Gynecol Obstet* 310(1):121–127
- Li J et al (2024) Cervical elastography: finding a novel predictor for improving the prediction of preterm birth in uncomplicated twin pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 309(6):2401–2410
- Rauh M et al (2023) Prevalence of genital Mycoplasma in pregnancies with shortened cervix. *Arch Gynecol Obstet*. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07252-w>
- Thain S et al (2020) Spontaneous preterm birth and cervical length in a pregnant Asian population. *PLoS One* 15(4):e0230125
- WHO (2023) 152 million babies born preterm in the last decade. <https://www.who.int/news/item/09-05-2023-152-million-babies-born-preterm-in-the-last-decade?s=03>. Accessed 9 May, 2023
- OECD/World Health Organization (2018) "Preterm birth and low birth weight", in health at a glance: Asia/Pacific 2018: measuring progress towards universal health coverage. OECD Publishing, Paris
- Harrison MS, Goldenberg RL (2016) Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 21(2):74–79
- Adams MM et al (2000) Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. *JAMA* 283(12):1591–1596
- Ananth CV et al (2006) Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 195(3):643–650
- Honest H et al (2004) The accuracy of risk scores in predicting preterm birth—a systematic review. *J Obstet Gynecol* 24(4):343–359
- Coutinho CM et al (2022) ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 60(3):435–456
- Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth (2021) ACOG practice bulletin, number 234. *Obstet Gynecol* 138(2):e65–e90
- Crane JM, Hutchens D (2008) Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31(5):579–587
- To M et al (2006) Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27(4):362–367
- Hessami K et al (2021) The novel ultrasonographic marker of uterocervical angle for prediction of spontaneous preterm birth in singleton and twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 48(2):81–87
- Tanacan A et al (2024) The utility of combined utero-cervical mdx in predicting preterm delivery in pregnant women with preterm uterine contractions. *Arch Gynecol Obstet*. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07395-4>
- Arabin B, Alfirevic Z (2013) Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound Obstet Gynecol* 42(4):390–399
- Cannie MM et al (2013) Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 42(4):426–433
- Dziadosz M et al (2016) Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 215(3):376.e1–7
- Singh PK et al (2022) Evaluation of uterocervical angle and cervical length as predictors of spontaneous preterm birth. *Indian J Radiol Imaging* 32(1):10–15
- Sawaddisan R et al (2020) Uterocervical angle measurement for preterm birth prediction in singleton pregnant women with no history of preterm birth and normal cervical length: a prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 252:30–35
- American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) ACOG practice bulletin no. 135: second-trimester abortion. *Obstet Gynecol* 121(6):1394–406
- Cervical assessment (2016) <https://fetalmedicine.org/education/cervical-assessment>. Accessed on Mar 1st, 2024.
- Ibrahim M, Moharam N, Rehan AR (2022) Assessment of uterocervical angle as an ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth in singleton pregnancy. *Int J Health Sci* 6(57):915–925
- Daskalakis G et al (2018) Assessment of uterocervical angle width as a predictive factor of preterm birth: a systematic review of the literature. *Biomed Res Int* 2018:1837478
- Goldstein MJ, Bailer JM, Gonzalez-Brown VM (2023) Uterocervical angle in predicting spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *AJOG Glob Rep* 3(3):100240
- Khamees RE et al (2022) Uterocervical angle versus cervical length in the prediction of spontaneous preterm birth in singleton pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 156(2):304–308
- Makled A et al (2021) Relationship between Uterocervical Angle and Prediction of Spontaneous Preterm Birth. *Evid Based Women's Health J* 11(3):256–263
- Sochacki-Wójcicka N et al (2015) Anterior cervical angle as a new biophysical ultrasound marker for prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 46(3):377–378

33. Farràs Llobet A et al (2018) The uterocervical angle and its relationship with preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 31(14):1881–1884
34. House M, McCabe R, Socrate S (2013) Using imaging-based, three-dimensional models of the cervix and uterus for studies of cervical changes during pregnancy. *Clin Anat* 26(1):97–104
35. Keeganassiril A et al (2007) Pre-induction sonographic assessment of the cervix in the prediction of successful induction of labour in nulliparous women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 47(5):389–393
36. Weiner E et al (2017) The placental factor in spontaneous preterm birth in twin vs. singleton pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 214:1–5
37. Movahedi M et al (2024) The uterocervical angle-cervical length ratio: A promising predictor of preterm birth? *Int J Gynecol Obstet*. <https://doi.org/10.1002/ijgo.15361>
38. Zhang M et al (2024) Changes of uterocervical angle and cervical length in early and mid-pregnancy and their value in predicting spontaneous preterm birth. *Front Physiol*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1304513>
39. Guerby P et al (2023) Midtrimester cervical length in low-risk nulliparous women for the prediction of spontaneous preterm birth: should we consider a new definition of short cervix? *Am J Perinatol* 40(2):187–193
40. Celik E et al (2008) Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31(5):549–554
41. van der Ven J et al (2015) The capacity of mid-pregnancy cervical length to predict preterm birth in low-risk women: a national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 94(11):1223–1234
42. Iams JD et al (1996) The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 334(9):567–573
43. Souka AP, Maritsa VA, Eleftheriades M (2024) Screening vs. no screening for preterm delivery in low-risk singleton pregnancies: comparison by propensity score analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 309(1):133–138
44. Wagner P et al (2021) Measurement of the uterocervical angle for the prediction of preterm birth in symptomatic women. *Arch Gynecol Obstet* 304(3):663–669
45. Knight JC et al (2018) Uterocervical angle measurement improves prediction of preterm birth in twin gestation. *Am J Perinatol* 35(7):648–654

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

RESEARCH

Open Access



Distribution of uterocervical angles of pregnant women at 16⁺⁰ to 23⁺⁶ weeks gestation with low risk for preterm birth: first vietnamese cohort of women with singleton pregnancies

Thi Hoang Trang Nguyen^{1,2}, Van Tam Vu¹ and Vu Quoc Huy Nguyen^{2*}

Abstract

Background Cervical length (CL) measured by ultrasound in the second trimester is a predictor of spontaneous preterm birth (sPTB). The uterocervical angle (UCA) has recently been suggested as a predictor to identify women at risk of sPTB. The aim of this study was to investigate the UCAs' distribution in singleton pregnant women at 16⁺⁰–23⁺⁶ weeks of gestation with low risk for sPTB.

Methods This was a prospective cohort study of 1,051 pregnant women with singleton pregnancies at low risk for preterm delivery. Pregnant women with a viable singleton fetus at 16⁺⁰–23⁺⁶ weeks of gestation were enrolled in the study conducted at the Haiphong Hospital of Obstetrics and Gynecology, Vietnam, from 09/2019 to 09/2020. CL and the UCA were assessed using transvaginal ultrasonography (TVS) by a single sonographer. Subjects were followed-up until the end of pregnancy, and maternal and neonatal outcomes were recorded. The UCAs' range and their relationship with gestational age were evaluated using regression analysis. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results The normal range of the UCA (5th–95th percentiles) was 46.47° (95% CI, 40.27°–51.81°) to 127.06° (95% CI, 123.02°–130.71°). The UCAs in the preterm birth (< 37 weeks) and full-term groups were 117.86° ± 20.25° and 83.80° ± 24.18°, respectively ($p < 0.001$). Linear regression analysis showed a significant change in the UCA range from 16⁺⁰ to 23⁺⁶ weeks of gestation (2.51 degrees per week, $p < 0.001$). The linear function yielded the highest correlation coefficient in the variation rule of the UCA values ($r = 0.22$). A total of 42/63 (66.7%) patients with preterm birth < 37 weeks had a UCA above the 75th percentile. The majority of women with preterm birth had a UCA ≥ 95° compared with those with full-term delivery (88.9% vs. 31.3%, $p < 0.001$).

*Correspondence:

Vu Quoc Huy Nguyen
mqhuy@huemed-univ.edu.vn

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Conclusions The results of this study present background information about the normal range of UCA values in singleton pregnant women at 16⁺⁰ to 23⁺⁶ weeks at low risk for sPTB in this Vietnamese cohort. In this study population at low risk for sPTB, pregnant women with a UCA value $\geq 95^\circ$ were also considered at risk for preterm birth.

Keywords Uterocervical angle (UCA), Singleton pregnancy, Preterm birth

Background

According to the World Health Organization, a preterm birth (PTB) is defined as a live birth occurring between 20⁺⁰ and 36⁺⁶ gestational weeks [1]. Globally, the prematurity rate is 10.6%, resulting in nearly one million neonatal deaths each year [2, 3]. In Vietnam in 2014, the data showed a PTB rate of 9%, ranking Vietnam 21st in the world [4]. Preterm birth is a major cause of neonatal morbidity and mortality, mostly due to immature respiratory organs, cerebral hemorrhage and infection, which can lead to long-term neurological deficits such as intellectual impairment, cerebral palsy, chronic lung disease, deafness and blindness [3, 5]. Approximately one-third of all preterm births are medically indicated, and the rest occur spontaneously, which remains a challenge in obstetric care [6]. Early identification of subjects at risk of spontaneous preterm birth (sPTB) from the general pregnant population is essential for offering adequate prevention measures. Many strategies have been developed to predict and prevent spontaneous prematurity. Until now, a previous history of sPTB and a short cervix were the main screening criteria [7, 8]. Sonographic cervical length measurement has been consistently shown to be an efficient and cost-effective strategy in the prediction of sPTB in asymptomatic singleton pregnant women [9–12]. A cervical length (CL) cut-off ≤ 25 mm by transvaginal ultrasound is considered a strong risk predictor of preterm birth in singleton pregnant women. However, its detection rate for spontaneous preterm deliveries at < 34 weeks is only approximately 55%, with a 10% false-positive rate [13, 14]. Therefore, additional screening parameters are needed to identify pregnant women at risk of preterm birth to provide timely preventive measures.

The uterocervical angle (UCA) has recently been studied as a parameter to identify women at risk for sPTB [15]. If the UCA is more obtuse, the gravity of the uterus and the fetus acting on the internal os tends to be along the direction of the cervix, which can lead to shortening of the cervix, and this is one of the factors causing preterm birth [16, 17]. UCA measurement, performed by transvaginal ultrasonography (TVS) during the second trimester of gestation, has been reported as a high-performance screening tool in predicting preterm birth [18, 19]. Studies by Dziadosz et al. [19] and Knight et al. [20] found that the combination of UCA with cervical length measurements provides a stronger predictor of preterm birth. A recent study by Luechathananon et al. [21], the first prospective observational cohort study of its kind,

showed that in subjects with threatened preterm labor and a mean gestational age of 35⁺⁰ (range, 33⁺⁰, 36⁺⁰) weeks, UCA measurement by using TVS can be considered a useful tool for predicting preterm birth. Moreover, there is still a lack of in-depth studies evaluating the real-life distribution of UCA values in pregnant women with term or preterm deliveries, and there is still no consensus on the appropriate gestational age during the second trimester at which to perform UCA measurement to identify women at risk of preterm birth. This study aimed to investigate the distribution of UCA values in singleton pregnant women at 16⁺⁰–23⁺⁶ weeks gestation with low risk for sPTB from a cohort consisting of women with term and preterm deliveries.

Methods

Ethical considerations and study design

The research proposal was approved by the Ethical Council in Biomedical Research of Hue University of Medicine and Pharmacy, Vietnam (Ethics Committee ID number H2020/035) and the Scientific Council of Haiphong Hospital of Obstetrics and Gynecology, Vietnam (IEC, 1186/QD-BVPSHP). All participants voluntarily signed a written informed consent form after hearing a full explanation of the purpose of this study.

This study was a longitudinal cohort study conducted from September 2019 to September 2020 at the Department of Pregnancy Management and Prenatal Diagnosis of Haiphong Hospital of Obstetrics and Gynecology, Vietnam.

Sample size calculation

The sample size of this study was estimated using the following formula:

$$N = \frac{z^2(1 - \frac{\alpha}{2})^2 S^2}{(\bar{X} \cdot \delta)^2} \times L$$

L: number of gestational age groups; there were 8 groups from 16⁺⁰ to 23⁺⁶ weeks of gestation.

$Z_{(1-\alpha/2)}$ = 1.96, δ value = 0.025, \bar{X} : mean of UCA, S: standard deviation. According to Singh et al. [22], \bar{X} = 88.4 degrees and S = 6.81 degrees. Based on these values, the minimum sample size was 292 subjects.

Study population

All singleton pregnant women aged 18 to 40 years old and between 16⁺⁰ and 23⁺⁶ weeks of gestation with viable fetuses who were examined and managed at the Department of Pregnancy Management & Prenatal Diagnosis of Haiphong Hospital of Obstetrics and Gynecology between September 2019 and September 2020 were included in the study.

Gestational age was determined from the menstrual history and confirmed by the fetal crown-rump length at the first-trimester ultrasound examination for patients who conceived naturally and by the date of embryo transfer or intrauterine insemination for those who conceived after Assisted Reproductive Technology.

The exclusion criteria were as follows: (1) a history of sPTB or second trimester miscarriage (miscarriage at 13⁺⁰-19⁺⁶ weeks gestation) [23], (2) a short CL (CL ≤ 25 mm), (3) signs of threatened miscarriage or preterm birth, (4) severe fetal malformations, (5) medically indicated preterm birth, (6) a cervical mass or previous

cervical surgery, (7) the use of available preterm birth prevention methods (micronized progesterone, cerclage, cervical pessary), and (8) loss of follow-up.

A total of 1,165 pregnant women with singleton pregnancies at 16⁺⁰ to 23⁺⁶ weeks gestation were voluntary participants in this study and were recruited according to the recruitment guidelines. Each participant underwent TVS once for CL and UCA measurements and was followed-up until delivery. Women who delivered at other hospitals were contacted via telephone. After excluding 114 participants at high risk for sPTB or loss of follow-up, 1,051 pregnant women were included in the final analysis (Fig. 1).

Assessment of cervical length and the uterocervical angle

The cervical length and uterocervical angle measurements were performed by a single sonographer who was certified and monitored by the Maternal Fetal Medicine Foundation. The ultrasound machines used for measurements were the Samsung Medison WS80A (Korea)

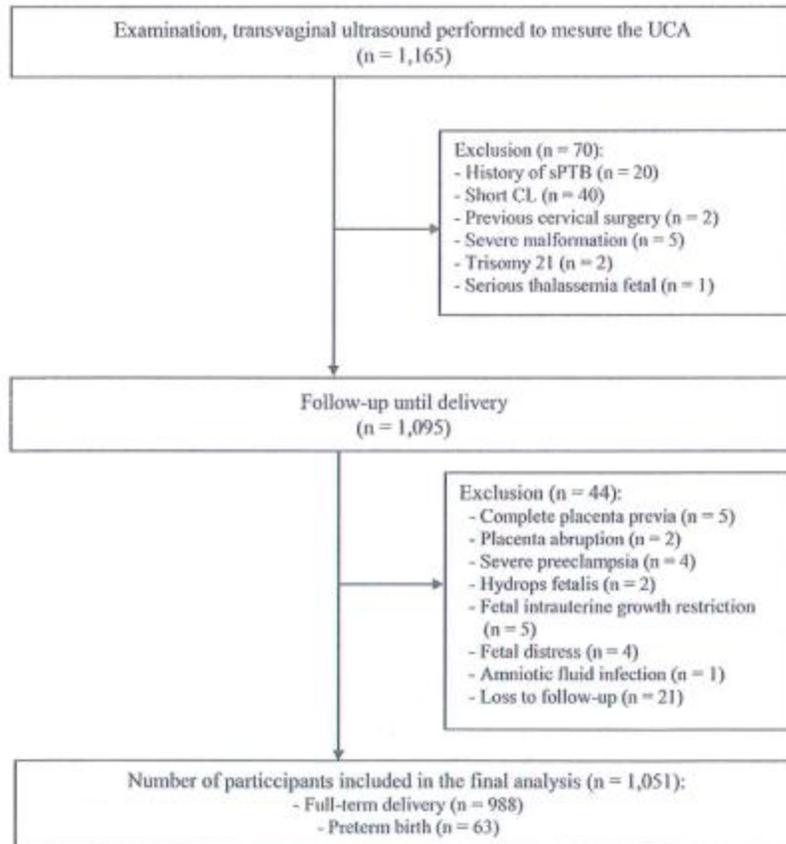


Fig. 1 Study diagram

and GE Voluson E6 (GE Healthcare Korea) with a transvaginal probe (frequency 4.0–9.0 MHz). Patients had an empty bladder, and excessive pressure on the cervix was avoided. The CL measurements were performed following the standard method of The Fetal Medicine Foundation, tracing a single straight line from the internal to the external os [24]. The UCA was measured following previously published protocols, according to the method described by Dziadosz et al. [19]. In short, a first line is placed from the internal os to the external os irrespective of whether the cervix is straight or curved. A second line is then drawn to delineate the lower uterine segment. Ideally, the second line reaches 3 cm up the lower uterine segment to establish an adequate measurement. The angle between the two lines is the UCA value. Specifically, in the study, we measured the UCA along with the CL, on the same cross-section image. We first drew the cervical line and measured CL, which was at least 25 mm in our study population. Then, we measured the UCA, of which the second side length was estimated at least 3 cm according to the CL (Fig. 2).

Each participant had three images measured to reduce measurement bias, and the most obtuse UCA from the three images was used. The patients' demographic characteristics, ultrasound images, expected date of delivery, obstetric complications and perinatal outcome data were recorded.

Outcome measures

The percentile chart of the singleton pregnant woman at 16⁰ to 23⁶ weeks gestation with low risk for sPTB was defined as the primary outcome parameter. The secondary outcome was the percentage of preterm birth women before 37 weeks that had UCA values $\geq 95^\circ$ and lying on the 75th percentile curve. Pregnant women with a UCA

value $\geq 95^\circ$ were considered at risk for preterm birth, according to the previous studies [19, 22].

Statistical analysis

All analyses were performed using SPSS version 26.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Student's t test was used to evaluate the difference between two means, and $p < 0.05$ was considered statistically significant. Calculating the correlation between two quantities according to each function $y=f(x)$ (y is anthropometric quantities, x is gestational age), there was a correlation when $r > 0.5$. The distribution of UCA values was visualized using a scatter plot against gestational age. Predicted median and 5th and 95th percentiles of UCA values with 95% confidence intervals according to GA were estimated using quantile regression, which allows the possibility to detect whether the range of UCA values changes with GA, as well as the display of the confidence band around each percentile. Kurtosis and skewness calculations were performed to determine the distribution of cervical angle measurements according to gestational age which is normal when the Kurtosis coefficient $\leq \pm 2$ and skewness coefficient $\leq \pm 2$. These distribution characteristics were determined to calculate the values corresponding to the percentile curve. If the distribution was normal, the percentile curve was measured by the following formula: percentile curve = $x \pm k \cdot SD$ [25, 26]. The mean values were determined after solving the selective equation (with the highest r), and the values corresponding to the percentiles calculated according to the above formula were the basis for establishing the UCA percentile chart according to gestational age.

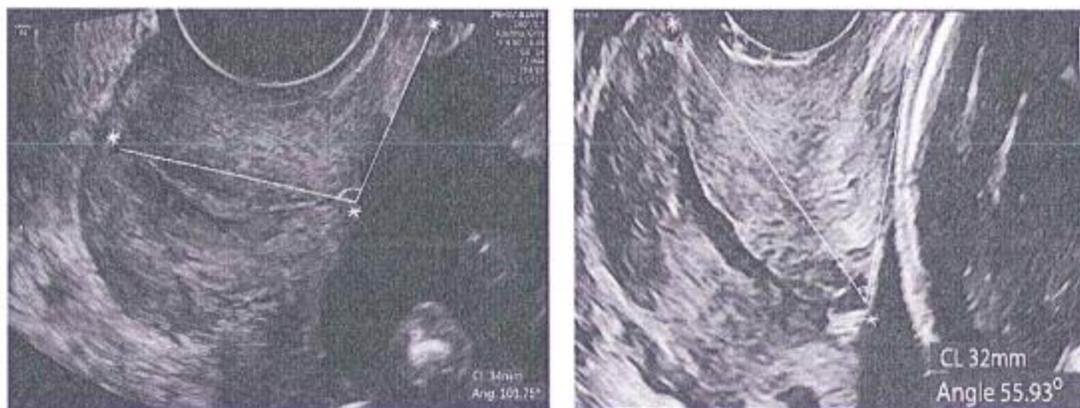


Fig. 2 (a) GA 20⁰ weeks, UCA 101.75°. (b) GA 22² weeks, UCA 55.93°. Transvaginal ultrasound measurement of the UCA. Measurement of the triangular segment between the lower uterine segment and the cervical canal

Table 1 Study subjects' characteristics

Characteristics	Full-term delivery (≥ 37 weeks) (n=988)	Preterm birth <37 weeks (n=63)	P value*
Maternal characteristics			
Age (years)	28.83 ± 5.06	29.19 ± 5.02	0.5913
BMI (kg/m ²)	20.53 ± 2.51	20.37 ± 2.07	0.676
Parity	1.2 ± 0.5	1.3 ± 0.7	0.2685
Gestational age at TVS (weeks)	19.74 ± 2.31	20.90 ± 1.79	<0.001
CL (mm)	36.52 ± 5.07	32.05 ± 4.37	<0.001
UCA (degrees)	83.80 ± 24.18	117.86 ± 20.25	<0.001
UCA ≥ 95 ^o	309 (31.3%)	56 (88.9%)	<0.001
Neonatal characteristics and outcomes			
Gestational age at birth (weeks)	38.41 ± 0.90	34.36 ± 2.01	<0.001
Birthweight (gram)	3182.79 ± 285.42	2412.69 ± 480.42	<0.001
C-section	410 (41.5%)	8 (12.7)	<0.001
NICU admission	34 (3.44)	33(54.10)	<0.001
Deaths	0	2	NA

*P-values were obtained by Chi-square test for categorical variables and T-test for continuous variables. SD: standard deviation; BMI: body mass index; TVS: transvaginal ultrasound; UCA: uterocervical angle; NICU: Neonatal Intensive Care Unit; NA: not applicable.

Table 2 Mean value of the UCA at 16⁺⁰ to 23⁺⁶ weeks gestation

GA	N	Mean	SD
16 ⁺⁰ – 16 ⁺⁶	112	74.65	22.19
17 ⁺⁰ – 17 ⁺⁶	110	79.15	24.76
18 ⁺⁰ – 18 ⁺⁶	149	81.07	27.32
19 ⁺⁰ – 19 ⁺⁶	82	88.30	20.05
20 ⁺⁰ – 20 ⁺⁶	110	86.96	24.15
21 ⁺⁰ – 21 ⁺⁶	145	90.71	23.22
22 ⁺⁰ – 22 ⁺⁶	215	89.82	26.93
23 ⁺⁰ – 23 ⁺⁶	128	92.21	24.32

p<0.001

Results

A total of 1,165 pregnant women were included in this cohort. During the follow-up period, 114 women at high risk for sPTB or loss to follow-up were identified and excluded from the final analysis. The exclusion criteria were as follows: short cervical length (40 women), history of sPTB (20 women), complete placenta previa (5 women), placental abruption (2 women), severe preeclampsia (4 women), hydrops fetalis (2 women), severe fetal malformations (5 women), fetal chromosomal abnormality (2 with trisomy 21), fetal intrauterine growth restriction (5 women), serious thalassemia fetal (1 woman), fetal distress (4 women), amniotic fluid infection (1 woman), previous cervical surgery (2 women), and loss to follow-up (21 women). Overall, 1,051 pregnant women who met the study criteria were divided into two groups: a full-term delivery group (≥37 weeks, 988 women) and a preterm delivery group (before 37 weeks,

Table 3 Kurtosis coefficient and skewness coefficient of the UCA at 16⁺⁰ to 23⁺⁶ weeks gestation

GA	Kurtosis coefficient	Skewness coefficient
16 ⁺⁰ – 16 ⁺⁶	0.247	0.281
17 ⁺⁰ – 17 ⁺⁶	0.550	1.193
18 ⁺⁰ – 18 ⁺⁶	0.092	0.318
19 ⁺⁰ – 19 ⁺⁶	0.430	0.783
20 ⁺⁰ – 20 ⁺⁶	0.345	0.168
21 ⁺⁰ – 21 ⁺⁶	0.119	-0.149
22 ⁺⁰ – 22 ⁺⁶	0.322	1.384
23 ⁺⁰ – 23 ⁺⁶	0.071	0.095

63 women). A full comparison of the demographic and clinical data of the two groups is presented in Table 1. The mean UCA value increased with GA from 16⁺⁰ to 23⁺⁶ weeks (Table 2), and the difference was statistically significant (p<0.001).

In the preterm birth group, the mean CL was significantly shorter (36.52 ± 5.07 mm vs. 32.05 ± 4.37 mm, p<0.001), and the mean UCA value was significantly wider than those in the full-term group (83.80 ± 24.18° vs. 117.86 ± 20.25°) (p<0.001). There was no significant difference between the two groups in regard to maternal age, BMI, and the parity (p>0.05).

The results of the Kurtosis coefficient and skewness coefficient of the UCA value according to GA subgroups are described in Table 3.

To demonstrate and determine the rule of the UCA measurement variation with a GA from 16⁺⁰ to 23⁺⁶ weeks, we determined the relationship between the UCA value (y) and GA (x) according to a linear function, a quadratic function and a cubic function. The function with the highest correlation coefficient correctly represented the variation rule of UCA values, which was the linear function (r=0.22). The line representing the UCA variation rule connects the mean values after solving the linear function, y=35.58 + 2.37x (Fig. 3).

Based on the normal distribution, Table 4 presents the mean values and corresponding values for the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentile curves.

Linear regression analysis showed a significant change in the range of UCA values from 16⁺⁰ to 23⁺⁶ weeks of gestation (increase of 2.51 degrees per week, p<0.001, Fig. 3). The range of the UCA at the 5th to 95th percentile ranges from 38.96° (95% CI, 35.45° – 44.31°) to 133.70° (95% CI, 128.92° – 139.32°).

There were 42/63 women with preterm birth before 37 weeks with a UCA value above the 75th percentile and 56/63 women with preterm birth before 37 weeks with a UCA value ≥95°, accounting for 66.7% and 88.9%, respectively (Fig. 4).

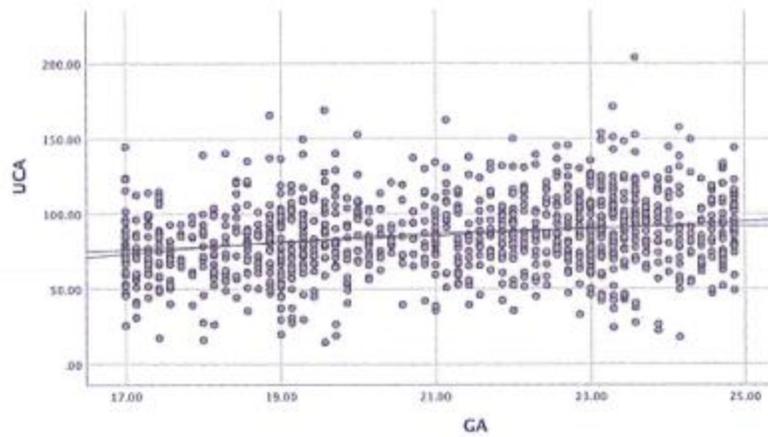


Fig. 3 Distribution of UCA values according to gestational age

Table 4 GA-based UCAs corresponding to the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th

GA	N	SD	Distribution of UCA values according to percentile (%)						
			5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
16 ⁺⁰ –16 ⁺⁶	112	22.19	39.82	48.11	59.32	73.55	88.62	104.64	114.10
17 ⁺⁰ –17 ⁺⁶	110	24.76	45.13	50.73	61.14	79.59	91.79	105.94	127.75
18 ⁺⁰ –18 ⁺⁶	149	27.32	30.03	45.32	64.80	79.86	100.39	114.50	124.44
19 ⁺⁰ –19 ⁺⁶	82	20.05	58.23	66.28	73.17	85.60	101.31	113.52	125.20
20 ⁺⁰ –20 ⁺⁶	110	24.15	48.72	56.00	70.90	85.68	102.07	119.73	132.69
21 ⁺⁰ –21 ⁺⁶	145	23.22	52.53	59.58	74.90	87.93	106.28	119.33	131.28
22 ⁺⁰ –22 ⁺⁶	215	26.93	44.30	57.84	72.44	90.37	105.14	122.35	128.48
23 ⁺⁰ –23 ⁺⁶	128	24.32	53.00	60.84	75.24	91.20	109.58	122.83	132.56

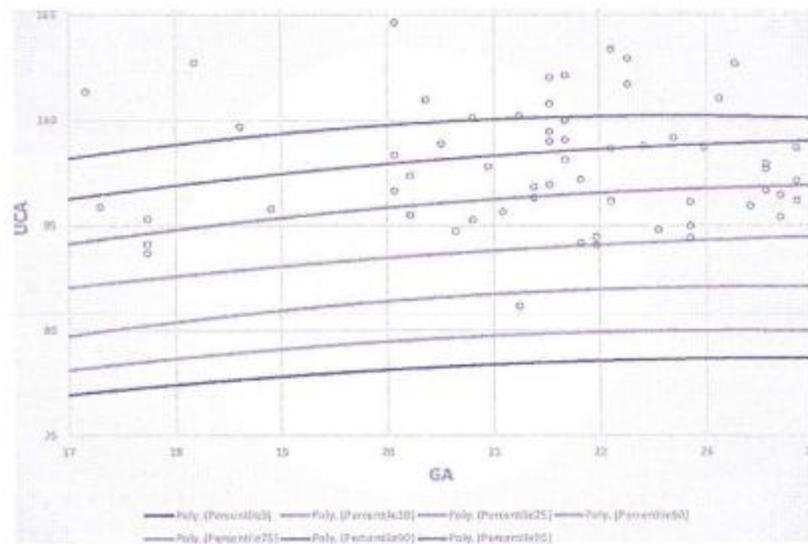


Fig. 4 Distribution of UCA values in the preterm birth <37 weeks group

Discussion

Our study on 1,051 singleton pregnant women at 16⁺⁰ to 23⁺⁶ weeks gestation with low risk for sPTB who were treated at Haiphong Hospital of Obstetrics and Gynecology from September 2019 to September 2020 showed that the normal range of UCA values at the 5th to 95th percentile was from 46.47° (95% CI, 40.27°–51.81°) to 127.06° (95% CI, 123.02°–130.71°) (Fig. 4), with significant changes during this GA period (increase of 2.51 degrees per week, $p < 0.001$, Fig. 3). Similarly, the study of Llobet et al. [27] with 275 singleton pregnant women showed that the mean UCA values increased from the first to the second trimester with statistical significance (84.2° versus 94.5°, $p = 0.019$). Sawaddisan et al. [28] (Thailand, 2020) studied 372 singleton pregnant women at GAs from 16⁺⁰ to 23⁺⁶ weeks and showed that UCA values changed according to GA, but this change was not statistically significant (increase of 0.3° per week, $p = 0.757$).

As shown in Table 1, the mean values of the UCA in the preterm birth before 37 weeks group were significantly wider than those in the full-term delivery group (83.80° ± 24.18° vs. 117.86° ± 20.25°, $p < 0.001$). Sochacki-Wojcicka et al. [29] also found that there was a statistically significant difference in the mean UCA value between the preterm birth group and the full-term delivery group in the first trimester (115.5° vs. 85°, $p = 0.0002$) and 2nd trimester (126° vs. 91.5°, $p < 0.0001$). The study of Llobet et al. [27] with the aim of determining the correlation of the cervical angle with preterm birth also concluded that the UCA in the second trimester in the preterm birth group was wider than that in the full-term delivery group [(105.16° vs. 94.53°, $p = 0.015$, RR = 0.821 (95% CI, 0.74–0.97)]. Table 1 also demonstrates that the rate of preterm birth before 37 weeks in our study was 6% (63/1051 women). The majority of women with preterm birth had a UCA ≥ 95° compared with those with full-term delivery (88.9% vs. 31.3%, $p < 0.001$).

Recently, several studies have shown that the UCA can be useful in predicting sPTB [19, 22, 29–31]. Dziadosz et al. [19] demonstrated in their study that UCA performed better than CL in predicting sPTB with higher sensitivity and negative predictive value (NPV). A UCA ≥ 95° was significantly associated with sPTB < 37 weeks with a sensitivity of 80% ($p < 0.001$, CI 0.70–0.81, NPV 95%). A UCA ≥ 105° predicted sPTB < 34 weeks with a sensitivity of 81% ($p < 0.001$, CI 0.72–0.86, NPV 99%). CL ≤ 25 mm significantly predicted sPTB < 37 weeks ($p < 0.001$, sensitivity 62%, NPV 95%) and < 34 weeks ($p < 0.001$, sensitivity 63%, NPV 97%). The authors concluded that the combination of both CL and UCA measurements may be the best predictor of risk of sPTB. A recent study by Singh et al. [22] also revealed that the risk of spontaneous preterm delivery was higher in women with obtuse UCAs

(≥ 95 degrees), with a sensitivity of 86.7%, specificity of 93.0%, positive predictive value of 83.0%, and negative predictive value of 94.6%. It can be explained that if the UCA is obtuse, the gravity of the uterus and the fetus acting on the internal os tend to be along the direction of the cervix, which can lead to shortening of the cervix, and this is one of the factors causing preterm birth. Therefore, the function of cervical cerclage based on this mechanism is not only to support the cervix to evenly distribute the force from the uterus but also to change the UCA from obtuse to acute, changing the force of the uterus to the posterior fornix to avoid shortening the cervix. This has been proven through the study of Cannie et al. [16]. They analyzed CL and UCA measurements in 2 groups of pregnant women: 198 women with no high risk of preterm birth and 73 women with a high risk of preterm birth who had an Arabin pessary at 14 to 33 weeks gestation. The authors performed cervical magnetic resonance imaging before inserting the Arabin pessary and monthly follow-up until the pessary was removed. The results showed that in the group of pregnant women with a low risk of PTB, the UCA measurement did not change, but the CL values decreased significantly with GA ($r = -0.15$, $p < 0.05$). In the high-risk preterm birth group, 63 patients who delivered after 34 weeks had a mean UCA value that was significantly reduced compared to that before the Arabin pessary was inserted (132° vs. 146°, $p < 0.01$), but it did not change in the 8 patients who delivered before 34 weeks (143° vs. 152°, $p > 0.05$).

To demonstrate the clinical applicability of the established UCA percentile chart, we performed the distribution of UCA in the PTB before 37 weeks gestation group on the percentile chart of the singleton pregnant woman at 16⁺⁰ to 23⁺⁶ weeks gestation (Fig. 4), and we found that most of the women with preterm birth before 37 weeks had a UCA value above the 75th percentile (42/63 women, accounting for 66.7%). Based on the results of this study, we have the same opinion as some authors that the UCA values in women with PTB is wider than that in women with term delivery. Preterm birth rates are increased in women with obtuse uterocervical angles. Thus, should we consider the 75th percentile on the above UCA percentile chart as a limit to predict PTB before 37 weeks in pregnant women at low risk for preterm delivery? More in-depth studies with a large sample size are necessary to prove the prognostic value of UCA measurements in the prediction of preterm birth, especially in combination with a short cervical length.

This study had three major strengths. First, this is the first study in Vietnam to establish the percentile chart of UCA measurements in singleton pregnant women at 16⁺⁰ to 23⁺⁶ weeks gestation with low risk for sPTB. Second, the measurement of all uterocervical angles was performed by a single obstetrician to control for

interobserver variability, and the prospective nature of the study to control for the risk of information bias, focusing on investigating the UCA values of a large study sample, can also be considered strengths of the study. Third, the study subjects included only pregnant women at low risk for sPTB (without a history of sPTB or short cervical length), which could have eliminated the role and impact of these factors on pregnancy outcomes. However, the present study had several limitations. First, women with several maternal conditions that predispose women to sPTB, such as a history of sPTB, short cervical length, and previous cervical surgery, were excluded from the study sample, limiting the representativeness of the general population of pregnant women. Second, selecting pregnant women from a single center can affect the generalizability of our findings. Third, we have not yet in this study assessed the intra-observer variability of UCA's measurement.

Conclusions

The results of this study present background information about the normal range of UCA values in singleton pregnant women at 16⁺⁰ to 23⁺⁶ weeks at low risk for sPTB in this Vietnamese cohort. In this study population at low risk for sPTB, pregnant women with a UCA value $\geq 95^\circ$ were also considered at risk for preterm birth.

List of Abbreviations

CL	Cervical length
UCA	Uterocervical angle
TVS	Transvaginal ultrasonography
PTB	Preterm birth
sPTB	Spontaneous preterm birth
GA	Gestational age

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05597-3>.

Additional file 1

Additional file 2

Acknowledgements

The authors would like to thank all the pregnant women who agreed to participate in this study.

Authors' Contribution

TH.T.N., V.T.V. and V.Q.H.N. designed the study. TH.T.N. and V.T.V. performed data collection. TH.T.N. and V.Q.H.N. performed statistical analyses and wrote the first manuscript. TH.T.N., V.T.V. and V.Q.H.N. critically revised successive drafts of the paper. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This research did not receive specific grants from funding agencies in the public, commercial or nonprofit sectors.

Data Availability

The dataset used and/or analyzed during the current study can be found in the Additional files.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The research proposal was approved by the Ethical Council in Biomedical Research of Hue University of Medicine and Pharmacy, Vietnam (Ethics Committee ID number H2020/035) and the Scientific Council of Hai Phong Hospital of Obstetrics and Gynecology, Vietnam (EC, 1186/CD-8VPSHP). All methods were carried out in accordance with relevant guidelines and regulations. All participants voluntarily signed a written informed consent form after hearing a full explanation of the purpose of this study.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Hai Phong University of Medicine and Pharmacy, 72A Nguyen Binh Khiem St, Hai Phong, Vietnam
²Department of Obstetrics and Gynecology, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University, 6 Ngo Quyen St., Hue 491200, Hue, Vietnam

Received: 22 December 2022 / Accepted: 11 April 2023

Published online: 28 April 2023

References

- De Costa A, Moller AB, Blencowe H, Johansson EW, Hussain-Alkhatieb L, Ohuma EO, Okwaraji YB, Cresswell J, Requejo JH, Bahi R, et al. Study protocol for WHO and UNICEF estimates of global, regional, and national preterm birth rates for 2010 to 2019. *PLoS ONE*. 2021;16(10):e0258751.
- Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, Landoulsi S, Jampathong N, Kongwattanakul K, Laopaiboon M, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global health*. 2019;7(11):e37–46.
- Blencowe H, Cousens S, Desforges MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet (London England)*. 2012;379(9832):2162–72.
- UNICEF-Viet Nam Multiple Indicator Cluster Survey, 2014, Final Report. In: Ha Noi, Viet Nam UNICEF 2014.
- Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet (London England)*. 2012;379(9814):445–52.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet (London England)*. 2008;371(9606):75–84.
- Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet (London England)*. 2008;371(9607):164–75.
- Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(5):549–54.
- Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Celindoz E, Creasy GW, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):161–80.
- Weiner EF, Han CS, Pettiker CM, Buhimschi CS, Copel JA, Funai EF, Thung SF. Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(1):32–7.
- Weiner EF, Hamel MS, Ozechowski K, Berghella V, Thung SF. Cost-effectiveness of transvaginal ultrasound cervical length screening in singletons without a prior preterm birth: an update. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):554e551–556.

12. Coutinho CM, Sotiriadis A, Odibo A, Khalil A, DiAntonio F, Feltonich H, Salomon LJ, Sheehan P, Napolitano R, Berghella V, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;60(3):435–56.
13. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(5):579–87.
14. To MS, Skentou CA, Royston P, Yu CK, Nicolaides KH. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(4):362–7.
15. Hessami K, Kasraei M, Sepúlveda-Martínez Á, Pama-Cordero MC, Vafaei H, Asadi N, Vielba MB. The novel ultrasonographic marker of uterocervical angle for prediction of spontaneous preterm birth in singleton and twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2021;1–7.
16. Cannie MM, Dobrescu O, Gucciardo L, Strizek B, Ziane S, Sakkas E, Schoonjans F, Divano L, Jani JC. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(4):426–33.
17. Arabin B, Alilievic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(4):390–9.
18. Daskalakis G, Theodora M, Antsaklis P, Sinos M, Grigoriadis T, Antsaklis A, Papantoniou N, Loutradis D, Pergialiotis V. Assessment of Uterocervical Angle Width as a Predictive Factor of Preterm Birth: A Systematic Review of the Literature. *BioMed research international* 2018, 2018:1837478.
19. Dziadosz M, Bennett T-A, Dolin C, Honart AW, Pham A, Lee SS, Pivo S, Roman ASIAJoo. gynecology. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. 2016, 215(3):376. e371–376. e377.
20. Knight JC, Tenbrink E, Onslow M, Patil AS. Uterocervical angle measurement improves prediction of preterm birth in twin gestation. *Am J Perinatol*. 2018;35(7):648–54.
21. Luechathananon S, Songthamwat M, Chaiyach S. Uterocervical angle and cervical length as a tool to predict preterm birth in threatened preterm labor. *Int J Womens Health*. 2021;13:153–9.
22. Singh PK, Srivastava R, Kumar I, Rai S, Pandey S, Shukla RC, Verma A. Evaluation of Uterocervical Angle and cervical length as predictors of spontaneous Preterm Birth. *Indian J Radiol Imaging*. 2022;32(1):10–5.
23. ACOG Practice Bulletin No. 135: Second-trimester abortion. *Obstetrics and gynecology*. 2013, 121(6):1394–1406.
24. Berghella V, Palacio M, Ness A, Alilievic Z, Nicolaides KH, Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(3):322–9.
25. National Center for Health Statistics. National health and nutrition examination survey centers for disease control and prevention growth charts. US Department of Health and Human Services: United States; 2008.
26. Duyet FT. *Clinical and ultrasound diagnosis in obstetrics and gynecology*. Volume 1. Hanoi: Medical Publishing House; 2013.
27. Llobet AF, Martí LR, Higuera T, Fernández IZC, Portalés AC, Canino MMG, Moratóns EC. The uterocervical angle and its relationship with preterm birth. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2018;31(14):1881–4.
28. Sawaddisan R, Kor-Anantakul Q, Pruksanusak N, Geater A. Distribution of uterocervical angles in the second trimester of pregnant women at low risk for preterm delivery. *J Obstet gynaecology: J Inst Obstet Gynecol*. 2021;41(1):77–82.
29. Sochacki-Wójcicka N, Wójcicki J, Bomba-Opon D, Wielgos M. Anterior cervical angle as a new biophysical ultrasound marker for prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(3):377–8.
30. Fariás Llobet A, Regincós Martí L, Higuera T, Calero Fernández IZ, Gascón Portalés A, Goya Canino MM, Carreras Moratóns E. The uterocervical angle and its relationship with preterm birth. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2018;31(14):1881–4.
31. Niyomyam P, Charoenwidyha D, Uerpaiojkit BJTiOQ. Gynaecology. Uterocervical angle measurement for prediction spontaneous preterm birth in twin pregnancy. 2020.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

ISSN:1859 - 1868

TẠP CHÍ



Y HỌC

VIỆT NAM

Năm thứ bảy mươi

VIETNAM MEDICAL JOURNAL



THÁNG 12 - SỐ ĐẶC BIỆT
2024

TẬP 545

**CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CHÀO MỪNG KỶ NIỆM
45 NĂM THÀNH LẬP TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG 1979-2024**

**TỔNG HỘI Y HỌC VIỆT NAM
TẠP CHÍ Y HỌC VIỆT NAM**

68A Bà Triệu - Hoàn Kiếm - Hà Nội; Tel: 024-39431866

Email: tapchihocvietnam@gmail.com; Website: tapchihocvietnam.vn; vmj.vn

MỤC LỤC

TẠP CHÍ Y HỌC VIỆT NAM TẬP 545 - THÁNG 12 - SỐ ĐẶC BIỆT - 2024 CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

1. Đặc điểm điều kiện lao động và sinh hoạt của công nhân làm việc tại các trạm đèn biển khu vực Đông Bắc Việt Nam 1
Labor and living conditions of workers working at lighthouse stations in the Northeast region of Vietnam
Trần Thị Quỳnh Chi, Nguyễn Văn Tâm, Chu Thị Hoa
2. Tỷ lệ và một số yếu tố liên quan đến thừa cân, béo phì của công nhân chế biến thủy sản Hải Phòng 9
Prevalence and associated factors to overweight and obesity among seafood processing workers in Hai phong
Nguyễn Văn Tâm, Trần Thị Quỳnh Chi, Triệu Thị Thúy Hương
3. Kết quả điều trị bệnh viêm túi thừa đại tràng tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Hải Dương 16
Results of treatment of colon diverticulitis at Hai Duong provincial general hospital
Phùng Tiến Hải, Phạm Hồng Nguyên
4. Hiệu quả giảm đau sau mổ bằng gây tê đám rối thần kinh cánh tay đường gian cơ bậc thang trong phẫu thuật chi trên 23
Effective post-operative pain reduction with anesthesia of the brachial plexus nerve of the anterior scalene muscle in upper limb surgery
Nguyễn Bá Phước, Đỗ Thị Thanh Nhân
5. Tình hình nhiễm helicobacter pylori tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp năm 2023 31
Situation of helicobacter pyori infection at Viettiiep hospital in 2023
Đinh Thị Kim Anh, Vũ Thị Thu Trang
6. Các phương pháp điều trị hẹp chiểu ngang xương hàm trên 37
Treatment methods of transverse maxillary deficiency
Phạm Thị Hồng Thùy, Nguyễn Thị Ngọc Bích
7. Phân tích hoạt động báo cáo phản ứng có hại của thuốc (adr) tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng năm 2023 44
Analysis of adverse drug reaction (adr) reporting activities at Haiphong International hospital in 2023
Trần Thị Ngân, Hoàng Dương Phương Linh, Nguyễn Thị Thu Phương
8. Đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị rối loạn giấc ngủ bằng phương pháp châm kết hợp với laser nội mạch 53
Clinical characteristics and results of sleep disorders treatment by auricular acupuncture method combined with intravascular laser

Đoàn Mỹ Hạnh

9. Thực trạng bệnh tật và nhu cầu sử dụng các phương pháp y học cổ truyền trong điều trị bệnh ở người cao tuổi phường Đồng Quốc Bình năm 2023 61
Report on diseases found and need for traditional medicine remedy in treatment for elderly people of Dong Quoc Binh ward in 2023
Nguyễn Thị Thu Hiền, Vũ Thị Ngoan
Nguyễn Hoàng Anh, Nguyễn Trung Kiên
10. Hiệu quả tiêm methylprednison acetate nội khớp trong điều trị thoái hóa khớp gối nguyên phát có phản ứng viêm tại Bệnh viện Kiến An 69
Effectiveness of intra-joint methylprednisolone acetate injection treatment for primary knee osteoarthritis with inflammatory reaction at Kien An hospital
Ngô Thị Lan Anh, Lê Văn Nhuận, Nguyễn Bá Phước
11. Thực trạng danh mục thuốc sử dụng tại Bệnh viện Quốc tế Green năm 2022 76
Current status of drugs list used at Green International hospital in 2022
Hà Quang Tuấn, Hoàng Thị Như Quỳnh
12. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân đau thần kinh tọa điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2022-2023 83
Describe the clinical characteristics of sciatica patients treated at Hai Phong medical university hospital in 2022-2023
Nguyễn Thị Thanh Hoa,
Nguyễn Thị Thùy Dung, Nguyễn Thị Thu Hiền
13. Kết cục thai kỳ ở thai phụ đơn thai có chiều dài cổ tử cung ngắn được điều trị dự phòng sinh non bằng progesterone vi hạt tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng 91
Pregnancy outcome in singleton pregnant women with sonographic short cervix receiving micronized progesterone for prevention of preterm birth at Hai Phong hospital of obstetrics and gynecology
Nguyễn Thị Hoàng Trang, Nguyễn Dương Thu Hà
14. Thực trạng nuôi cấy đờm và kết quả kháng sinh đồ theo phương pháp thông thường ở bệnh nhân mắc bệnh hô hấp tại khoa Nội 2 Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng năm 2022 100
Status of sputum culture and results of antibiotics by conventional method in patients with respiratory disease at the department of internal 2 at viettiep hospital hai phong in 2022
Trịnh Hồng Nhung, Đỗ Thị Thanh Loan,
Vũ Mạnh Tân, Lưu Mạnh Cường
15. Kết quả bài tập phát triển sức bền cho sinh viên năm thứ nhất Trường Đại học Y Dược Hải Phòng năm học 2022 – 2023 106
Results of exercises to develop and speed endurance for the 1st year students at Haiphong university of medicine and pharmacy, academic year 2022 – 2023
Nguyễn Khánh Hưng, Nhữ Văn Thuấn, Nguyễn Văn Đẹp

16. **Kết quả điều trị xẹp thân đốt sống do loãng xương bằng bơm cement có bóng tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa** 112
Results of osteoporotic vertebral compression fractures by kyphoplasty in Thanh Hoa general hospital
Nguyễn Hữu Quý, Lê Ngọc Biển
17. **Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân sỏi niệu quản được điều trị bằng phương pháp tán sỏi nội soi sử dụng laser tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2022** 119
Clinical and paraclinical characteristics of patients with ureteral stones treated with endoscopic laser lithotripsy at Hai Phong medical university hospital in 2022
Phùng Văn Duyên, Nguyễn Bá Phước
18. **Kết quả điều trị diệt trừ helicobacter pylori bằng phác đồ Ppi-amoxicillin levofloxacin-bismuth tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp năm 2023** 124
Results of the treatment of helicobacter pylori with Ppi-amoxicillin-levofloxacin-bismuth regimen at Viet Tiệp hospital in 2023
Vũ Thị Thu Trang, Kê Thị Lan Anh
19. **Kết quả điều trị của điện châm, thủy châm vitamin B1, B6, B12 kết hợp với bài tập mckenzie trên bệnh nhân đau thần kinh tọa do thoát vị đĩa đệm cột sống thắt lưng** 131
The treatment results of electro-acupuncture and pharmaceutical acupuncture with mckenzie exercises on sciatica due to lumbar disc herniated patients
Trần Thị Thu Hiền, Nguyễn Thị Thu Hiền, Hoàng Thị Pha
20. **Kết quả phẫu thuật lichtenstein điều trị thoát vị bẹn tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Hải Dương** 139
Results of lichtenstein surgery to treat inguinal hernia at Hai Duong provincial general hospital
Phùng Tiến Hải, Phạm Hồng Nguyên
21. **Kết quả tạo hình khuyết hổng vùng cổ bàn chân bằng vạt cuống mạch liên** 144
Reconstruction of the ankle and foot using pedicled flaps
Nguyễn Đức Tiến, Vũ Thị Thanh Trúc
22. **Thực trạng kiểm soát đường máu ở bệnh nhân đái tháo đường typ2 có mlt <60ml/ph/1,73m2 tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2023** 149
Condition of blood glucose control in type 2 diabetes patients with glomerular filtration rate <60 ml/minute /1.73m2 at Hai Phong medical university hospital
Trần Thị Xen, Lê Thị Yến, Vũ Thị Hồng, Nguyễn Thị Mai, Phan Thị Nhân, Bùi Thị Trà My
23. **Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân rối loạn hỗn hợp lo âu và trầm cảm điều trị nội trú tại Bệnh viện Tâm thần Hải Phòng năm 2023** 156
Clinical characteristics of inpatients with mixed anxiety-depressive disorder at Hai Phong psychiatric hospital in 2023
Lương Thị Mai Loan, Vương Thị Thủy, Nguyễn Quang Đại

24. **Kết quả phẫu thuật nội soi qua ổ phúc mạc đặt lưới nhân tạo điều trị thoát vị bẹn tại Bệnh viện Kiến An năm 2023** 163
Outcomes of transperitoneal laparoscopic surgery with artificial mesh placement in the treatment of inguinal hernia at Kien An hospital in 2023
Nguyễn Bá Phước, Nguyễn Hải Bình, Phạm Hải Linh
25. **Phân tích nhu cầu thông tin thuốc tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng giai đoạn 2020-2023** 171
Analysis of drug information inquiries at Haiphong International hospital in the period of 2020-2023
Trần Thị Ngân, Phạm Thị Thuý Hằng, Nguyễn Thị Thu Phương
26. **Thực trạng và một số yếu tố liên quan đến nhiễm nấm *candida* spp. ở phụ nữ viêm đường sinh dục dưới tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng năm 2023** 180
Situation and related factors of *candida* spp. infection in women with lower genital tract inflammation at Hai Phong obstetrics and gynecology hospital in 2023
Nguyễn Thị Huyền Sương, Đinh Thị Thanh Mai, Vũ Văn Thái, Võ Thị Thanh Hiền, Đinh Thị Minh Thư, Trịnh Văn Khương
27. **Thực trạng và một số yếu tố liên quan tới tuân thủ chế độ ăn ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 điều trị ngoại trú tại Viện Y học biển** 187
Current situation and some factors related to dietary adherence in type 2 diabetes patients with outpatient treatment at the institute of maritime medicine
Nguyễn Văn Tâm, Vũ Việt Đức
28. **Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân mòn cổ răng hàng loạt ở Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2023** 194
Clinical and para-clinical characteristics of patients with serial abfraction lesions at Hai Phong medical university hospital 2023
Phan Thị Thanh Giang, Trần Thị Quỳnh Trang
29. **Thực trạng và một số yếu tố liên quan đến sử dụng đồ ăn nhanh của sinh viên điều dưỡng Trường Đại học Y Dược Hải Phòng năm 2023** 200
The status and some factors relate to use fast food of nursing students at Hai Phong university of medicine and pharmacy in 2023
Phạm Thị Thư
30. **Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân viêm điểm bám gân lồi cầu ngoài xương cánh tay tại Bệnh viện Kiến An** 207
Clinical features of a patient with lateral epicondylitis at Kien An hospital
Đỗ Thị Chang, Nguyễn Bá Phước, Mạc Duy Khang
31. **Kết quả thực hiện kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) tại Bệnh viện sản nhi Vĩnh Phúc năm 2020 - 2023** 213
The results of implementing *in vitro* fertilization (IVF) at Vinh Phuc obstetrics and pediatrics hospital 2020 – 2023
Bùi Văn Hiếu, Đỗ Trọng Cán, Nguyễn Hoàng Hà, Đào Thị Thái Dương

32. **Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân sốt xuất huyết dengue điều trị tại** 219
Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp, Hải Phòng, năm 2022
Clinical manifestations and subclinical findings in patients with dengue at Viet Tiep
friendship hospital, Hai Phong 2022
Trần Thị Liên, Ngô Anh Thế
33. **Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bằng phẫu thuật nội soi các** 228
trường hợp u buồng trứng tại Bệnh viện Kiến An
Clinical, paraclinical characteristics and treatment results of women with ovarian
tumors managed by laparoscopic surgery at Kien An hospital
Lê Thị Giang, Nguyễn Thị Vân, Nguyễn Bá Phước
34. **Chất lượng cuộc sống và một số yếu tố liên quan của trẻ mắc động kinh điều trị tại** 237
Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng
Quality of life and associated factors in children with epilepsy treated at Hai Phong
children's hospital
Nguyễn Văn Trung, Nguyễn Ngọc Sáng,
Hoàng Bách, Trần Thị Phương Bình
35. **Phân tích tình hình sử dụng và giám sát nồng độ thuốc vancomycin trong máu theo** 245
auc Bayesian tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng
Therapeutic drug monitoring of vancomycin in Haiphong International hospital
Trần Văn Anh, Nguyễn Thị Thu Phương, Hoàng Văn Dũng
36. **Một số yếu tố liên quan đến kết quả lấy huyết khối động mạch não lớn bằng dụng** 252
cụ cơ học ở bệnh nhân nhồi máu não cấp tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp
Factors related to the results of large intracranial artery mechanical thrombectomy
in patients with acute ischemia stroke in Viet Tiep friendship hospital
Đào Bá Dương, Nguyễn Thị Thu Huyền, Phùng Đức Lâm,
Nguyễn Thị Thanh Nga, Vũ Mạnh Tân
37. **Đặc điểm lâm sàng ảo giác ở bệnh nhân rối loạn tâm thần và hành vi do sử dụng** 259
rượu tại Bệnh viện Tâm thần Hải Phòng năm 2023
Clinical characteristics of hallucinations in patients with mental and behavioral
disorders due to use of alcohol at Hai Phong psychiatric hospital in 2023
Vương Thị Thủy, Phạm Văn Mạnh,
Lương Thị Mai Loan, Nguyễn Thị Hạnh
38. **Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, phương pháp điều trị chữa vòi tử cung tại Bệnh** 265
viện Phụ sản Hải Phòng 2019 – 2021
Clinical, paraclinical features and treating outcomes of fallopian pregnancy at Hai
Phong 2019 - 2021
Phạm Thị Mai Anh, Lê Thị Nguyệt, Đào Thị Hải Ly

39. Nghiên cứu thành phần hóa học và tác dụng kháng viêm của Kê huyết đằng (*Spatholobus suberectus dunn*) 271
 Studies on the chemical composition and in vitro anti-inflammatory activity of *spatholobus suberectus dunn*
**Phạm Thị Anh, Trần Thế Linh,
 Nguyễn Hải Ninh, Trần Linh Chi**
40. Liên quan giữa chỉ số mạch máu tim-mắt cá chân với mức độ tổn thương động mạch vành bằng chụp qua da 278
 Relationship between the cardio-ankle vascular index and the severity of coronary artery stenosis by percutaneous coronary angiography
Vũ Mạnh Tân, Đỗ Thị Hương
41. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến bệnh viêm phổi nặng ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2022-2023 286
 Clinical and para-clinical characteristics and some factors related to severity pneumonia in neonates at Hai Phong children's hospital in 2022-2023
**Vũ Thị Ánh Hồng, Chu Thị Hà,
 Đinh Dương Tùng Anh, Phạm Thị Thúy Nguyên**
42. Vai trò của siêu âm doppler mạch máu chi trên trong hướng dẫn tạo thông nối động - tĩnh mạch cho bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp 293
 Role of pre-operative doppler ultrasound vascular mapping as guidance for arteriovenous fistula creation in patients with end-stage chronic kidney disease undergoing dialysis at Viettiiep hospital
Đàm Thị Hương Liên, Nguyễn Thị Hương, Vũ Mạnh Tân
43. Đặc điểm chất lượng cuộc sống và một số yếu tố liên quan của bệnh nhân tại cơ sở điều trị methadone Thủy Nguyên, Hải Phòng năm 2024 301
 Quality of life and related factors of patients at methadone treatment facilities in Thuy Nguyen, Hai Phong, 2024
Hoàng Thị Giang, Phạm Thị Ngọc, Phạm Thị Mai
44. Nghiên cứu biến thể giải phẫu mũi xoang ở bệnh nhân viêm mũi xoang mạn tính có chỉ định phẫu thuật qua chụp cắt lớp vi tính mũi xoang 308
 Study of anatomical variants in chronic rhinosinusitis patients indicated for surgery by computed tomography of nasal and paranasal sinuses
**Nguyễn Quang Đạo, Lê Công Định,
 Phạm Thanh Hải, Nguyễn Quang Hùng**
45. Nhận xét giá trị của cộng hưởng từ trong chẩn đoán tổn thương chóp xoay khớp vai tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng, năm 2020-2022 316
 The value of magnetic resonance in the diagnosis of shoulder joint lesions at Hai Phong International hospital, 2020-2022
Hoàng Đức Hạ

46. Nghiên cứu một số bất thường nhiễm sắc thể ở các cặp vợ chồng có tiền sử sảy thai, thai chết lưu tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng năm 2021-2023 322
Analysis of chromosome abnormalities detected in couples with a history of miscarriages or stillbirths of Hai Phong obstetrics and gynecology hospital, 2021-2023
Lưu Vũ Dũng, Nguyễn Thị Hải Anh, Phạm Thị Thu Trang, Trần Thị Thanh Huyền, Bùi Thị Hương Giang
47. Quy trình tách và hoạt hóa huyết tương giàu tiểu cầu bằng phương pháp ly tâm ứng dụng trong y học tái tạo 331
Centrifugation-based separation and activation processes of platelet-rich plasma (PRP) for applications in regenerative medicine
Phạm Thị Lộc, Đỗ Nguyễn Mai Anh, Lê Phương Anh, Trần Minh Hoàng, Trương Văn Hiền, Nguyễn Hoàng Thạch, Trương Thị Tuyết Anh, Ngô Thị Mai Lan
48. Nhận xét kết cục thai kỳ ở những sản phụ được chọc ối tại khoa Phụ sản Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng 338
Review of pregnancy outcomes in women that had amniocentesis at the department of obstetrics and gynecology, Hai Phong medicine university hospital
Thái Thị Huyền, Bùi Văn Hiền, Lê Đắc Hiệp, Bùi Tùng Lâm
49. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và yếu tố nguy cơ của hội chứng cushing do dùng glucocorticoid trong hội chứng thận hư tiên phát ở trẻ em 346
Clinical epidemiological characteristics and risk factors for glucocorticoid-induced cushing syndrome in children with idiopathic nephrotic syndrome
Nguyễn Ngọc Sáng, Phan Khắc Tùng Dương, Trần Thị Phương Bình
50. Kết quả lành thương sớm ở trường hợp cấy ghép implant kết hợp tăng thể tích lợi dính bằng kỹ thuật tạo hình ngách tiên đình kazanjian cải tiến 353
Early healing results in a case of implant implantation combined attached gingival augmentation with by modified kazanjian's vestibuloplasty technique
Khuất Minh Khôi, Phạm Thanh Hải
51. Khảo sát ảnh hưởng của thuốc chống đông máu warfarin và các thuốc chống đông đường uống thế hệ mới lên các chỉ số đông máu trên bệnh nhân điều trị nội trú tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng năm 2024 359
Survey on the effect of anticoagulants (warfarin and doacs) on coagulation parameters in inpatients at Hai Phong International general hospital in 2024
Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Thị Thu Phương, Trần Thị Ngân, Hoàng Văn Dũng
52. Khảo sát nồng độ vitamin D, mật độ xương và một số yếu tố nguy cơ loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh tại Hải Phòng 368
Evaluate vitamin D concentrations, bone mineral density and some osteoporosis risk factors in post-menopausal women in Hai Phong
Hoàng Văn Dũng, Lê Thị Diệu Hiền

53. Xây dựng qui trình thực nghiệm định lượng đồng trong nước tiểu bằng phương pháp động học xúc tác 374
 Building an experimental procedure for quantitative copper in urine using the catalytic kinetic method
Nguyễn Văn Dương, Nguyễn Thị Thanh Hương
54. Nghiên cứu chiết xuất và hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định của cao chiết lá ổi (Psidium guajava) tại Văn Giang, Hưng Yên năm 2023 379
 Research of extract and antimicrobial resistance of guava leaf extract (Psidium guajava) in Van Giang, Hung Yen in 2023
Bùi Ngọc Tân, Nguyễn Quang Thành
55. Cây ghép implant sử dụng máng hướng dẫn phẫu thuật pilot với mũi 2.0 của bộ kit thường 385
 Guided implant surgery with simple pilot guided drill
Phạm Thanh Hải, Trần Thái Phụng
56. Khảo sát xét nghiệm men gan và các yếu tố liên quan đến tăng men gan ở bệnh nhân nội trú sử dụng paracetamol tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng giai đoạn 2022 đến 2024 391
 Survey of liver enzyme tests and related factors to elevated liver enzymes in inpatients using paracetamol at Hai Phong International general hospital from 2022 to 2024
Nguyễn Thị Thu Phương, Trần Thị Ngân, Hoàng Văn Dũng
57. Mối liên quan giữa tăng cholesterol máu và thoái hóa khớp gối ở bệnh nhân điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng năm 2024 399
 The Association Between Hypercholesterolemia and Knee Osteoarthritis in Outpatients at Hai Phong International General Hospital in 2024
Hoàng Văn Dũng, Nguyễn Thị Thu Phương

KẾT CỤC THAI KỲ Ở THAI PHỤ ĐƠN THAI CÓ CHIỀU DÀI CỔ TỬ CUNG NGẮN ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG SINH NON BẰNG PROGESTERONE VI HẠT TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG

Nguyễn Thị Hoàng Trang¹, Nguyễn Dương Thu Hà¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả kết cục thai kỳ ở thai phụ đơn thai có chiều dài cổ tử cung ngắn được điều trị dự phòng sinh non bằng Progesterone vi hạt đặt âm đạo. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 70 thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16 - 24 tuần, có chiều dài cổ tử cung ≤ 25 mm đo bằng siêu âm đường âm đạo, được điều trị dự phòng sinh non bằng progesterone vi hạt tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng trong thời gian từ tháng 1/2021 đến tháng 1/2022. **Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả loạt ca tiền cứu. **Cỡ mẫu:** chọn mẫu thuận tiện, không xác suất. **Kết quả:** Tỷ lệ sinh non <37 tuần của đối tượng nghiên cứu là 15,7%. Tuổi thai lúc sinh trung bình là $37,47 \pm 3,28$ tuần. Thời gian kéo dài thai kỳ sau điều trị dự phòng sinh non là $121,3 \pm 27,7$ ngày. Có mối tương quan thuận giữa chiều dài CTC và khoảng thời gian kéo dài thai kỳ sau điều trị dự phòng progesterone ($r = 0,486$, $p < 0,001$). Không trường hợp thai phụ nào có biến chứng sau sinh. 95,7% trường hợp sơ sinh có chỉ số Apgar tốt, 03 sơ sinh có chỉ số Apgar phút thứ 5 <7 điểm. Tại thời điểm xuất viện, 94,3% trường hợp bé khỏe, 03 trường hợp mất sau đẻ do sinh cực non, và 01 trường hợp nhi nhập hồi sức sơ sinh tích cực. **Kết luận:** Tỷ lệ sinh non <37 tuần trong nghiên

cứu là 15,7%. Tuổi thai lúc sinh trung bình là $37,47 \pm 3,28$ tuần. Thời gian kéo dài thai kỳ sau can thiệp trung bình là $121,3 \pm 27,7$ ngày. Cân nặng sơ sinh lúc sinh trung bình là $2.897,8 \pm 479,9$ gram. Phần lớn các trường hợp sơ sinh ổn định (94,3%). Tử suất sơ sinh chiếm 4,3% trường hợp.

Từ khóa: sinh non, đơn thai, progesterone vi hạt.

SUMMARY

PREGNANCY OUTCOME IN SINGLET ON PREGNANT WOMEN WITH SONOGRAPHIC SHORT CERVIX RECEIVING MICRONIZED PROGESTERONE FOR PREVENTION OF PRETERM BIRTH AT HAI PHONG HOSPITAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Purpose: This study aimed to describe the pregnancy outcomes in singleton pregnant women with short cervix using vaginal progesterone for preterm birth prevention. **Methods:** 70 singleton pregnancy women with transvaginal ultrasound cervical length measurements ≤ 25 mm prophylactic treatment with vaginal progesterone at the Haiphong Hospital of Obstetrics and Gynecology, Vietnam, from January 2021 to January 2022 were enrolled in the study. **Study design:** a case series study. **Sample size:** convenience sampling. **Results:** The preterm birth rate before 37 weeks was 15,7%. The average gestational age at birth was $37,47 \pm 3,28$ weeks. The duration of

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

²Trường Đại học Y Dược Huế

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hoàng Trang

Email: nhttrang@hpmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 24/02/2024

Ngày phản biện khoa học: 10/03/2024

Ngày duyệt bài: 03/06/2024

pregnancy after preterm birth prevention treatment is $121,3 \pm 27,7$ days. There was a significant positive correlation between CL and gestational age at delivery ($r = 0,486, p < 0,001$). No patients had postpartum complications. 95,7% of newborns had good Apgar scores, and 03 newborns had Apgar scores at 5 minutes < 7 points. At the time of discharge, 94,3% of the babies were stable, 03 babies died after birth due to severe premature birth, and 01 babies were admitted to intensive neonatal intensive care.

Conclusion: The preterm birth rate before 37 weeks was 15,7%. The average gestational age at birth was $37,47 \pm 3,28$ weeks. The average duration of pregnancy after intervention was $121,3 \pm 27,7$ days. The average birth weight at birth was $2,897,8 \pm 479,9$ grams. The majority of newborns were stable (94,3%). The neonatal mortality rate accounts for 4,3%.

Keywords: preterm birth, singleton pregnancy, micronized progesterone.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, sinh non được định nghĩa là cuộc chuyển dạ diễn ra ở tuần 20 đến trước tuần 37 của thai kỳ (1). Ước tính có khoảng 13,4 triệu trẻ sinh non ra đời năm 2020 trên toàn cầu, phần lớn trong số này diễn ra ở khu vực Châu Phi và Nam Á. Cứ mười trẻ sinh ra thì có một trẻ sinh non - mỗi 40 giây lại có một trẻ tử vong, và tỉ lệ sinh non gần như không thay đổi trong thập kỷ qua, mặc dù những nỗ lực nghiên cứu về sinh non đã và đang diễn ra (2). Đây là nguyên nhân chính gây bệnh tật và tử vong chu sinh, hầu hết do cơ quan hô hấp chưa trưởng thành, xuất huyết não, nhiễm trùng, có thể dẫn đến những di chứng thần kinh lâu dài như suy giảm trí tuệ, bại não, bệnh phổi mãn tính, giảm thị lực, thính lực (3).

Để giảm các biến chứng của sinh non, nhiều chiến lược dự báo sinh non được đề xuất, nhờ đó có thể sử dụng hiệu quả các biện pháp dự phòng nhằm cải thiện kết cục thai kì. Hiện nay, phương pháp đo chiều dài cổ tử cung toàn bộ bằng siêu âm đường âm đạo ở quý hai thai kỳ vẫn là chiến lược sàng lọc sinh non phổ biến nhất, với khuyến cáo điều trị dự phòng bằng progesterone vi hạt trong trường hợp cổ tử cung ngắn (4). Các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy trong số nhiều biện pháp can thiệp dự phòng, progesterone đặt âm đạo được coi là lựa chọn tốt nhất ở thai phụ đơn thai không triệu chứng có chiều dài CTC ngắn (5, 6). Nghiên cứu này nhằm mục tiêu mô tả kết cục thai kỳ ở thai phụ đơn thai có chiều dài cổ tử cung ngắn được điều trị dự phòng sinh non bằng progesterone vi hạt tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng trong thời gian từ tháng 1/2021 đến tháng 1/2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16 - 24 tuần có chiều dài cổ tử cung ngắn (≤ 25 mm), được điều trị dự phòng sinh non bằng progesterone vi hạt tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng trong thời gian từ tháng 1/2021 đến tháng 1/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Thai phụ có độ tuổi từ 18 - 49 tuổi; đơn thai, thai sống; tuổi thai từ 16 - 24 tuần; thai phụ có chiều dài cổ tử cung ≤ 25 mm chẩn đoán bằng siêu âm đường âm đạo; mẹ không có bệnh lý nội - ngoại khoa; thai phụ đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Thai phụ có tiền sử sinh non; tiền sử can thiệp thủ thuật trên cổ tử cung (LEEP, khoét chóp cổ tử cung); đang có dấu hiệu dọa sảy thai, dọa sinh non; đang

được điều trị dự phòng sinh non bằng khâu vòng cổ tử cung, đặt vòng nâng cổ tử cung, thai dị tật.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả loạt ca tiền cứu.

2.3. Cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, không xác suất. Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu được 70 bệnh nhân thoả tiêu chuẩn nghiên cứu.

2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

Bước 1. Khám lâm sàng, chọn đối tượng thoả mãn tiêu chuẩn nghiên cứu.

Bước 2. Siêu âm đo chiều dài CTC qua đường âm đạo.

Bước 3. Giải thích về mục tiêu, cách tiến hành nghiên cứu và ký đồng thuận tham gia nghiên cứu: Bác sỹ khám và giải thích về nguy cơ sinh non trong trường hợp chiều dài CTC ngắn; các phương pháp điều trị dự phòng sinh non hiện có, phương pháp điều trị progesterone đơn thuần trong nghiên cứu; cũng như mục tiêu, cách tiến hành nghiên

cứ. Thai phụ đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ ký bản đồng thuận tham gia nghiên cứu.

Bước 4. Điều trị dự phòng sinh non bằng Progesterone: Progesterone vi hạt sử dụng trong nghiên cứu là Cyclogest 200mg (Actavis UK Limited), liều dùng 200mg/ngày (mỗi tối). Đường dùng là đường đặt âm đạo.

Bước 5. Theo dõi kết quả thai kỳ: Thai phụ tái khám định kỳ theo lịch khám thai thường quy. Trường hợp thai phụ có triệu chứng dọa sinh non sẽ được ghi nhận trong quá trình theo dõi thai kỳ, điều trị theo phác đồ dọa sinh non tại Khoa Sản bệnh - Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng. Khi sản phụ vào chuyển dạ và sinh tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng, thông tin dữ liệu cuộc sinh và kết cục sơ sinh sẽ được ghi nhận dựa trên hệ thống dữ liệu điện tử của Bệnh viện. Những sản phụ không sinh tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng sẽ được thu thập thông tin về cuộc sinh và kết cục sơ sinh qua điện thoại.



Hình 1. Sơ đồ nghiên cứu

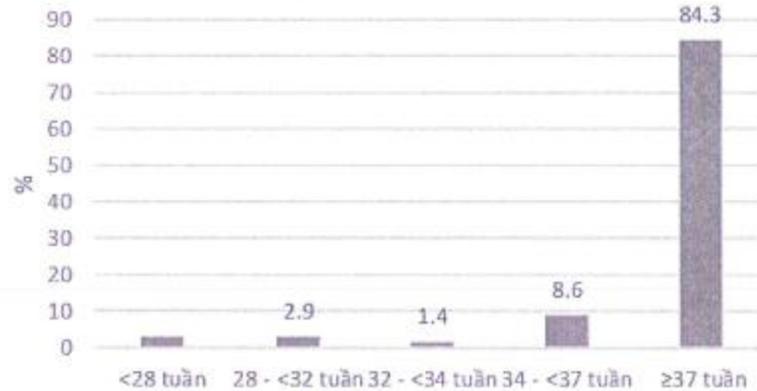
2.5. Phân tích số liệu: Số liệu được xử lý và phân tích bằng chương trình SPSS 25.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

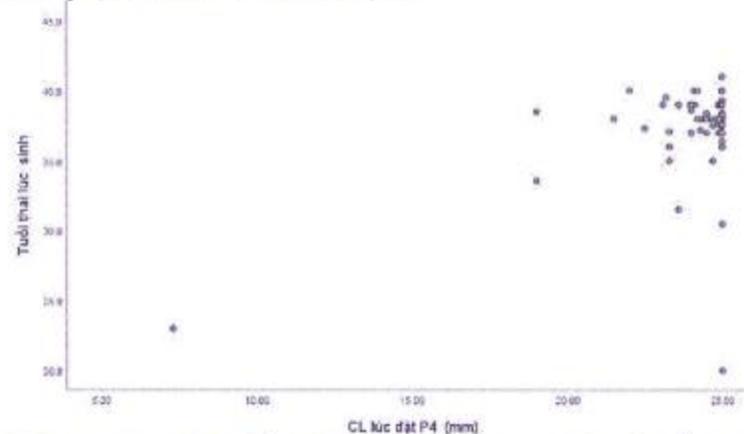
Đặc điểm	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	28,71 ± 5,85	
Tiền sử sản khoa		
Con so	42	60
Con rạ	28	27,1
Tiền sử mổ lấy thai		
Có	14	20
Không	56	80
Đặc điểm thai kỳ		
Tự nhiên	65	92,9
Hỗ trợ sinh sản	5	7,1
Tuổi thai	20,14 ± 2,4 tuần	
< 20 tuần	28	40
20 - 24 tuần	42	60
Điều trị đạ sinh non		
Có	15	21,5
Không	55	78,5
Chiều dài CTC	24,09 ± 2,36 mm	
≤ 15 mm	1	1,4
16 - 20 mm	2	2,9
21 - 25 mm	67	95,7
Hình dạng lỗ trong CTC		
T	67	95,7
Y	1	1,4
V	1	1,4
U	1	1,4

Nhận xét: Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 28,71 ± 5,85 tuổi. Tuổi thai trung bình là 20,14 ± 2,4 tuần. Chiều dài CTC trung bình là 24,09 ± 2,36 mm, ngắn nhất là 7,3 mm, nhóm chiều dài CTC từ 21 - 25 mm chiếm phần lớn các trường hợp (96%). Lỗ trong CTC đóng chiếm đa số các trường hợp (95,7%), lỗ trong hở hình Y, U và V chiếm tỉ lệ bằng nhau (1,4%).



Hình 2. Tuổi thai lúc sinh

Nhận xét: Tuổi thai lúc sinh trung bình là $37,47 \pm 3,28$ tuần, thấp nhất là 20 tuần và cao nhất là 41 tuần. Tỷ lệ sinh non <37 tuần là 15,7%.



Hình 3. Tương quan giữa chiều dài cổ tử cung lúc can thiệp và tuổi thai lúc sinh

Nhận xét: Có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa chiều dài CTC và tuổi thai lúc sinh ($r = 0,486$, $p < 0,001$).

Bảng 2. Kết cục mẹ

Đặc điểm		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Điều trị dọa sinh non	Có	15	21,4
	Không	55	78,6
Thời gian kéo dài thai kỳ sau can thiệp		$121,3 \pm 27,7$ ngày	
Phương pháp sinh	Mổ lấy thai	28	40
	Sinh đường âm đạo	42	60
Biến chứng cuộc sinh (băng huyết, phải truyền máu, cắt tử cung)		0	-

Nhận xét: Thời gian kéo dài thai kỳ sau can thiệp trung bình là $121,3 \pm 27,7$ ngày. Không có trường hợp thai phụ nào có biến chứng sau sinh.

Bảng 3. Kết cục sơ sinh

Đặc điểm		Số bệnh nhân (n)	Tỉ lệ (%)
Cân nặng trung bình lúc sinh		2897,8 ± 479,9 gram	
Apgar 5 phút lúc sinh	≥ 7 điểm	67	95,7
	< 7 điểm	3	4,3
Nhập NICU	Có	1	1,4
	Không	69	98,6
Tình trạng sơ sinh xuất viện	Bé khỏe	66	94,3
	Bé bệnh nặng chuyển viện	1	1,4
	Bé mất	3	4,3

Nhận xét: Phần lớn các trường hợp có chỉ số Apgar tốt (95,7%). Tại thời điểm xuất viện, phần lớn các trường hợp sơ sinh ổn định (94,3%), 01 trường hợp bệnh nặng chuyển viện, có 03 trường hợp bé mất do sinh cực non.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình của thai phụ trong nghiên cứu là 28,71 ± 5,85 tuổi, gặp nhiều nhất ở nhóm tuổi 20 - 29 tuổi (52,9%), là nhóm tuổi trong độ tuổi sinh sản.

Trong nghiên cứu, chiều dài CTC trung bình qua siêu âm đường âm đạo là 24,09 ± 2,36 mm, dài hơn so với chiều dài cổ tử cung trung bình trong nghiên cứu của Hassan và cộng sự, Lee và cộng sự. Các nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh chiều dài cổ tử cung ở ba tháng giữa thai kỳ tỷ lệ nghịch với nguy cơ sinh non. Điều đó có thể lý giải tại sao tỷ lệ sinh non trước 37 tuần trong nghiên cứu chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu khác.

Lỗ trong CTC hở hình Y, V hay U được coi là chỉ báo nguy cơ cao sinh non. Hai phần ba tổng số thai phụ có lỗ trong CTC hở trong nghiên cứu có kết cục thai kỳ sinh non trước 37 tuần. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Anh và cộng sự

(2020) với tỷ lệ lỗ trong CTC hình Y và hình V chiếm gần 10% tổng số đối tượng nghiên cứu (7).

Trong tổng số 70 trường hợp trong nghiên cứu, có 42 trường hợp sinh thường, chiếm 60%; 28 trường hợp mổ lấy thai, chiếm 40%. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Vũ Bá Quyết và cộng sự (2020) với tỷ lệ sản phụ sinh thường là 61,5% (40 trường hợp), tỷ lệ mổ lấy thai là 38,5% (25 trường hợp).

4.2. Kết cục thai kỳ về phía mẹ

Trong số 70 thai phụ đơn thai có chiều dài cổ tử cung ngắn được điều trị dự phòng bằng progesterone vi hạt trong nghiên cứu, tỉ lệ sinh non trước 37 tuần, trước 34 tuần, trước 32 tuần và trước 28 tuần lần lượt là 15,7%, 7,1%, 5,8%, và 2,9%. Tỷ lệ sinh non trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với những nghiên cứu trong và ngoài nước đánh giá hiệu quả dự phòng sinh non của progesterone vi hạt trên thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn, như của Fonseca và cộng sự, với tỷ lệ sinh non trước 34 tuần là 19,2% (8). Sự khác biệt này có thể được lý giải là do lựa chọn đối tượng nghiên cứu, thời điểm tiến hành can thiệp dự phòng, cũng như loại thuốc Progesterone sử dụng điều trị. Đối tượng nghiên cứu trong nghiên cứu chúng tôi chỉ bao gồm những thai phụ có chiều dài cổ tử cung ngắn (≤25 mm), mà

không bao gồm các thai phụ có yếu tố nguy cơ cao sinh non khác như tiền sử sinh non, hay tiền sử can thiệp thủ thuật trên cổ tử cung trước đó. Đây có thể được coi là một ưu điểm của nghiên cứu do đã loại bỏ vai trò của các yếu tố nguy cơ sinh non cao khác có thể ảnh hưởng đến kết quả thai kỳ.

Progesterone vi hạt đã được chứng minh có hiệu quả làm giảm nguy cơ sinh non và cải thiện kết cục sơ sinh ở thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn ở ba tháng giữa thai kỳ. Progesteron vi hạt đường như là can thiệp dự phòng sinh non tốt nhất trong trường hợp thai phụ đơn thai có nguy cơ cao sinh non (tiền sử sinh hoặc chiều dài CTC ngắn) (9). Progesterone được biết đến với khả năng điều hòa miễn dịch cộng với tác dụng chống viêm, tác dụng ức chế co bóp cơ tử cung và sản xuất prostaglandin chịu trách nhiệm chín muồi CTC. Cơ chế của việc sử dụng progesterone vi hạt đường đặt âm đạo tác động lên hệ thống miễn dịch thích ứng bằng cách tăng tỷ lệ CD4+ quyết định điều hòa tế bào T. Đối với một số thai kỳ, có khả năng chỉ riêng progesterone vi hạt đã được chứng minh có hiệu quả làm giảm nguy cơ sinh non, do đó, bất kỳ lợi ích bổ sung hoặc cận biên của các biện pháp can thiệp dự phòng khác như đặt vòng nâng sẽ khó nhận thấy.

Phân tích tổng hợp bao gồm 61 RCT (17.723 thai phụ) công bố trên tập san BMJ năm 2022 cho thấy so với giả được/ không can thiệp (10): Progesterone âm đạo giảm nguy cơ sinh non <34 tuần (OR = 0,50, 95% CI: 0,34-0,70, mức độ chứng cứ cao). Progesterone âm đạo giảm nguy cơ tử vong chu sinh (OR = 0,66, 95% CI: 0,44-0,97, mức độ chứng cứ trung bình). Các can thiệp khác (nằm nghỉ, bổ sung dầu cá, clindamycin, vòng nâng CTC, khâu vòng

CTC, 17-OHPC, progesterone đường uống) không cho thấy có hiệu quả hơn so với progesterone âm đạo.

Dựa trên kết quả này, các tác giả kết luận progesterone âm đạo là biện pháp dự phòng hiệu quả nhất trên thai phụ đơn thai có nguy cơ sinh non cao gồm các thai phụ có chiều dài CTC ngắn và/ hoặc có tiền sử sinh non. Các tác giả đề xuất các RCT tiếp theo đánh giá hiệu quả các biện pháp dự phòng sinh non trên thai phụ đơn thai nên sử dụng progesterone âm đạo như một phương pháp điều trị chuẩn (nhóm chứng).

Trong nghiên cứu chúng tôi, chỉ có 01 thai phụ có chiều dài CTC ≤ 15 mm (7,3 mm) có kết cục sinh non trước 28 tuần; 69 trường hợp thai phụ còn lại với chiều dài CTC > 15 mm, chúng tôi ghi nhận 11/69 trường hợp có kết cục sinh non, trong đó, nhóm thai phụ có chiều dài CTC 16 - 20 mm (2 trường hợp) có tỉ lệ sinh non là 50% và nhóm thai phụ có chiều dài CTC 21 - 25 mm có tỉ lệ sinh non là 13,4%.

Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy có mối liên quan nghịch giữa chiều dài CTC lúc tiến hành điều trị dự phòng và tuổi thai lúc sinh, với $r = 0,486$ ($p < 0,001$) (Hình 3).

Khi phân tích dưới nhóm thai phụ có chiều dài cổ tử cung ngắn, nghiên cứu của Conde-Agudelo và cộng sự (2018) cho thấy ở những thai phụ được sử dụng Progesterone dự phòng sinh non, nhóm thai phụ có chiều dài cổ tử cung < 16 mm ở thời điểm điều trị dự phòng liên quan đến giảm đáng kể nguy cơ sinh non trước 35 tuần (RR = 0,64; 95% CI: 0,42-0,98) (6).

4.3. Kết cục sơ sinh

Cân nặng sơ sinh trung bình trong nghiên cứu là $2897,8 \pm 479,9$ gram, phần lớn trong khoảng 2500 - 3999 gram (51%). Tỷ lệ sơ

sinh có cân nặng < 2500 gram và < 1500 gram chiếm 24,3% và 12,9%. Tỷ lệ này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Romero và cộng sự, với tỷ lệ sơ sinh có cân nặng < 2500 gram là 29% (RR = 0,82; 95% CI, 0,68-0,98), < 1500 gram là 10% (RR = 0,62; 95% CI: 0,44-0,86) (9). Theo tác giả Rode và cộng sự (2011), tỷ lệ sơ sinh < 2500 gram là 46,4% (RR = 0,8; 95% CI: 0,6-1,0) cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, các nghiên cứu có cỡ mẫu và thiết kế nghiên cứu khác nhau, do đó chưa thể đưa ra kết luận về sự khác biệt nói trên.

Theo phân loại của tổ chức y tế Thế giới (WHO), sơ sinh có cân nặng < 2500 gram được xếp loại là có cân nặng sơ sinh thấp và có nguy cơ mắc một số bệnh liên quan đến hô hấp, nhiễm khuẩn, xuất huyết, các bệnh lý võng mạc ... gây ảnh hưởng đến sự phát triển của trẻ sau này. Tỷ lệ trẻ sơ sinh có cân nặng thấp không những chịu ảnh hưởng của tỷ lệ sinh non mà còn liên quan đến tình trạng dinh dưỡng của bà mẹ lúc mang thai. Điều này cho thấy tầm quan trọng không kém của việc bổ sung dinh dưỡng, chế độ làm việc trong khi mang thai bên cạnh việc dự phòng sinh non.

Sức khỏe sơ sinh được thể hiện qua chỉ số Apgar 5 phút sau sinh, kết quả có 03 trường hợp (4,3%) trẻ có Apgar dưới 7 điểm, cần được hồi sức. Đây đều là các trường hợp sinh non trước 28 tuần và cả 3 trường hợp này đều dẫn đến tử vong chu sinh do sinh cực non. Kết quả này tương tự trong nghiên cứu của Rode và cộng sự, tỷ lệ sơ sinh có điểm Apgar 5 phút dưới 7 điểm là 1,5% (OR = 0,8; CI 95%: 0,3-1,7).

Trong nghiên cứu, chúng tôi tiến hành theo dõi kết cục sơ sinh trong vòng 30 ngày sau sinh. Theo kết quả Bảng 3, duy nhất 01

trường hợp nhập Hồi sức sơ sinh tích cực (NICU) do viêm ruột hoại tử. Theo nghiên cứu của Bùi Thanh Vân và cộng sự (11), có 5,2% (7 trường hợp) sơ sinh nhập NICU, trong đó có 3 trường hợp suy hô hấp, 4 trường hợp suy dinh dưỡng trong tử cung. Điều này có thể giải thích là do số lượng mẫu nhỏ trong nghiên cứu của chúng tôi so với nghiên cứu của Bùi Thanh Vân với cỡ mẫu gồm 127 thai phụ.

Về tử suất sinh non, có 3 trường hợp trẻ tử vong sau sinh do sinh non tháng (4,3%), 66 trường hợp trẻ xuất viện khỏe mạnh chiếm 94,3%. Nghiên cứu của chúng tôi có tử suất khá tương đồng với nghiên cứu của Pacagnella và cộng sự (12), với tỉ lệ tử vong sơ sinh là 4,2% (RR = 0,47; 95% CI: 0,21-1,06). Tuy nhiên kết quả của chúng tôi lại không tương đương với kết quả của tác giả Fonseca và cộng sự với tỷ lệ tử vong sơ sinh là 1,5% và kết quả của Hassan và cộng sự với tỷ lệ tử vong sơ sinh là 1,3%. Sự khác biệt này cũng có thể lý giải là do cỡ mẫu khá nhỏ trong nghiên cứu của chúng tôi so với hai nghiên cứu trên.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy kết cục thai kỳ của 70 thai phụ đơn thai có chiều dài cổ tử cung ngắn được dự phòng sinh non bằng Progesterone vi hạt như sau: Tỷ lệ sinh non < 37 tuần trong nghiên cứu là 15,7%. Tuổi thai lúc sinh trung bình là $37,47 \pm 3,28$ tuần. Thời gian kéo dài thai kỳ sau can thiệp trung bình là $121,3 \pm 27,7$ ngày. Cân nặng sơ sinh lúc sinh trung bình là $2.897,8 \pm 479,9$ gram. Phần lớn các trường hợp sơ sinh ổn định (94,3%). Tử suất chiếm 4,3% trường hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth:** ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstet Gynecol.* 2021; 138(2):e65-e90.
- 2. WHO.** 152 million babies born preterm in the last decade 09-05-2023 [Available from: <https://www.who.int/news/item/09-05-2023-152-million-babies-born-preterm-in-the-last-decade?s=03>].
- 3. Allotey J, Zamora J, Cheong-See F, Kalidindi M, Arroyo-Manzano D, Asztalos E, et al.** Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *Bjog.* 2018;125(1):16-25.
- 4. Coutinho CM, Sotiriadis A, Odibo A, Khalil A, D'Antonio F, Feltovich H, et al.** ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60(3):435-56.
- 5. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPIC):** meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet.* 2021;397(10280):1183-94.
- 6. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al.** Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 219(1):10-25.
- 7. Anh NH.** Hiệu quả dự phòng sinh non của Progesterone kèm khâu vòng cổ tử cung ở thai phụ đơn thai tại Bệnh viện Mỹ Đức [Luận văn Thạc sỹ Y học]: Trường Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh; 2020.
- 8. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH.** Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007;357(5):462-9.
- 9. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al.** Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):161-80.
- 10. Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, et al.** Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis. *Bmj.* 2022;376:e064547.
- 11. Vân BT.** Hiệu quả của progesterone đặt âm đạo trong dự phòng sinh non [Luận án chuyên khoa cấp II]: Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh; 2008.
- 12. Pacagnella RC, Mol BW, Borovac-Pinheiro A, Passini R, Jr., Nomura ML, Andrade KC, et al.** A randomized controlled trial on the use of pessary plus progesterone to prevent preterm birth in women with short cervical length (P5 trial). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):442.

ISSN:1859 - 1868

TẠP CHÍ



Y HỌC

VIỆT NAM

Năm thứ sáu mươi tám

VIETNAM MEDICAL JOURNAL



THÁNG 6 - SỐ ĐẶC BIỆT (PHẦN 2)
2022

TẬP 515

CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

TỔNG HỘI Y HỌC VIỆT NAM
TẠP CHÍ Y HỌC VIỆT NAM

68A Bà Triệu - Hoàn Kiếm - Hà Nội; Tel: 024-39431866

Email: tapchihocvietnam@gmail.com; Website: tapchihocvietnam.vn; vmj.vn

MỤC LỤC

TẠP CHÍ Y HỌC VIỆT NAM TẬP 515 - THÁNG 6 - SỐ ĐẶC BIỆT - PHẦN II - 2022

CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

1. Một số yếu tố liên quan hạ đường máu nặng ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2021 3
Some risk factors of severe neonatal hypoglycemia at Haiphong Childrens' Hospital in 2021
Nguyễn Đình Lễ, Đặng Văn Chức, Phạm Thị Vân, Vũ Minh Thu, Bùi Lê Tuấn, Đỗ Thị Hồng Thắm, Lữ Thị Xinh, Nguyễn Văn Đẹp
2. Nghiên cứu xây dựng thư viện chứng dương cho xét nghiệm sinh học phân tử chẩn đoán bệnh Alpha thalassemia 12
Creating the positive control library for molecular biology techniques to diagnose of Alpha thalassemia
Bạch Thị Như Quỳnh, Nguyễn Hải Bằng, Hà Thị Thu Nguyễn Văn Thành, Vũ Thị Thu Trang, Dương Quốc Chính
3. Kết quả test đi bộ 6 phút trên bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng 21
Descriptive study of 6-minute walking test on chronic obstructive pulmonary disease patients hospitalized and treated at Hai Phong Medical University Hospital
Phạm Thị Khuyên, Phạm Văn Linh
4. Một số đặc điểm của nguyên nhân gây sốc phản vệ tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng 28
Characteristics of the causes of anaphylaxis at Hai Phong Children's Hospital
Đinh Dương Tùng Anh, Đinh Văn Thức, Phạm Văn Thức, Bùi Lê Vi Chính
5. Kiến thức, thái độ xử trí của nhân viên y tế với phản vệ do thuốc tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2021 36
Medical staff knowledge of and their response toward drug anaphylaxis at Haiphong University Hospital in 2021
Phạm Thị Khuyên, Nguyễn Quang Thanh, Phạm Văn Linh
6. Thực trạng kháng kháng sinh của *H. influenzae* và kết quả điều trị viêm phổi cộng đồng do *H. influenzae* tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng 2019 - 2020 42
The status of antibiotic resistance of *H. influenzae* and the treatment results of community acquired pneumonia caused by *H. influenzae* at Hai Phong Children's Hospital 2019 - 2020
Đinh Dương Tùng Anh, Nguyễn Khánh Ly, Hoàng Ngọc Anh, Trần Thị Thanh Hằng
7. Khảo sát chiều cao xương kẽ răng vùng răng hàm lớn hàm trên và khoảng cách từ chóp chân răng hàm lớn hàm trên đến sàn xoang trên phim CT conebeam tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2020 48
Survey on interdental bone height in the maxillary molars and on distance from these root tips to the floor of the maxillary sinus on conebeam CT film at Hospital of Hai Phong Medical University in 2020
Phan Thị Thanh Giang, Nguyễn Thị Phương Anh, Phạm Thanh Hải

8. Tình trạng kháng kháng sinh của E. Coli ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng 55
The situation of antibiotic resistance of E. Coli in patients with septicemia at Viet Tiej Hospital
Ngô Anh Thế, Phạm Thị Thu Trang, Lại Thị Quỳnh,
Nguyễn Thị Hiếu, Hoàng Văn Phú, Nguyễn Văn Đẹp
9. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, nguyên nhân hạ đường máu ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2021 62
Clinical and paraclinical features, causes of neonatal hypoglycemia at Haiphong Children's Hospital in 2021
Đặng Văn Chức, Đinh Quang Trung, Đặng Việt Linh,
Nguyễn Văn Giang, Phạm Thùy Dương, Nguyễn Văn Đẹp
10. Sử dụng thang đo kết quả giảm nhẹ trong chăm sóc toàn diện người sống với HIV tại Thủy Nguyên, Hải Phòng 70
Use of palliative outcome scale in comprehensive care for people living with HIV in Thuy Nguyen, Hai Phong
Phạm Thị Vân Anh, Bùi Minh Khôi, Lê Khắc Tùng, Phạm Văn Linh
11. Tỷ lệ bệnh nhân đái tháo đường type 2 điều trị tại Bệnh viện Công An, thành phố Hải Phòng năm 2021 77
The rate of diabetes type 2 control in patients at Hai Phong Police Hospital in 2021
Ngô Thị Mai Lan, Đặng Văn Chức,
Cao Anh Vũ, Nguyễn Thị Ngọc, Nguyễn Văn Đẹp
12. Một số yếu tố liên quan đến tử vong của xuất huyết não màng não sơ sinh tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2018-2019 85
Some risk factors associated with the death of neonates with intracranial hemorrhage at Haiphong Children Hospital in 2018-2019
Vũ Sỹ Khăng, Đặng Văn Chức, Đỗ Thị Vân Trang, Vũ Minh Thu
13. Đặc điểm rối loạn nhịp tim trên holter điện tâm đồ 24 giờ ở trẻ em tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2020 – 2021 93
Characteristics of arrhythmias on 24-hour Holter at Hai Phong Children's Hospital
Trần Thị Hải Yến, Đinh Dương Tùng Anh
14. Ứng dụng kỹ thuật Realtime-PCR và Severse Dot Blot xác định tỷ lệ nhiễm và genotype của *Human Papillomavirus* ở bệnh nhân khám sản phụ khoa, da liễu tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng 100
Application of Realtime-PCR and Reverse Dot Blot technique in establishing infection rate and genotype of *Human Papillomavirus* among patients with gynaecological examination at Haiphong Medical University Hospital
Trịnh Văn Khương, Hoàng Thị Hải Yến, Vũ Thị Hằng,
Phạm Thị Thanh Bình, Nguyễn Hùng Cường, Đào Thị Hương
15. Nghiên cứu đặc điểm siêu âm tim ở bệnh nhân suy thận mạn tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2021 108
Characteristics of echocardiography in patients with chronic kidney failure at Hai Phong Medical University Hospital in 2021
Đào Thu Hồng, Phạm Thị Nguyên,
Trần Thị Quỳnh Trang, Đào Thu Hằng

16. **B**ước đầu đánh giá tình trạng gan nhiễm mỡ ở bệnh nhân mắc đái tháo đường type 2 tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng 116
The assessment liver steatosis in type 2 diabetes mellitus patients at Haiphong Medical University Hospital
Nguyễn Thị Phương Mai, Nguyễn Quang Anh, Phạm Văn Linh
17. **B**ánh giá kết quả tạo hình khuyết hổng phần mềm ngón tay bằng vạt cuống liên tại chỗ 124
Assessment of the reconstruction results of soft tissue defects in fingers using local pedicle flap
Nguyễn Đức Tiến, Nguyễn Bắc Hùng, Phạm Văn Duyệt
18. **T**hực trạng sử dụng thuốc tiêm, truyền tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng 129
Prescribing and administration of intravenous drugs at Haiphong International Hospital
Trần Thị Ngân, Nguyễn Thị Thu Phương, Ngô Thị Quỳnh Mai
19. **M**ột số yếu tố ảnh hưởng đến khả năng phục hồi chức năng cảm giác sau tạo hình khuyết hổng phần mềm ngón tay bằng vạt cuống liên tại chỗ 135
Some factors affecting the sensory function after reconstructing soft tissue defects in fingers using local pedicle flaps
Nguyễn Đức Tiến, Nguyễn Bắc Hùng, Phạm Văn Duyệt
20. **N**ghiên cứu đặc điểm lâm sàng, X quang và điều trị bệnh viêm nha chu tấn công khu trú tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2020-2021 140
Research characteristics of clinical, X- ray, and treatment of intense each region periodontitis at Hai Phong Medical University Hospital in 2020 – 2021
Phạm Văn Liệu, Bùi Minh Khuê, Phạm Thị Thanh Dung
21. **M**ột số yếu tố ảnh hưởng đến khả năng phục hồi chức năng vận động sau tạo hình khuyết hổng phần mềm ngón tay bằng vạt cuống liên tại chỗ 146
Some factors affecting motor functional recovery after the reconstruction of soft tissue defects in fingers using local pedicle flap
Nguyễn Đức Tiến, Nguyễn Bắc Hùng, Phạm Văn Duyệt
22. **N**ghiên cứu giá trị chẩn đoán thai suy của biểu đồ nhịp tim thai và cơn co tử cung trong nhóm thai chậm tăng trưởng trong tử cung ở bệnh nhân tiền sản giật trong 5 năm 2015-2020 152
Study about the diagnostic value of fetal distress of cardiotocography in fetal growth restriction in women with preeclampsia from 2015 to 2020
Trần Văn Đức, Phạm Thị Mai Anh
23. **K**ết quả fibroscan ở bệnh nhân viêm gan mạn do virus viêm gan B tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp 157
Results of fibroscan in patients with chronic hepatitis B virus infection at Viettiệp Friendship Hospital
Phạm Thanh Hải, Phạm Văn Nhiên, Lưu Mạnh Cường
24. **M**ối liên quan giữa tuổi, giới và bệnh ung thư tuyến giáp 163
Relationship between age gender and thyroid cancer
**Phạm Vinh Quang, Phạm Văn Trung
 Ngô Thị Mai Lan, Cao Anh Vũ**

25. **Xác định mối tương quan giữa các chỉ số siêu âm của thai cuối quý I** 169
Determination of the correlation between ultrasound parameters at the end of the first trimester of gestation
Đỗ Đình Tiếp, Phạm Hồng Minh, Trần Thị Thanh Bình, Khổng Thị Vân Anh, Phạm Thị Thu Thủy
26. **Nghiên cứu hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt điều trị tại khoa nội 4 Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp năm 2021** 174
Research metabolic syndrome in patients with benign prostatic hyperplasia in internal medicine department no. 4 – Viet Tiep Hospital 2021
Đỗ Thị Thanh Loan, Vũ Mạnh Tân, Phạm Văn Linh
27. **Đặc điểm chẩn đoán lâm sàng dựa vào hệ số chẩn đoán bệnh ung thư tuyến giáp** 180
Clinical diagnosis characteristics are based on the diagnostic coefficient of thyroid cancer
Phạm Văn Trung, Phạm Vinh Quang, Ngô Thị Mai Lan, Cao Anh Vũ
28. **Khảo sát đặc điểm hội chứng suy buồng trứng sớm tại Bệnh viện số 1 trường Đại học Trung Y Dược Quảng Châu** 186
Characteristics of premature ovarian insufficiency at the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine
Khúc Thị Song Hương, Phạm Nguyễn Thành Công
29. **Nghiên cứu tỷ lệ và một số yếu tố liên quan đến bệnh nấm da ở bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện Da liễu Thái Bình** 193
Research rate and some factors related to dermatophytosis in patients visiting Thai Binh Dermatology Hospital
Nguyễn Thị Huyền Sương, Võ Thị Thanh Hiền, Đinh Thị Thanh Mai, Vũ Văn Thái, Trịnh Văn Khương, Đỗ Thị Huỳnh
30. **Tiên lượng kết quả điều trị ngoại khoa ung thư tuyến giáp dựa trên các chỉ số tiên lượng** 201
Prognosis the results of surgical treatment of thyroid cancer based on prognostic indicators
Phạm Vinh Quang, Phạm Văn Trung
31. **Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân táo bón chức năng mạn tính điều trị nội trú tại Bệnh viện Đa khoa Y học Cổ truyền Hà Nội năm 2021** 208
Clinical features of chronic functional constipation patients be treated at Hanoi General Hospital of Traditional Medicine in 2021
Nguyễn Thị Thanh Hoa, Ngô Quỳnh Hoa
32. **Đặc điểm lâm sàng và vi khuẩn học của bệnh viêm tai giữa cấp ứ mủ tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2020** 214
Clinical and bacteriology characteristics of acute purulent otitis media at Hai Phong Children Hospital in 2020
Nguyễn Thanh Hải, Trần Hồng Hạnh, Nguyễn Thị Minh Cử
33. **Đặc điểm các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp** 223
Characteristics of imaging diagnostic tests in patients with thyroid cancer
Đặng Văn Chức, Phạm Văn Trung, Phạm Vinh Quang

34. Đặc điểm hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối tại khoa nội 2 229
 Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp Hải Phòng năm 2020-2021
 Characteristics of metabolism symptoms in knee osteoarthritis patients at the internal medicine department 2 at Viettiệp Friendship Hospital in 2020-2021
Trịnh Hồng Nhung, Lê Thị Diệu Hiền
35. Một số đặc điểm ở bệnh nhân viêm màng não do Streptococcus suis tại Bệnh viện 236
 Hữu Nghị Việt Tiệp Hải Phòng năm 2016 – 2020
 Some characteristics of meningitis patients caused by streptococcus suis in Viet Tiệp Hospital in 2016- 2020
**Vũ Thị Nữ, Nguyễn Hùng Cường, Trịnh Thị Hằng,
 Nguyễn Ngọc Mỹ Trinh, Lại Thị Quỳnh, Trần Đức**
36. Đánh giá hiệu quả của các phương pháp chẩn đoán tế bào học ở bệnh nhân ung 242
 thư tuyến giáp
 Evaluate the effectiveness of cytological diagnostic methods in patients with thyroid cancer
Phạm Văn Trung, Phạm Vinh Quang
37. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở trẻ giảm bạch cầu hạt trung tính tại Bệnh viện 250
 Trẻ em Hải Phòng và Bệnh viện Nhi Trung ương
 Clinical and subclinical features in children with neutropenia at Hai Phong Children's Hospital and National Children's Hospital
Vũ Văn Quang, Trần Thị Thắm
38. Nghiên cứu chế tạo vật liệu hấp phụ ion amoni (NH_4^+) và nitrat (NO_3^-) từ bã mía tại 257
 phòng thí nghiệm hóa học Đại học Y Dược Hải Phòng
 Research and production of materials for supplying ammonium (NH_4^+) and nitrate (NO_3^-) ion supplying materials from successful labor at chemical labor - Hai Phong University of Medicine and Pharmacy
Nguyễn Văn Dưỡng
39. Chế tạo và khảo sát khả năng kháng E. Coli của hạt nano bạc và hạt nano titan dioxide 264
 Synthesis and evaluation of antibacterial effect of silver nanoparticles and titanium dioxide nanoparticles against E.coli
**Phan Minh Châu, Nguyễn Thị Hương,
 Đồng Thị Mai, Nguyễn Thị Phương Thảo**
40. Nhận xét mối liên quan giữa hình ảnh tổn thương cổ tử cung trên soi cổ tử cung với 273
 tình trạng nhiễm HPV của phụ nữ tới khám tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng năm 2018 - 2019
 Commenting the relationship between photography of cervical insulation on the concept and HPV investigation of women back to Hospital in Hai Phong gynecology and Obstetrics Hospital in 2018-2019
Lê Anh Nam, Vũ Văn Tâm, Phạm Anh Vũ
41. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng lao phổi kháng thuốc và giá trị của xpert MTB/Rif 278
 trong chẩn đoán kháng rifampicin và đa kháng thuốc tại Bệnh viện Phổi Hải Phòng từ 2018 đến 2019
 Clinical and sub-clinical of drug resistant pulmonary tuberculosis and xpert MTB/Rif value in diagnosis the rifampicin resistance and mdr at Haiphong Lung Hospital from 2018 to 2019
Trần Quang Phục, Nguyễn Đức Thọ, Đàm Quang Sơn

42. Sử dụng thuốc kháng sinh tại nhà cho trẻ dưới 5 tuổi bị nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính, tại phòng khám cấp cứu Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng, năm 2016 284
 Use antibiotics at home for children below 5 years old with acute respiratory infection at the emergency clinic of Hai Phong Children's Hospital, 2016
Phạm Thúy Hằng, Nguyễn Thị Thu Hương, Nguyễn Huy Điện
43. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng lao phổi âm tính tại Bệnh viện Phổi Hải Phòng trong 2 năm 2018 - 2019 290
 Clinical and subclinical characteristics of afb negative pulmonary tuberculosis at Haiphong Lung Hospital from 2018 to 2019
Nguyễn Huy Điện, Phạm Thúy Hằng
44. Kiến thức, thái độ, thực hành và thay đổi trong kết quả ở môn điền kinh trên đối tượng sinh viên năm thứ nhất trường Đại học Y Dược Hải Phòng năm học 2020 - 2021 299
 Knowledge, attitude, practice and result gain in athletics on 1st year students in Hai Phong University of Medicine and Pharmacy in academic year 2020-2021
Nguyễn Khánh Hưng, Nhữ Văn Thuận
45. Nghiên cứu các tác dụng phụ trên da sau khi tiêm vaccine phòng bệnh COVID-19 307
 Research cutaneous reactions after COVID-19 vaccination
Nguyễn Thị Liên, Phạm Thị Thu Trang, Nguyễn Thị Lệ Thủy, Lưu Huệ Phương, Cao Việt Phương
46. Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm ở trẻ bị viêm phổi liên quan đến sởi tại khoa nhi Bệnh viện Quốc tế Green năm 2018-2019 314
 Clinical and subclinical characteristics in children with measles-associated pneumonia at the pediatric department of Green International Hospital 2018-2019
Trần Thị Hải Yến, Phạm Thị Ngọc, Vũ Văn Quang
47. Một số yếu tố liên quan đến hình thái đột quỵ não ở bệnh nhân đột quỵ não cấp tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp 322
 The relation of cerebral stroked morphology with some risk factors in patients with acute cerebral stroke at Viet Tiep Friendship Hospital
Vũ Mạnh Tân, Nguyễn Mai Anh
48. Tỷ lệ nhiễm bệnh lây truyền đường máu qua sàng lọc ở người hiến máu tình nguyện tại Trung tâm Huyết học – Truyền máu Nghệ An từ 2014 – 2018 329
 Prevalence of blood-borne infection in voluntary blood donors at Nghe An Hematology and Blood transfusion center in 2014-2018
Bạch Thị Như Quỳnh, Dương Thị Hương, Phạm Văn Thái
49. Một số rối loạn tâm thần, vận động ở bệnh nhân đột quỵ não cấp tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp 336
 Mental and motor disorders in patients with a cute cerebral stroke at Viet Tiep Friendship Hospital
Vũ Mạnh Tân, Nguyễn Mai Anh
50. Khảo sát mô hình bệnh tật của bệnh nhi điều trị nội trú tại Bệnh viện Trẻ Em Hải Phòng năm 2016 – 2020 343
 Survey of disease models of inpatients treatment at Hai Phong Children's Hospital in 2016 - 2020
Trần Đức Tâm, Hà Thị Thu Huyền

51. Nhận xét kết quả phẫu thuật tái tạo dây chằng chéo trước khớp gối theo phương pháp all inside tại Bệnh viện Việt Tiệp 350
Results of anterior cruciate ligament reconstruction using all inside technique at Viet Tiep Hospital
Phạm Văn Thương, Đinh Thế Hùng
52. Thực trạng kiến thức, thái độ, thực hành bài tập bóng rổ bổ trợ cho kĩ thuật "hai bước lên rổ" của sinh viên trường Đại học Y Dược Hải Phòng năm 2021 356
Status of knowledge, attitude practice basketball exercise complement the "two steps the basket" technique students of Hai Phong University of Medicine and Pharmacy in 2021
Hoàng Thị Bích Thủy, Vũ Đức Minh, Nguyễn Thái Bình
53. Đánh giá đặc điểm tổn thương trên cộng hưởng tử và nội soi của bệnh nhân tái tạo dây chằng chéo trước tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp 364
Evaluation of morphological characteristics of lesions by mri and arthroscopy in patients reconstructed anterior cruciate ligament at Viet Tiep Hospital
Phạm Văn Thương, Đinh Thế Hùng
54. Nhận xét kết quả nuôi cấy dịch rửa phế quản phế nang và điều trị viêm phổi kém đáp ứng điều trị tại Bệnh viện Trẻ Em Hải Phòng 370
The commentary on bronchoalveolar lavage culture and treatment of poor response to treatment pneumonia at Hai Phong Children's Hospital
Trần Huy Duy, Trần Đức Tâm
55. Đánh giá hiệu quả can thiệp hỗ trợ tâm lý cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân nữ ung thư sinh dục tại Bệnh viện K Trung ương 378
Evaluating the effectiveness of psychological support interventions to improve the quality of life of female patients with genital cancer at the Vietnam National Cancer Hospital
**Nguyễn Xuân Thành, Nguyễn Thị Lụa,
Nguyễn Văn Khải, Phạm Minh Khuê**
56. Nghiên cứu giá trị dự báo sinh non của góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16 đến 24 tuần 386
Uterocervical angle for preterm birth prediction in singleton pregnancy at gestational age of 16 - 24 weeks
**Nguyễn Thị Hoàng Trang, Bùi Văn Hiếu,
Vũ Văn Tâm, Nguyễn Vũ Quốc Huy**
57. Tình hình kháng kháng sinh và đặc điểm gen mã hóa esbl của vi khuẩn E. coli gây nhiễm khuẩn tiết niệu ở trẻ em tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An 398
Situation of antibiotic resistance and esbl-encoding gene characteristics of E. coli bacteria causing urinary tract infections in children at Nghe An Hospital of Obstetrics and Pediatrics
**Lê Thị Thanh Huyền, Nguyễn Ngọc Sáng,
Hoàng Thu Trang, Hồ Hữu Thọ**

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ DỰ BÁO SINH NON CỦA GÓC CỔ TỬ CUNG Ở THAI PHỤ ĐƠN THAI TUỔI THAI TỪ 16 ĐẾN 24 TUẦN

Nguyễn Thị Hoàng Trang^{1,2}, Bùi Văn Hiếu¹,
Vũ Văn Tâm¹, Nguyễn Vũ Quốc Huy³

TÓM TẮT

Góc cổ tử cung gần đây được nghiên cứu như một thông số tiềm năng dự báo những thai phụ có nguy cơ sinh non tự phát.

Mục tiêu: Xác định giá trị dự báo sinh non của góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16 - 24 tuần.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu thuần tập, thực hiện trên 1.124 thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16 - 24 tuần, trong thời gian từ tháng 10 năm 2019 đến tháng 3 năm 2021, được đo góc cổ tử cung qua siêu âm đường âm đạo, theo dõi và ghi nhận kết quả kết thúc thai kỳ tại Khoa Quản lý thai nghén & Chẩn đoán trước sinh, Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng.

Kết quả: Tỷ lệ sinh non tự phát trước 37 tuần và trước 34 tuần là 8,4% và 1,9%. Giá trị dự báo sinh non trước 37 tuần của góc cổ tử cung $\geq 95^\circ$ có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính, giá trị tiên đoán âm tính lần lượt là 84%; 68,7%; 19,7%; 97,9% và diện tích dưới đường cong ROC là 0,828 ($p < 0,001$). Giá trị dự báo

sinh non trước 34 tuần của góc cổ tử cung $\geq 113^\circ$ có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính, giá trị tiên đoán âm tính lần lượt là 76,2%; 87,2%; 10,2%; 99,5% và diện tích dưới đường cong ROC là 0,836 ($p < 0,001$).

Kết luận: Góc CTC có thể là một thông số tiềm năng dự báo nguy cơ sinh non với ngưỡng cắt lần lượt là 95° và 113° trong tiền lượng sinh non trước 37 tuần và trước 34 tuần.

Từ khóa: Góc cổ tử cung, sinh non, đơn thai.

SUMMARY

UTEROCERVICAL ANGLE FOR PRETERM BIRTH PREDICTION IN SINGLETON PREGNANCY AT GESTATIONAL AGE OF 16 - 24 WEEKS

The uterocervical angle (UCA) has recently been studied as a potential parameter to identify women at risk for spontaneous preterm birth (sPTB).

Objective: This study aimed to investigate the predictive value of preterm birth of uterocervical angle in singleton pregnant women with gestational age from 16 - 24 weeks. **Study design:** This cohort study on singleton gestations between 16 - 24 weeks has been carried out from October 2019 through March 2021. Enrolled subjects undergoing transvaginal ultrasound for uterocervical angle screening at the Department of Pregnancy Care Management and Prenatal, Hai Phong Hospital of Obstetrics and Gynecology. Primary outcome was predictive validity of spontaneous preterm birth

¹Bộ môn Phụ Sản, Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

²Bộ môn Phụ Sản, Trường Đại học Y - Dược, ĐH Huế

³Bộ môn Phụ Sản, Trường Đại học Y - Dược, ĐH Huế

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hoàng Trang
Email: nthtrang@hpmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 29.2.2022

Ngày phản biện khoa học: 18.3.2022

Ngày duyệt bài: 22.6.2022

<34 weeks and <37 weeks by uterocervical angle. **Results:** A total of 1.124 women were included in this cohort. The rate of spontaneous preterm birth in this study was 8,4 % for delivery <37 weeks and 1,9% for < 34 weeks. Uterocervical angle of ≥ 95 degrees was significantly associated with spontaneous preterm birth <37 weeks with sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of 84%; 68,7%; 19,7%; 97,9%, respectively. The ROC curve showed an area under the curve (AUC) of 0,828 ($p < 0,001$). Uterocervical angle of ≥ 113 degrees predicted spontaneous preterm birth <34 weeks with sensitivity, specificity, PPV and NPV of 76,2%; 87,2%; 10,2%; 99,5%, respectively. The ROC curve showed an area under the curve (AUC) of 0,836 ($p < 0,001$). **Conclusion:** The cervical angle measured at the gestational age from 16 - 24 weeks in singleton pregnant women showed to be a potential predictor of preterm birth risk. The cut-off values for predicting preterm birth <37 weeks and <34 weeks were 95° and 113° , respectively.

Keywords: Uterocervical angle, preterm birth, singleton pregnancy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sinh non theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) định nghĩa là khi cuộc sinh diễn ra ở tuần thứ 20 - 36 của thai kỳ [1]. Ước tính mỗi năm trên thế giới có khoảng 15 triệu trẻ sinh non và xấp xỉ 1 triệu trẻ chết vì các biến chứng của sinh non [2, 3]. Tại Việt Nam, số liệu năm 2014 cho thấy tỷ lệ sinh non là 9%, đứng hàng thứ 21 trên thế giới (UNICEF, 2014). Sinh non tự phát chiếm hai phần ba tổng số các trường hợp sinh non, cho đến nay vẫn là một thách thức trong sản khoa [4].

Đây là nguyên nhân chính gây bệnh tật và tử vong chu sinh, hầu hết do cơ quan hô hấp chưa trưởng thành, xuất huyết não và nhiễm trùng, có thể dẫn đến những di chứng thần kinh lâu dài như suy giảm trí tuệ, bại não, bệnh phổi mãn tính, điếc và mù loà [4, 5]. Nhiều chiến lược dự báo và dự phòng sinh non đã được nghiên cứu và áp dụng. Tiền sử sinh non tự phát và chiều dài cổ tử cung ngắn cho đến nay vẫn được xem là yếu tố tiên lượng tốt nhất để đánh giá nguy cơ sinh non [6-8]. Đối với đơn thai, chiều dài cổ tử cung $\leq 25\text{mm}$ được xem là ngưỡng của sự gia tăng nguy cơ sinh non, tuy nhiên, chỉ sàng lọc được khoảng 55% các trường hợp sinh non [9, 10]. Vì vậy cần có thêm thông số sàng lọc bổ sung để tìm ra các thai phụ có nguy cơ sinh non nhằm đưa ra các biện pháp dự phòng kịp thời.

Gần đây, góc cổ tử cung đã được đề xuất như một thông số tiềm năng sàng lọc sinh non. Góc cổ tử cung càng tù, trọng lực tử tử cung và thai nhi tác động xuống lỗ trong CTC có xu hướng dọc theo chiều cổ tử cung, có thể dẫn đến cổ tử cung ngắn dần và đây là một trong các yếu tố gây sinh non [11, 12]. Do vậy dựa vào tác dụng của vòng nâng cổ tử cung vừa có tác dụng nâng đỡ cổ tử cung làm phân tán đều lực tử tử cung, mặt khác làm thay đổi góc cổ tử cung từ góc tù thành góc nhọn, thay đổi lực của tử cung thành hướng xuống cùng độ sau tránh làm cổ tử cung ngắn lại [12, 13]. Đây là hướng nghiên cứu mới trong vài năm trở lại đây, và chưa có kết quả nhất quán, vì vậy cần có thêm nhiều nghiên cứu ở các trung tâm khác nhau

để có thể đánh giá chính xác giá trị của marker này trong thực hành lâm sàng.

Tại Việt Nam hiện chưa có đề tài nào đánh giá giá trị dự báo nguy cơ sinh non của góc cổ tử cung trên thai phụ đơn thai. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: “Xác định giá trị dự báo sinh non của góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16 đến 24 tuần”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các thai phụ đơn thai, tuổi thai từ 16 - 24 tuần, khám quản lý thai tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng được chỉ định đo chiều dài cổ tử cung và góc cổ tử cung bằng siêu âm đường âm đạo trong thời gian từ tháng 10 năm 2019 đến hết tháng 03 năm 2021.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Đơn thai, thai sống
- Tuổi thai từ 16 tuần đến 24 tuần
- Đồng ý tham gia nghiên cứu

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Tiền sử can thiệp trên cổ tử cung: khoét chóp, cắt bằng vòng điện...
- Thai phụ đang có các bệnh lý nội khoa ảnh hưởng đến thời gian kết thúc thai kỳ
- Thai phụ có dấu hiệu dọa sảy, sảy thai, dọa sinh non, sinh non
- Trong quá trình theo dõi mẹ mắc bệnh lý phải kết thúc thai kỳ sớm như: nhau tiền đạo, tiền sản giật, thiếu ối...
- Đa thai, thai dị tật
- Chiều dài cổ tử cung ngắn $\leq 25\text{mm}$

- Bệnh nhân đang được sử dụng các biện pháp dự phòng sinh non như khâu vòng cổ tử cung, progesterone vi hạt đặt âm đạo, vòng nâng cổ tử cung

- Không đồng ý tham gia nghiên cứu

2.1.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Quản lý thai nghén & Chẩn đoán trước sinh, Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 10 năm 2019 đến hết tháng 03 năm 2021

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp thuần tập

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \times \frac{pq}{(pe)^2}$$

Trong đó:

n: là cỡ mẫu nghiên cứu

α : là mức ý nghĩa thống kê (chọn $\alpha = 0,05$)

$Z_{(1-\alpha/2)}$: hệ số tin cậy = 1,96 (tương ứng với $\alpha = 0,05$)

p: là tỷ lệ sinh non của các nghiên cứu trước (lấy $p = 10,9\%$ là tỷ lệ sinh non theo nghiên cứu của Nguyễn Tiến Lâm năm 2008, Bệnh viện Phụ sản Trung Ương) [14]

$$q = 1 - p = 0,891$$

ϵ : là sai số nghiên cứu ($\epsilon = 0,17$)

Vậy cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu trong nghiên cứu là 1.086 thai phụ

2.3. Nội dung nghiên cứu

2.3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

- Tuổi thai lúc đo góc CTC, BMI
- Tiền sử sản khoa: con so, con rạ không có tiền sử sinh non, con rạ có tiền sử sinh non ≥ 1 lần
- Tuổi thai lúc đo góc CTC: dựa vào dự kiến sinh của siêu âm 3 tháng đầu

2.3.2. Xác định giá trị tiên lượng sinh non của góc CTC

- Xác định giá trị tiên lượng sinh non của góc CTC ở các mốc tuổi thai <34 tuần và <37 tuần
- Lập biểu đồ đường cong ROC xác định góc CTC tối ưu trong tiên lượng sinh non <34 tuần và <37 tuần

2.4. Phương tiện nghiên cứu

- Máy siêu âm Samsung WS80A (Korea), đầu dò convex (tần số 7 - 9 MHz) và đầu dò siêu âm đường âm đạo (tần số 4 - 9 MHz)
- Monitoring sản khoa để xác định cơn co tử cung chẩn đoán chuyển dạ

- Thông tin nghiên cứu của mỗi bệnh nhân sẽ được lưu trữ trong mỗi bệnh án nghiên cứu.

2.5. Các bước thực hiện nghiên cứu

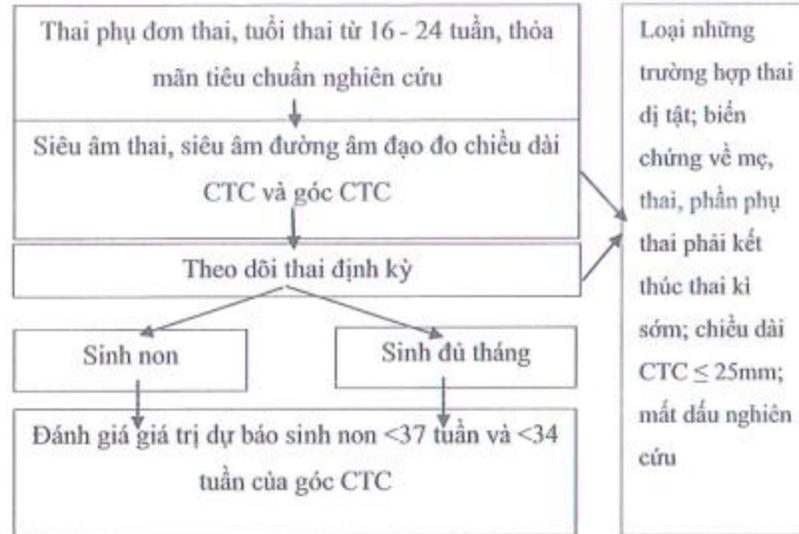
- Bước 1: Khám lâm sàng, chọn đối tượng đúng tiêu chuẩn đề ra ở phần phương pháp nghiên cứu.
- Bước 2: siêu âm đường âm đạo đo chiều dài cổ tử cung và góc cổ tử cung. Đo chiều dài CTC theo tiêu chuẩn của Hội y học thai nhi (Fetal Medicine Foundation) [15, 16]: là đường thẳng nối từ lỗ trong đến lỗ ngoài CTC. Góc CTC được đo theo phương pháp mô tả bởi Dziadosz & cs [12]: là góc được tạo bởi hai đường thẳng, đường nối từ lỗ trong - lỗ ngoài CTC với đường nối từ lỗ trong CTC và đoạn dưới song song với mặt trước thân tử cung. Mặt cắt siêu âm đo góc CTC cũng chính là mặt cắt để đo chiều dài CTC.



Hình 1. Đo góc cổ tử cung bằng siêu âm đường âm đạo: chiều dài CTC 35mm, góc CTC 110.36°

- Bước 3: Theo dõi thai kỳ, hẹn tái khám định kỳ theo lịch khám thai
- Bước 4: Theo dõi đến lúc sinh, đánh giá trẻ sơ sinh (trọng lượng, tuổi thai, Apgar, kết cục sơ sinh)

2.5. Sơ đồ nghiên cứu



2.6. Phương pháp xử lý số liệu

- Số liệu được xử lý và phân tích bằng chương trình SPSS 26.0.
- Phép tính thập phân tìm các giá trị trung bình và tỷ lệ. Tính Chi bình phương xác định sự khác nhau giữa hai tỷ lệ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.
- Đánh giá giá trị phương pháp chẩn đoán bằng các thông số: Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính, giá trị tiên đoán âm tính và vẽ đường cong ROC.
- Đường cong ROC là một đồ thị với trục tung là giá trị của độ nhạy, trục hoành là 1- độ đặc hiệu. Diện tích dưới đường cong là toàn bộ phần diện tích phía dưới mà phía trên được giới hạn bởi đường cong ROC.

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu đã được Hội đồng khoa học của Trường Đại học Y Dược Hải Phòng và Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng thông qua.
- Chúng tôi chỉ chọn những bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu. Toàn bộ thông tin thai phụ được mã hóa, giữ bí mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian thực hiện nghiên cứu từ tháng 10/ 2019 đến hết tháng 03/2021, chúng tôi ghi nhận có 1.124 thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16 - 24 tuần, khám quản lý thai tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng thỏa mãn các tiêu chuẩn nghiên cứu. Kết quả có 94 trường hợp sinh non (8,4%) và 1.030 trường hợp sinh đủ tháng (91,6%).

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm chung	Sinh non (n = 94)	Không sinh non (n = 1.030)	P
Tuổi mẹ (X ± SD)	29,2 ± 5,0	28,9 ± 5,1	0,768
BMI (X ± SD)	20,2 ± 2,0	20,5 ± 2,5	0,437
Tiền sử sản khoa			
- con so	34 (36,2%)	440 (42,7%)	<0,001
- con rạ không có tiền sử sinh non	47 (50,0%)	548 (53,2%)	
- con rạ có tiền sử sinh non > 1 lần	13 (13,8%)	42 (4,1%)	
Chiều dài cổ tử cung (X ± SD)	29,8 ± 5,3	36,6 ± 5,2	<0,001
Góc CTC (độ) (X ± SD)	113,5 ± 21,5	83,9 ± 23,9	<0,001

Nhận xét:

- Số đo góc cổ tử cung trung bình ở nhóm thai phụ sinh non là $113,5^\circ \pm 21,5^\circ$, lớn hơn đáng kể so với nhóm thai phụ sinh đủ tháng là $83,9^\circ \pm 23,9^\circ$ ($p < 0,001$).

- Số đo chiều dài cổ tử cung trung bình ở nhóm thai phụ sinh non là $29,8 \pm 5,3$ mm, ngắn hơn đáng kể so với nhóm thai phụ sinh

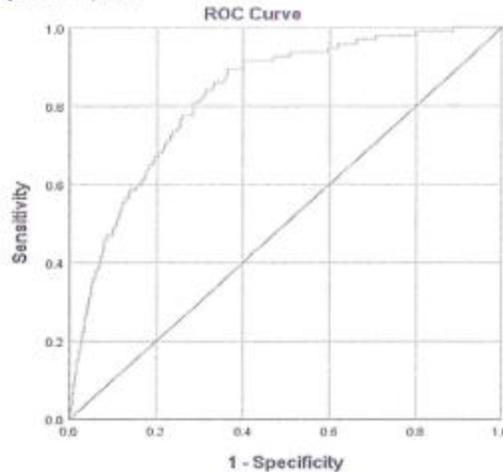
đủ tháng là $36,6 \pm 5,2$ mm ($p < 0,001$).

- Tỷ lệ thai phụ có tiền sử sinh non cao hơn đáng kể ở nhóm sinh non so với nhóm sinh đủ tháng (13,8% so với 4,1%, $p < 0,001$).

3.2. Giá trị của góc cổ tử cung trong tiền lượng sinh non**3.2.1. Giá trị của góc cổ tử cung trong tiền lượng sinh non <37 tuần****Bảng 3.2. Giá trị tiền lượng sinh non <37 tuần tại các điểm cắt của góc CTC**

Góc CTC (độ)	ĐN (%)	ĐDH (%)	Giá trị tiên đoán dương (%)	Giá trị tiên đoán âm (%)	Trung bình ĐN - ĐDH (%)
90	89,4	62,2	17,8	98,5	75,8
93	86,2	65,8	18,7	98,1	76
95	84,0	68,7	19,7	97,9	76,4
96	80,9	70,4	19,9	97,6	75,5
99	75,5	74,7	21,4	97,1	75,1
102	68,1	78,6	22,6	96,4	73,4
105	62,8	82,4	24,7	96,1	72,6
108	58,5	85,7	27,1	95,8	72,1
111	53,2	88,3	29,4	95,4	70,8
114	46,8	90,2	30,3	94,9	68,5
117	42,6	92,4	33,6	94,6	67,5
120	37,2	93,9	35,7	94,2	65,6

Nhận xét: Ngưỡng cut-off góc CTC là 95° có giá trị trong dự báo sinh non <37 tuần với độ nhạy là 84%, độ đặc hiệu là 68,7%.



Biểu đồ 3.1. Đường biểu thị ROC của góc CTC trong tiên lượng sinh non <37 tuần

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC là 0,828 có giá trị tốt trong dự báo sinh non <37 tuần ($p < 0,0001$).

Bảng 3.3. Giá trị tiên lượng sinh non <37 tuần tại điểm cắt giá trị dự ngưỡng của góc CTC

Góc CTC (độ)	Sinh non <37 tuần			P
	Có	Không	Tổng	
$\geq 95^\circ$	79 (19,7%)	323 (97,9%)	722 (100%)	<0,001
< 95°	15 (2,1%)	707 (80,3%)	402 (100%)	
RR (95% CI)	11.5 (6.5 - 20.4)			

Nhận xét: Nhóm thai phụ có góc CTC $\geq 95^\circ$ có nguy cơ sinh non lớn hơn 11.5 lần so với nhóm thai phụ có góc CTC < 95° (RR: 11,5, 95% CI: 6,5 – 20,4; $p < 0,001$).

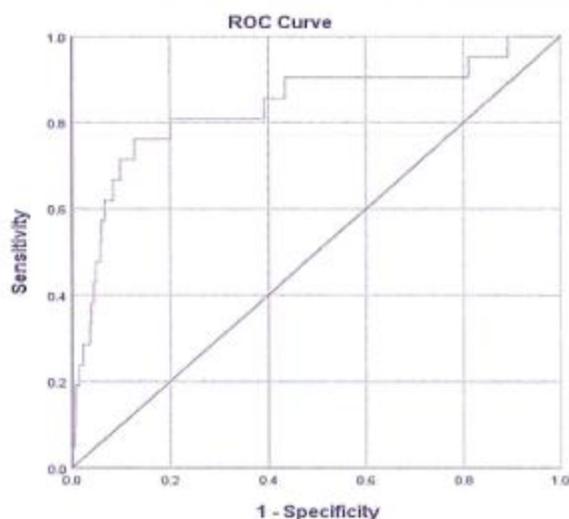
3.2.2. Giá trị của góc CTC trong tiên lượng sinh non <34 tuần

Bảng 3.4. Giá trị tiên lượng sinh non <34 tuần tại các điểm cắt của góc CTC

Góc CTC (độ)	ĐN (%)	ĐĐH (%)	Giá trị tiên đoán dương (%)	Giá trị tiên đoán âm (%)	Trung bình ĐN - ĐĐH (%)
90	85,7	58,7	3,8	99,5	72,2
93	81,0	62,3	3,9	99,4	71,7
96	81,0	67,0	4,5	99,5	74,0
99	81,0	71,4	5,1	99,5	76,2
102	81,0	75,9	6,0	99,5	78,5
105	81,0	79,8	7,0	99,5	80,4

108	76,2	83,1	7,9	99,5	79,7
111	76,2	86,0	9,4	99,5	81,1
113	76,2	87,2	10,2	99,5	81,7
114	71,4	88,2	10,3	99,4	79,8
117	66,7	90,6	11,8	99,3	78,7
120	61,9	92,3	13,3	99,2	77,1

Nhận xét: Ngưỡng cut-off của góc CTC là 113° có giá trị dự báo sinh non <34 tuần với độ nhạy là 76,2 %, độ đặc hiệu là 87,2%.



Biểu đồ 3.2. Đường biểu thị ĐN, ĐĐH (ROC) của góc CTC trong tiên lượng sinh non <34 tuần

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC là 0,836 có giá trị tốt trong dự báo sinh non <34 tuần ($p < 0,0001$).

Bảng 3.5. Giá trị tiên lượng sinh non <34 tuần tại điểm cắt giá trị dự ngưỡng của góc CTC

Góc CTC (độ)	Sinh non <34 tuần			P
	Có	Không	Tổng	
$\geq 113^\circ$	16 (9,9%)	146 (90,1%)	162 (100%)	<0,001
$< 113^\circ$	5 (0,5%)	957 (99,5%)	962 (100%)	
RR (95% CI)	20,8 (7,6 – 58,8)			

Nhận xét: Nhóm thai phụ có góc CTC $\geq 113^\circ$ có nguy cơ sinh non lớn hơn 20,8 lần so với nhóm sản phụ có góc CTC $< 113^\circ$ (RR: 20,8; 95% CI: 7,6 – 58,8; $p < 0,001$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Theo kết quả bảng 3.1, tiền sử sinh non nhiều hơn đáng kể ở nhóm thai phụ sinh non so với nhóm thai phụ sinh đủ tháng (13% so với 4,1%; $p < 0,001$); số đo chiều dài cổ tử cung trung bình ở nhóm thai phụ sinh non ngắn hơn đáng kể so với nhóm thai phụ sinh đủ tháng ($29,8 \pm 5,3\text{mm}$ so với $36,6 \pm 5,2\text{mm}$; $p < 0,001$); ngược lại, giá trị trung bình của góc cổ tử cung đo tại thời điểm thực hiện siêu âm ở nhóm sinh non trong nghiên cứu của chúng tôi lớn hơn đáng kể so với nhóm sinh đủ tháng ($113,48^\circ \pm 21,46^\circ$ so với $83,85^\circ \pm 23,88^\circ$; $p < 0,001$).

Tương tự, tác giả Sochacki-Wojcicka & Cs (2015) cũng nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số đo góc cổ tử cung trung bình giữa nhóm sinh non và nhóm sinh đủ tháng ở cả quý một ($115,5^\circ$ so với 85° ; $p = 0,0002$) và quý hai thai kỳ (126° so với $91,5^\circ$; $p < 0,0001$) [17]. Nghiên cứu của Alba Farràs Llobet & Cs (2019) với mục đích tìm hiểu mối liên quan của góc cổ tử cung với sinh non cũng nhận thấy góc cổ tử cung ở quý hai ở nhóm thai phụ sinh non rộng hơn so với nhóm sinh đủ tháng ($105,16^\circ$ so với $94,53^\circ$; $p = 0,015$; RR: 0,821 (95% CI: 0,74 – 0,97)) [18].

Điều này có thể được giải thích là do trong trường hợp góc cổ tử cung là góc tù, trọng lực từ tử cung và thai nhi cộng với sự gia tăng thể tích nước ối theo tuổi thai tác động lên lỗ trong cổ tử cung, có xu hướng dọc theo chiều dài kênh cổ tử cung, có thể

dẫn đến sự mở rộng lỗ trong và sự rút ngắn nhanh chóng của chiều dài cổ tử cung, và đây là một trong các yếu tố gây sinh non. Do đó, dựa vào tác dụng của vòng nâng cổ tử cung vừa có tác dụng nâng đỡ cổ tử cung, mặt khác sự điều chỉnh góc cổ tử cung bằng vòng nâng có thể làm thay đổi góc cổ tử cung từ góc tù thành góc nhọn, làm thay đổi lực của tử cung ban đầu theo hướng xuống lỗ trong cổ tử cung thành hướng xuống cùng độ sau nên sẽ không có xu hướng làm cổ tử cung ngắn lại. Điều này đã được chứng minh qua nghiên cứu của Cannie & Cs (2013) [13] theo dõi chiều dài cổ tử cung và góc cổ tử cung trên 2 nhóm thai phụ: 198 trường hợp không có nguy cơ cao sinh non và 73 trường hợp có nguy cơ sinh non cao được đặt vòng nâng Arabin ở tuần thai thứ 14 - 33 tuần. Các tác giả thực hiện chụp cộng hưởng từ cổ tử cung trước, sau khi đặt và theo dõi hàng tháng đến khi tháo vòng nâng. Kết quả nghiên cứu cho thấy ở nhóm thai phụ nguy cơ sinh non thấp, số đo góc tử cung không có sự thay đổi, nhưng chiều dài cổ tử cung giảm đáng kể theo tuổi thai ($r = - 0,15$; $p < 0,05$). Trong nhóm thai phụ có nguy cơ cao sinh non, số đo góc tử cung trung bình giảm đáng kể so với trước khi đặt vòng nâng Arabin (132° so với 146° ; $p < 0,01$) trong 63 trường hợp chuyển dạ sau 34 tuần, nhưng không thay đổi trong 08 bệnh nhân sinh non trước 34 tuần (143° so với 152° ; $p > 0,05$).

4.2. Giá trị dự báo sinh non của góc cổ tử cung

Khi thiết lập đường cong ROC của góc cổ tử cung trong dự báo sinh non trước 37 tuần

và trước 34 tuần, chúng tôi thu được đường cong có diện tích lần lượt là 0,828 (82,8%) (biểu đồ 3.1) và 0,836 (83,6%) với $p < 0,001$ (biểu đồ 3.2), cho thấy góc cổ tử cung có giá trị tốt trong dự báo sinh non. Góc cổ tử cung $\geq 95^\circ$ và $\geq 113^\circ$ có giá trị dự báo sinh non trước 37 tuần và trước 34 tuần với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 84%; 68,7% (bảng 3.2) và 80%; 66,5% (bảng 3.4). Nhóm thai phụ có góc cổ tử cung $\geq 95^\circ$ có nguy cơ sinh non lớn hơn 11,5 lần so với nhóm thai phụ có góc CTC $< 95^\circ$ (RR: 11,5; 95% CI: 6,5 – 20,4; $p < 0,001$) (bảng 3.3). Nhóm thai phụ có góc CTC $\geq 113^\circ$ có nguy cơ sinh non lớn hơn 20,8 lần so với nhóm thai phụ có góc CTC $< 113^\circ$ (RR: 20,8; 95% CI: 7,6 – 58,8; $p < 0,001$) (bảng 3.5).

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với một số nghiên cứu gần đây trên thế giới đánh giá góc cổ tử cung như một thông số hữu ích để dự đoán nguy cơ sinh non.

Dziadosz & Cs (2016) nghiên cứu trên 972 thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16 - 24 tuần, được đo góc CTC và chiều dài CTC cho thấy: góc CTC $\geq 95^\circ$ và $\geq 105^\circ$ dự báo sinh non trước 37 tuần và trước 34 tuần với độ nhạy tương ứng là 80% và 81%, so với chỉ 15% và 19% của thông số chiều dài CTC ≤ 25 mm. Qua phân tích phương trình hồi quy đa biến, các tác giả nhận thấy góc CTC độc lập với tuổi mẹ, BMI, số lần sinh và chủng tộc. Các tác giả khuyến cáo đo góc CTC ở quý hai thai kỳ bằng siêu âm đường âm đạo là một phương pháp tốt dự báo nguy cơ sinh non [12]. Alvaro & Cs (2016) nghiên

cứ trên 93 thai phụ sinh non trước 34 tuần và 225 thai phụ sinh đủ tháng cho thấy: khi kết hợp tiền sử mẹ, chiều dài CTC và góc CTC đo ở tuổi thai 20 - 24 tuần có giá trị dự báo sinh non khoảng 40%, giá trị chẩn đoán âm tính là 10% [19]. Lynch & Cs (2017) cũng nhận thấy khi góc cổ tử cung $\geq 105^\circ$ đo ở tuổi thai 19 - 25 tuần liên quan đến nguy cơ sinh non trước 34 tuần, tuy nhiên đối tượng nghiên cứu trong nghiên cứu này chỉ bao gồm những thai phụ có chiều dài cổ tử cung ngắn ≤ 25 mm [20]. George Daskalakis & Cs (2018) nghiên cứu trên 3.018 thai phụ đơn thai thấy nhóm có góc cổ tử cung $\geq 105^\circ$ thì tỷ lệ sinh non trước 34 tuần cao hơn nhóm có góc cổ tử cung $< 105^\circ$ [21].

Nghiên cứu thuần tập hồi cứu của Weiping Shi & Cs (2018) trên 1.064 trường hợp đơn thai con so được thực hiện siêu âm qua đường tầng sinh môn từ 22 - 24 tuần cho thấy góc CTC rộng (OR= 7.642, $p < 0,05$) và chiều dài CTC ngắn (OR= 4,154; $p < 0,05$) là những yếu tố nguy cơ sinh non. Diện tích dưới đường cong ROC của góc CTC là 0,882 và của chiều dài CTC là 0,664. Ngưỡng giá trị của góc CTC và chiều dài CTC trong dự báo sinh non là 113° và 27 mm, với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính, giá trị chẩn đoán âm tính lần lượt là 86,9%; 75%; 22,96%; 98,53%; và 71,43%; 62,14%; 13,92%; 96,21%; 62,66%. Các tác giả kết luận góc CTC là một thông số khách quan có hiệu lực để dự báo sinh non trong quý hai đo bằng siêu âm đường tầng sinh môn. Giá trị dự báo sinh non của góc CTC tốt hơn chiều dài CTC ở cùng thời điểm [22].

Trong thực hành lâm sàng, đo chiều dài cổ tử cung bằng siêu âm đường âm đạo ở tuổi thai 16 - 24 tuần là phương pháp sàng lọc sinh non hiện tại được khuyến cáo (Hiệp hội y học mẹ thai, Hiệp hội sản phụ khoa Hoa Kỳ) [23, 24]. Đo góc cổ tử cung cùng thời điểm đo chiều dài cổ tử cung (16 - 24 tuần) bằng siêu âm đường âm đạo có thể làm tăng hiệu quả sàng lọc sinh non, mặt khác sẽ thuận tiện trong thực hành lâm sàng và tiết kiệm chi phí khi đo cả hai thông số trên ở cùng một thời điểm trong thai kỳ.

V. KẾT LUẬN

Ngưỡng giá trị dự báo sinh non <37 tuần của góc CTC là 95° với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính, giá trị tiên đoán âm tính lần lượt là 84%; 68,7%; 19,7%; 97,9%. Diện tích dưới đường cong ROC là 0,828 ($p < 0,001$). Nguy cơ sinh non ở nhóm thai phụ có góc CTC $\geq 95^\circ$ lớn hơn 11,5 lần so với nhóm thai phụ có góc CTC $< 95^\circ$ (RR: 11,5; 95% CI: 6,5 - 20,4; $p < 0,001$).

Ngưỡng giá trị dự báo sinh non <34 tuần của góc CTC là 113° với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính, giá trị tiên đoán âm tính lần lượt là 76,2%; 87,2%; 10,2%; 99,5%. Diện tích dưới đường cong ROC là 0,836 ($p < 0,001$). Nguy cơ sinh non ở nhóm thai phụ có góc CTC $\geq 113^\circ$ lớn hơn 20,8 lần so với nhóm thai phụ có góc CTC $< 113^\circ$ (RR: 20,8; 95% CI: 7,6 - 58,8; $p < 0,001$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. De Costa, A., et al., Study protocol for WHO and UNICEF estimates of global, regional,

and national preterm birth rates for 2010 to 2019. *PLoS One*, 2021. 16(10): p. e0258751.

2. Chawanpaiboon, S., et al., Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*, 2019. 7(1): p. e37-e46.
3. Blencowe, H., et al., National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*, 2012. 379(9832): p. 2162-72.
4. Goldenberg, R.L., et al., Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 2008. 371(9606): p. 75-84.
5. Mwaniki, M.K., et al., Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*, 2012. 379(9814): p. 445-52.
6. Celik, E., et al., Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. 31(5): p. 549-54.
7. Crane, J.M. and D. Hutchens, Use of transvaginal ultrasonography to predict preterm birth in women with a history of preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. 32(5): p. 640-5.
8. Mella, M.T. and V. Berghella, Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatol*, 2009. 33(5): p. 317-24.
9. Crane, J.M. and D. Hutchens, Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. 31(5): p. 579-87.

10. **To, M.S., et al.**, Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006. **27**(4): p. 362-7.
11. **Daskalakis, G., et al.**, Assessment of Uterocervical Angle Width as a Predictive Factor of Preterm Birth: A Systematic Review of the Literature. *Biomed Res Int*, 2018. **2018**: p. 1837478.
12. **Dziadosz, M., et al.**, Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. **215**(3): p. 376.e1-7.
13. **Cannie, M.M., et al.**, Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013. **42**(4): p. 426-33.
14. **Lâm, N.T.**, Nghiên cứu đẻ non tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2008 in Luận văn thạc sỹ y học. 2008, Đại học Y Hà Nội: Hà Nội.
15. **Kagan, K.O. and J. Sonek**, How to measure cervical length. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015. **45**(3): p. 358-62.
16. **Markham, K.B. and J.D. Iams**, Measuring the Cervical Length. *Clin Obstet Gynecol*, 2016. **59**(2): p. 252-63.
17. **Sochacki-Wójcicka, N., et al.**, Anterior cervical angle as a new biophysical ultrasound marker for prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015. **46**(3): p. 377-8.
18. **Farràs Llobet, A., et al.**, The uterocervical angle and its relationship with preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018. **31**(14): p. 1881-1884.
19. **Sepúlveda-Martínez, A., et al.**, Second-trimester anterior cervical angle in a low-risk population as a marker for spontaneous preterm delivery. 2017. **41**(3): p. 220-225.
20. **Lynch, T.A., K. Szlachetka, and N.S. Seligman**, Ultrasonographic Change in Uterocervical Angle is not a Risk Factor for Preterm Birth in Women with a Short Cervix. *Am J Perinatol*, 2017. **34**(11): p. 1058-1064.
21. **Daskalakis, G., et al.**, Assessment of uterocervical angle width as a predictive factor of preterm birth: a systematic review of the literature. 2018. **2018**.
22. **Shi, W., et al.**, The predictive role of transperineal ultrasound measuring anterior uterocervical angle and cervical length on preterm birth. 2018. **11**(6): p. 5980-5.
23. **Berghella, V., et al.**, Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017. **49**(3): p. 322-329.
24. **Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234.** *Obstet Gynecol*, 2021. **138**(2): p. e65-e90.

ISSN:1859 - 1868

TẠP CHÍ



Y HỌC

VIỆT NAM

Năm thứ sáu mươi bảy

VIETNAM MEDICAL JOURNAL



THÁNG 6 - SỐ ĐẶC BIỆT (PHẦN 2)
2021

TẬP 503

CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

TỔNG HỘI Y HỌC VIỆT NAM
VIETNAM MEDICAL ASSOCIATION

68A Bà Triệu - Hoàn Kiếm - Hà Nội; Tel: 024-39431866

Email: tapchihocvietnam@gmail.com; Website: tapchihocvietnam.vn

MỤC LỤC

TẠP CHÍ Y HỌC VIỆT NAM TẬP 503 - THÁNG 6 - SỐ ĐẶC BIỆT - PHẦN 2 - 2021 CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

1. **Khảo sát tình hình sử dụng kháng sinh ở bệnh nhân nội trú có mẫu nước tiểu cấy vi khuẩn dương tính tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng năm 2019** 3
Survey on the use of antibiotics in inpatients with positive bacterial urine cultures at Hai Phong International Hospital in 2019
Nguyễn Thị Thu Phương, Trần Thị Ngân, Ngô Thị Quỳnh Mai
2. **Đặc điểm dịch tễ lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị thiếu máu ở trẻ đẻ non tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2018-2019** 10
Clinical, paraclinical and therapeutic aspects of anemia in preterm neonates in Haiphong Children's Hospital in 2018 - 2019
Đinh Văn Thức, Đinh Dương Tùng Anh
3. **Đặc điểm của viêm tiểu phế quản cấp có nhiễm RSV tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2019 – 2020** 17
Characterization of RSV - induced bronchiolitis in Haiphong Children's Hospital in 2019 – 2020
Đinh Dương Tùng Anh, Đoàn Thị Linh, Hoàng Ngọc Anh, Đinh Văn Thức
4. **Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị viêm màng não mủ tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng** 24
Characteristics of epidemiology, clinical, paraclinical and treatment outcome of bacterial meningitis in Hai Phong Children's Hospital
Đinh Dương Tùng Anh, Đinh Văn Thức
5. **Đặc điểm vi khuẩn và kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng 2014 – 2018** 31
Etiology and treatment outcome of sepsis in children at Haiphong Children's Hospital in 2014 - 2018
Đinh Văn Thức, Đinh Dương Tùng Anh, Nguyễn Thị Hiền
6. **Khảo sát tương quan kích thước 4 răng cửa và cung rang ở nhóm sinh viên có khuôn mặt hài hòa theo phân tích burstone tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng** 38
Investigation of size correlation of 4 incisors and the width and length of the jaw among collegmen with harmonious faces accredited by burstone analysis at Hai Phong Medical University, 2020
Nguyễn Thị Phương Anh, Nguyễn Hữu Linh, Nguyễn Đăng Bình
7. **Đặc điểm bệnh nhân sùi mào gà và kết quả điều trị ban đầu bằng Acyclovir tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng năm 2018-2019** 44
Patient with genital warts features and initial treatment results by Acyclovir at Gyneco-Obstetric Hospital of Haiphong in 2018 and 2019
Bùi Thị Hoa, Đặng Văn Chức
8. **Một số yếu tố liên quan đến suy dinh dưỡng nhẹ cân và thấp còi ở trẻ 2 tháng đến dưới 5 tuổi mắc viêm phổi tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2019** 52
Some risk factors related to lowweight and stunting in children from 2 months to under 5 years old with pneumonia at Haiphong Children Hospital in 2019
Vũ Sỹ Kháng, Đặng Văn Chức, Hoàng Thị Thu Trang, Đặng Việt Linh, Vũ Quang Hưng

9. Xây dựng quy trình tạo sản phẩm dạng kem bôi da từ dịch chiết lá cây Hoan Ngọc 60
Building process for creating products for skin from Hoan Ngoc leaf extract
Bùi Ngọc Tân, Nguyễn Thị Hương
10. Đánh giá tác dụng phục hồi vận động của phương pháp đầu châm kết hợp điện 68
châm và bài thiên ma câu đằng ẩm trên bệnh nhân nhồi máu não sau giai đoạn cấp
The effective of scalp acupuncture combined with electro-acupuncture and the
gastrodia and uncaria decoction on motor function rehabilitation in cerebral infarction
patients after acute stage
Đoàn Mỹ Hạnh, Nguyễn Thị Thuý
11. Đánh giá tác dụng của phương pháp điện châm kết hợp siêu âm điều trị trên bệnh 74
nhân thoái hoá khớp gối, tại Khoa Y học Cổ truyền- Bệnh viện Lê Chân năm 2020
Evaluate the effective of electro-acupuncture combined with ultrasound therapy in
patients with osteoarthritis of the knee, at falcuty of traditional medicine, Le Chan
Hospital, in 2020
Đoàn Mỹ Hạnh, Nguyễn Thị Thuý
12. Đánh giá tác dụng của điện châm huyết giáp tích và dùng bài thuốc độc hoạt tang kí 79
sinh trong điều trị đau thần kinh tọa tại khoa Y học Cổ truyền – Bệnh viện Đại học Y
Hải Phòng năm 2020
Assessing the effect of electrical acupunture jia ji points and doc hoat tang kí sinh
thang remedy in the treatment of sciatica at traditional medicine of department - Hai
Phong Medical University Hospital in 2020
Nguyễn Thị Phượng
13. Đánh giá tác dụng của kiên tam châm trong điều trị viêm quanh khớp vai 85
The effect of treatment shoulder pain by jin's san zhen method
Nguyễn Thị Thùy Dung, Khúc Thị Song Hương
14. Thực trạng cơ cấu bệnh tật và công tác điều trị tại khoa Y học Cổ truyền, Bệnh viện 92
Đại học Y Hải Phòng năm 2018, 2019
Situation of illness structure and treatment deployment at traditional Medicine
Department, Hai Phong University Hospital in 2018, 2019
Phạm Thị Huệ
15. Đánh giá hiệu quả sàng lọc và phát hiện sớm ung thư buồng trứng với xét nghiệm 99
CA-125, HE4 ở bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng (1-6/2019)
Assessment effectives of screening and early detecting ovarian cancer with CA125,
HE4 test in patients coming for exmamination at Haiphong Obsterrics and
Gynenology Hospital (1-6/20219)
Lưu Vũ Dũng, Phạm Thị Thu Trang,
Nguyễn Hùng Cường, Vũ Văn Tâm
16. Tỷ lệ, biểu hiện lâm sàng của hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ trên các đối 106
tượng thừa cân, béo phì tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng
Prevalence and clinical characteristic of obstructive sleep apnea in overweight and
obese subjects at Hai Phong University Hospital
Nguyễn Thị Hồng Liên, Phạm Văn Linh
17. Đánh giá kết quả điều trị nội nha lại có sử dụng hệ thống EQ-V trong trám bít ống 112
tủy tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2020
The assessment the results of root canal retreatment by at Haiphong Medical
University Hospital in 2020

Trần Thị An Huy

18. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng rối loạn lo âu, trầm cảm trên bệnh nhân loạn thần do rượu điều trị tại Bệnh viện Tâm thần Hải Phòng 120
Study on clinical features of anxiety and depression disorders in patients with psychosis due to alcohol treated at Hai Phong Psychiatric Hospital
Phạm Văn Mạnh, Vương Thị Thủy, Lương Thị Mai Loan
19. Nghiên cứu tình trạng mất răng và nhu cầu điều trị phục hình ở người cao tuổi tại khoa Răng Hàm Mặt Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng, 2019 127
Research on the status of missing teeth and needs for recommendation treatment in elderly at human in Hospital Hai Phong University of Medicine, 2019
Đỗ Thị Mai Hương, Vũ Thị Hiền
20. Đặc điểm lâm sàng, tế bào học ở bệnh nhân rối loạn sinh tủy tại khoa Huyết học Lâm sàng – Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng 134
Patients in clinical hematology department – Viet Tiep Hospital Hai Phong
Đỗ Thị Thanh Loan, Nguyễn Ngọc Ánh
21. Nghiên cứu hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân nam cao tuổi mắc bệnh gút điều trị tại khoa nội 4 Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp Hải Phòng 140
Research metabolic syndrome in male elderly patients with gout in internal medicine department n°.4 – Viet Tiep Hospital Hai Phong
Đỗ Thị Thanh Loan, Đỗ Tuyết Ngọc, Nguyễn Thúy Hằng
22. Một số yếu tố liên quan đến đạt mục tiêu kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp đang điều trị tại một số xã thành phố Hải Phòng năm 2016 147
Factors associated with failure to achieve blood pressure target in hypertensive patients treated in some communes of Hai Phong City in 2016
Nguyễn Thị Thuý Hiếu, Nguyễn Văn Hùng, Phạm Văn Hán, Nguyễn Thị Thắm
23. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị viêm da mủ ở trẻ sơ sinh 154
Clinical, subclinical characteristics and treatment result of dermatitis newborn
Chu Thị Hà, Nguyễn Bùi Bình, Vũ Thị Ánh Hồng, Nguyễn Thị Thuý Hương, Hoàng Thị Bằng
24. Đặc điểm lâm sàng và x quang của răng khôn hàm dưới mọc lệch theo Parant 2 tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng, 2020 161
Clinical and xray features of impacted wisdom teeth at Parant 2 at Haiphong Medical University Hospital, 2020
Phạm Thanh Hải
25. Kết quả điều trị của ghép khối fibrin giàu tiểu cầu sau nhổ răng khôn hàm dưới tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng, 2020 167
Efficacy of platelet rich fibrin after mandibular wisdom teeth extraction
Phạm Thanh Hải
26. Nghiên cứu thành phần hóa học của vỏ hành tím (Allium ascalonicum) 174
Study on phytoconstituent of onion dried leaves (Allium ascalonicum)
Ngô Thị Quỳnh Mai, Trần Thị Ngân, Nguyễn Thị Thu Phương
27. Nghiên cứu bào chế hệ phân tán rắn chứa ibuprofen 182
Preparation of ibuprofen solid dispersion
Vũ Thị Quỳnh, Đỗ Thị Thùy Dương, Ngô Thị Quỳnh Mai, Nguyễn Thị Trâm

28. Khảo sát tình trạng các mảnh xương sọ vỡ nhiều mảnh bảo quản lạnh sâu tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản và Công nghệ mô ghép – Bệnh viện Đại học Y Hà Nội 188
 Situation of the deep temperature cryopreservation of multiple – fragment broken skull at Ha Noi Medical University Hospital
Đỗ Đình Tiệp, Trần Thị Thanh Bình, Phạm Thị Thu Thủy, Khổng Thị Vân Anh
29. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến thiếu máu thiếu sắt ở trẻ từ 6 tháng đến 5 tuổi 194
 Clinical epidemiological characteristics and risk determinants of iron deficiency anemia among children from 6 months to 5 years
Nguyễn Thị Trang, Nguyễn Ngọc Sáng, Vũ Văn Quang, Nguyễn Thị Ngọc Thủy
30. Kích thước thận bình thường ở trẻ em từ 6-10 tuổi trên phim chụp cắt lớp vi tính 200
 Normal size of kidney in computed tomography in children from 6 to 10 years old
Trần Xuân Bách, Trần Văn Việt, Nguyễn Ngọc Sáng
31. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và biến chứng của bệnh cúm mùa tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng 207
 The clinical epidemiological characteristics and complications of influenza at Haiphong Children's Hospital, Vietnam
Vũ Thị Ánh Hồng, Nguyễn Ngọc Sáng, Tô Thanh Hương
32. Kết quả điều trị gãy xương gò má - cung tiếp tại khoa răng hàm mặt Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp 216
 The results of the treatment zygomatic fractures at Viet Tiet Hospital Hospital
Nguyễn Minh Tuấn, Nguyễn Thái Hòa
33. Thực trạng hoạt động cung ứng thuốc cho bệnh nhân lao tại Bệnh viện Phổi Hải Phòng năm 2019 223
 Current situation of medicine supply activities for labor patients in Hai Phong Lung Hospital in 2019
Đỗ Thị Bích Diệp, Phạm Văn Trường, Trương Đình Phong, Nguyễn Thị Thu Phương
34. Mô tả chiến lược marketing hỗn hợp của công ty TNHH Novopharm giai đoạn 2016 - 2019 230
 Description of the mixed marketing strategy of Novopharm company limited for the period 2016 - 2019
Phạm Văn Trường, Đỗ Thị Bích Diệp, Trương Đình Phong, Nguyễn Thị Thu Phương
35. Nghiên cứu khả năng kháng khuẩn của màng nano titan dioxit đối với vi khuẩn coliforms trong nước thải bệnh viện 237
 Research of antibacterial effect of titanium dioxide nanoparticle thin film on coliforms in hospital wastewater
Vũ Thị Kim Loan, Nguyễn Thị Hương, Đồng Thị Mai, Vũ Đức Minh, Đinh Thế Dũng
36. Đánh giá lâm sàng của vật liệu trám bít ống tủy 243
 Gutta flow bioseal clinical evaluation of root canal obturation of guttaflow bioseal
Vũ Quang Hưng, Nguyễn Trọng Cảnh, Phạm T Hồng Thủy
37. Hình thái dị tật khe hở môi, vòm miệng bẩm sinh ở trẻ em tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2017 247
 Cleft lip and palate malformations of children at Hai Phong Medical University Hospital in 2017
Vũ Quang Hưng, Phạm Thị Nhung, Đoàn Trung Hiếu

38. **Thực trạng và một số yếu tố liên quan tới loãng xương ở phụ nữ đến khám tại Bệnh viện Hữu Nghị Đa khoa Nghệ An năm 2020** 252
The situation of and some factors related to osteoporosis in women examined at Huu Nghi General Hospital in Nghe An in 2020
Võ Thị Thanh Hiền, Đinh Thị Thanh Mai, Thái Văn Chương, Vũ Văn Thái
39. **Thực trạng sự hài lòng của người bệnh điều trị nội trú về thời gian chờ tiếp cận dịch vụ khám chữa bệnh và chăm sóc của Điều dưỡng, Hộ sinh, Kỹ thuật viên tại Bệnh viện Đa khoa Diên Châu, Nghệ An, năm 2020** 260
Situation of satisfaction of inpatients about waiting time to access medical examination and treatment services and care of nurses, midwives, technicians at Dien Chau General Hospital, Nghe An, 2020
Vũ Văn Thái, Hồ Ngọc Thái, Đinh Thị Thanh Mai, Võ Thị Thanh Hiền
40. **Đặc điểm lâm sàng, x-quang của bệnh nhân hẹp chiều ngang xương hàm trên tại bệnh viện đại học y hải phòng năm 2020** 269
Clinical, x-rays signs of patients with maxillary skeletal deficiencies at hai phong medical university hospital in 2020
Phạm Thị Hồng Thùy, Vũ Quang Hưng, Vũ Quang Hiến
41. **Thực trạng nhiễm khuẩn hậu sản và một số yếu tố liên quan tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng trong giai đoạn 2015 - 2019** 277
The status of postpartum infections and some related factors at Hai Phong Obstetrics and Gynecology Hospital in the period 2015 - 2019
Ngô Quang Dương, Đào Thị Hải Yến
42. **Phân tích hoạt động kinh doanh của công ty trách nhiệm hữu hạn Hoàng Oánh giai đoạn 2017 – 2019** 285
Analysis of business activities of Hoang Oanh limited liability company in the period of 2017 - 2019
Đỗ Thị Bích Diệp, Phạm Văn Trường, Nguyễn Thị Thu Phương, Trương Đình Phong, Vũ Thị Chung
43. **Khảo sát mối tương quan giữa răng hàm lớn thứ ba hàm dưới và răng hàm lớn thứ hai hàm dưới bằng phim conbeam CT tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng** 293
Survey of the relationship between the mandibular third molars and the mandibular second molars under conbeam ct film at hospital of Hai Phong Medical University
Nguyễn Thị Phương Anh, Phan Thị Thanh Giang, Nguyễn Đăng Bình
44. **Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bệnh ho gà ở trẻ em dưới 5 tuổi tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2019** 301
Clinical, paraclinical characteristics and results of treatment of pertussis in children under 5 years of age at the Hai Phong Pediatric Hospital in 2019
Trần Hồng Hạnh, Chu Thị Hà, Nguyễn Mai Phương, Phạm Thị Ngọc, Hoàng Thị Bình Minh
45. **Giá trị dự báo sinh non của chiều dài cổ tử cung trên siêu âm ở sản phụ song thai tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng** 307
The pre dictive value of the cercal length ultrasound in comen with twin peegnancy at Hai Phong Obstetric and Gynecology Hospital
Bùi Văn Hiếu, Phạm Thanh Nhân, Nguyễn Văn Quân

46. **Đ**ánh giá kết quả dự phòng sinh non trên sản phụ có chiều dài cổ tử cung ngắn tại 312
Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng
Assessing the results of preventing preterm birth in women with short cervical in Hai
Phong Obstetrics and Gynecology
Nguyễn Thị Hoàng Trang, Bùi Văn Hiếu, Bùi Tùng Lâm
47. **Giá** trị trung bình chiều dài kênh cổ tử cung ở thai phụ từ 16 - 24 tuần qua siêu âm 317
đường âm đạo tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng
Average value of cervical length in pregnant women from 16-24 weeks through
vaginal ultrasound at Hai Phong Obstetrics and Gynecology Hospital
Lê Anh Nam, Phạm Thị Phương Thảo
48. **Nh**ận xét mối liên quan giữa kích thước 4 răng cửa với chiều rộng và chiều sâu cung 322
răng ở sinh viên có khuôn mặt hài hòa tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2018
Relationship between the incisor teeth size and the width and the width arch of
students with harmonious face at hai Phong Medical University Hospital 2018
**Phan Thị Thanh Giang, Nguyễn Thị Phương Anh,
Nguyễn Đăng Bình, Vũ Quang Hưng**
49. **Nghi**ên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả phẫu thuật nội soi mũi 329
xoang điều trị viêm xoang hàm một bên
Study on clinical characteristics and results of endoscopic surgery of unilateral
sinusitis
Tăng Xuân Hải, Trần Thị Thúy Hà
50. **Nghi**ên cứu đặc điểm mô bệnh học trong ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện Hữu 339
Nghị Đa khoa Nghệ An
Study on histopathological characteristics of colorectal carcinoma in Nghe An Hospital
Tăng Xuân Hải, Trần Thị Thúy Hà
51. **M**ối liên quan của các yếu tố mô bệnh học trong ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện 347
Hữu Nghị đa khoa Nghệ An
Relationship of histopathological factors in colorectal carcinoma
Trần Thị Thúy Hà, Tăng Xuân Hải
52. **K**iến thức, thái độ, thực hành của phụ nữ về bệnh ung thư vú tại một số xã ven biển 354
huyện Thủy Nguyên, Hải Phòng
Women's knowledge, attitude and practice related breast cancer in several coastal
communities of Thủy Nguyen District, Hai Phong
Đào Thị Hải Yến, Phạm Văn Hán, Vũ Văn Tâm
53. **Đ**ặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng nhiễm khuẩn huyết trên bệnh nhân xơ gan tại 361
Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp năm 2018-2020
Clinical and subclinical characteristics of sepsis in cirrhotic patients at Viet Tiep
Hospital in 2018-2020
Vũ Thị Thu Trang
54. **M**ối liên quan các yếu tố với chiều dài kênh cổ tử cung ở thai phụ từ 16 - 24 tuần 367
qua siêu âm đường âm đạo tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng
Relationship factors to the length of the cervical in pregnancy from 16 to 24 week by
vaginal ultrasound at Hai Phong Obstetrics and Gynecology Hospital
Lê Anh Nam, Phạm Thị Phương Thảo

55. Nghiên cứu mật độ xương bằng phương pháp DEXA và các yếu tố liên quan loãng xương ở phụ nữ sau sinh tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2020 373
Research on bone density using DEXA method and factors associated with osteoporosis in postpartum females at Hai Phong Medical University Hospital in 2020
Phạm Thị Thu Thủy, Khổng Thị Vân Anh, Đỗ Đình Tiệp, Trần Thị Thanh Bình
56. Đánh giá kết quả khởi phát chuyển dạ ở sản phụ quá ngày sinh bằng Prostaglandin E2 tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng năm 2019 380
Assessing the results of labor induction with prostaglandin E2 in overdue pregnancy at Hai Phong Obstetrics and Gynecology Hospital
Thái Thị Huyền, Bùi Văn Hiếu, Nguyễn Thị Thuý
57. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng lao phổi mới AFB (+) ở bệnh nhân lạm dụng rượu tại Bệnh viện Phổi Hải Phòng 2017 - 2019 385
Clinical and pre-clinical characteristics of new fluid AFB (+) in alcohol abuse patients at Hai Phong tuberculosis and Lung Disease Hospital 2017 – 2019
Nguyễn Huy Điện
58. Đánh giá kết quả điều trị bệnh lý suy giãn tĩnh mạch nông chi dưới bằng phương pháp laser nội tĩnh mạch tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp 392
Outcome of varicose vein treatment using endovenous laser at Viet Tiep Hospital
Nguyễn Thế May, Nguyễn Công Huy, Tiêu Công Quyết, Nguyễn Thị Phương Anh, Nguyễn Trọng Đức, Nguyễn Anh Đà, Nguyễn Viêt Phương
59. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả phẫu thuật điều trị phồng động mạch chủ bụng dưới thận có biến chứng tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức 399
Clinical, diagnostic imaging and treatment results of open repair for ruptured abdominal aortic at Vietduc Hospital
Nguyễn Công Huy, Nguyễn Hữu Ước, Bùi Thanh Doanh, Nguyễn Thế May

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ DỰ PHÒNG SINH NON TRÊN SẢN PHỤ CÓ CHIỀU DÀI CỔ TỬ CUNG NGẮN TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG

Nguyễn Thị Hoàng Trang¹, Bùi Văn Hiếu¹,
Bùi Tùng Lâm²

TÓM TẮT

Nghiên cứu nhằm mục đích xác định đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị dự phòng sinh non trên sản phụ có chiều dài CTC ngắn tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng. Nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi dọc trên 60 sản phụ mang thai có chiều dài cổ tử cung ngắn từ thời điểm tháng 3 năm 2019 đến tháng 3 năm 2020. Kết quả cho thấy, tuổi trung bình của các sản phụ là $27,7 \pm 4,9$ tuổi. Sản phụ mang thai con so chiếm đa số với tỷ lệ 60%. Tỷ lệ sản phụ có tiền sử sinh non là 20%. Chiều cao trung bình của sản phụ tham gia nghiên cứu là $156 \pm 5,3$ cm. BMI trung bình của sản phụ tham gia nghiên cứu là $20,5 \pm 2,8$ (kg/m²) trong đó sản phụ có BMI bình thường (18,5 - 22,9) có tỷ lệ cao nhất chiếm 63,3%. Chiều dài CTC trung bình của sản phụ là $22,1 \pm 3,1$ mm, chiều dài CTC nhỏ nhất là 10 mm. Về kết quả dự phòng sinh non: tỷ lệ sinh non trong nghiên cứu là 20%. Tuổi thai kết thúc trung bình là $36,2 \pm 4,1$ tuần, tuổi thai kết thúc lớn nhất là 40 tuần, nhỏ nhất là 22 tuần. Sản phụ có tiền sử sinh non có nguy cơ sinh non lớn hơn 9 lần so với nhóm không có tiền sử sinh non. Ngưỡng chiều dài CTC dự báo sinh non trước 37 tuần là ≤ 22 mm, sản phụ có chiều dài CTC ≤ 22 mm có nguy cơ sinh non trước 37 tuần cao gấp 4,67 lần nhóm có chiều dài > 22 mm, với AUC = 0,705 (p = 0,029).

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

²Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Thị Hoàng Trang

Gmail: nthtrang@hpmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 12.3.2021

Ngày phản biện khoa học: 15.4.2021

Ngày duyệt bài: 31.5.2021

Từ khóa: chiều dài cổ tử cung ngắn, dự phòng sinh non

SUMMARY

ASSESSING THE RESULTS OF PREVENTING PRETERM BIRTH IN WOMEN WITH SHORT CERVICAL IN HAI PHONG OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

The aim of this study was to determine clinical features, subclinical and evaluate the results of preventive treatment of preterm birth in women with a short cervical length at Hai Phong Hospital of Obstetrics and Gynecology. Descriptive cross-sectional study included 60 pregnant women with short cervical length from March 2019 to March 2020. Results: Average age of women was $27,7 \pm 4,9$ years old. The multiparous women was 60 percent. The rate of pregnant women with a history of preterm birth was 20%. The average height of the women in the study was $156 \pm 5,3$ cm. Average BMI of women was $20,5 \pm 2,8$ (kg / m²) and women with normal BMI (18.5 - 22.9) had the highest rate, accounting for 63.3%. The average cervical length of pregnant women was $22,1 \pm 3,1$ mm, the minimum cervical length is 10 mm. About the results of preventing preterm birth: the rate of preterm birth in the study was 20%. The mean gestational age at birth was $36,2 \pm 4,1$ weeks, the maximum gestational age was 40 weeks, and the minimum age was 22 weeks. Women with a history of preterm birth had a 9 times higher risk of preterm birth compared to a group without a history of preterm birth. The threshold of cervical length predicted to give birth before 37

weeks is ≤ 22 mm. Women with cervical length ≤ 22 mm had a risk of preterm birth before 37 weeks, 4.67 times than those with length > 22 mm, with AUC = 0.705 ($p = 0.029$).

Keywords: short cervical length, prevention of preterm birth

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sinh non là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi. Nhiều đứa trẻ sinh non sống sót phải đối mặt với di chứng của sinh non như bệnh lý đường hô hấp, tiêu hóa, võng mạc, thính giác... gây ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống sau này [1]. Trên thế giới, tỷ lệ sinh non dao động từ 5% đến 18% trẻ sinh ra và chiếm khá cao ở các nước có nền kinh tế kém phát triển. Việt Nam nằm trong số 42 nước có tỷ lệ trẻ tử vong cao nhất thế giới trong đó 25% nguyên nhân tử vong là do sinh non. Do đó, phát hiện sớm những sản phụ có nguy cơ cao sinh non để can thiệp kịp thời giúp hạn chế tỷ lệ sinh non luôn là mục đích của y học nhằm cho ra đời những đứa trẻ có thể chất khỏe mạnh và thông minh, đảm bảo nguồn nhân lực tương lai và chất lượng dân số cho xã hội. Xuất phát từ tình hình thực tế trên chúng tôi tiến hành đề tài "Đánh giá kết quả điều trị dự phòng sinh non ở sản phụ có chiều dài cổ tử cung ngắn tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng" với mục tiêu: **Nhận xét kết quả điều trị dự phòng sinh non ở sản phụ có chiều dài CTC ngắn.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 60 bệnh nhân nữ được xác định có chiều dài cổ tử cung ngắn (≤ 25 mm) được đo qua siêu âm đầu dò âm đạo từ 12 tuần đến 24 tuần tuổi thai tại bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng trong khoảng

thời gian từ tháng 3 năm 2019 đến tháng 3 năm 2020.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Sản phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn (≤ 25 mm) được đo qua siêu âm đầu dò âm đạo trong khoảng từ 12 - 24 tuần thai kì.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Kết thúc thai kỳ vì nguyên nhân không phải do chuyển dạ sinh non

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp mô tả cắt ngang có theo dõi dọc.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu không can thiệp vào bệnh nhân, thông tin của bệnh nhân được đảm bảo giữ kín bí mật và trung thực theo các quy định về nghiên cứu y sinh.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình của các sản phụ là $27,7 \pm 4,9$ tuổi. Độ tuổi hay gặp nhất là tuổi từ 25 - 29 tuổi với 34,5. Sản phụ mang thai con so chiếm tỷ lệ cao nhất với 36 người chiếm 60%.

Chiều dài trung bình CTC trung bình là $22,1 \pm 3,1$ mm. Chiều dài CTC ngắn nhất được ghi nhận là 10 mm. Chiều dài CTC trung bình lớn nhất được ghi nhận ở tuần 12 - 14 tuần với giá trị là $23,5 \pm 1,2$ mm, chiều dài CTC trung bình ngắn nhất là $21 \pm 3,2$ được ghi nhận tại 16 - 18 tuần.

3.2. Kết quả điều trị dự phòng sinh non

- Trong số 52 sản phụ được điều trị. Tuổi thai kết thúc trung bình là $36,6 \pm 4,1$ tuần. Trong đó đa số (80,8%) sản phụ sinh con đủ tháng (> 37 tuần).

- Tỷ lệ sinh non trong nhóm từ 34 đến dưới 37 tuần, 28 đến dưới 34 tuần và dưới 28 tuần lần lượt là 7,7%, 5,8% và 5,8%.

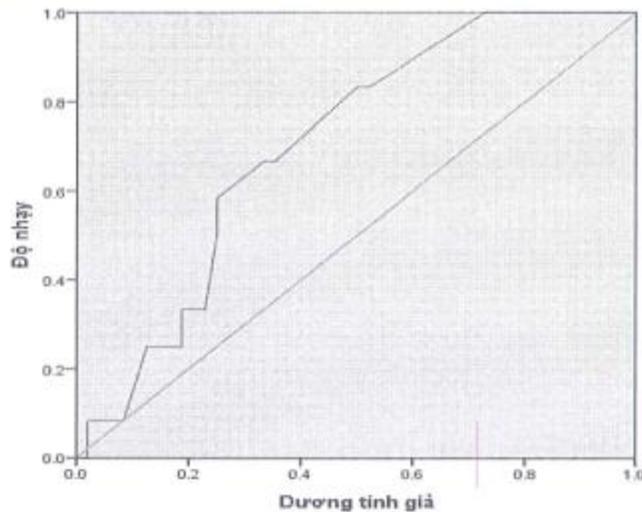
3.3. Một số yếu tố liên quan đến kết quả sinh non

Tiền sử sinh non trước đó

Bảng 3.1: Liên quan giữa tiền sử sinh non và kết quả sinh hiện tại

Tiền sử sinh non	Kết quả sinh		Tổng	OR (95% CI)	p
	Sinh non	Đủ tháng			
Có	6 (50%)	6 (50%)	12 (100%)	9 (1,5-41,7)	0,02
Không	4 (10%)	36 (90%)	40 (100%)		

Sản phụ có tiền sử sinh non trước đó có nguy cơ sinh non trong lần mang thai tiếp theo lớn hơn 9 lần (CI 95%: 1,5 - 41,7) so với phụ nữ không có tiền sử sinh non (p = 0,02).



Hình 1: Đường cong ROC của chiều dài CTC và ngưỡng sinh non < 37 tuần

Diện tích dưới đường cong ROC (AUC = 0,705) có giá trị trong việc dự báo sinh non < 37 tuần, mối liên quan này có ý nghĩa thống kê với p = 0,029.

Bảng 3.2: Giá trị ngưỡng chiều dài CTC dự báo sinh non < 37 tuần

Giá trị ngưỡng	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Đương tính giả
≤ 16	0,01	0,76	0,024
≤ 18	0,3	0,881	0,119
≤ 20	0,3	0,762	0,238
≤ 22	0,7	0,667	0,333
≤ 24	0,9	0,416	0,584
≤ 25	1,000	0,214	0,786

Điểm cut-off của chiều dài CTC tiên lượng sinh non < 37 tuần là 22 mm với độ nhạy là 70 % và độ đặc hiệu là 66,7%.

Bảng 3.3: Giá trị chiều dài CTC với dự báo sinh non <37 tuần

Chiều dài CTC	Kết quả sinh		Tổng	OR 95% CI	P
	Đủ tháng	Sinh non			
≤ 22	14 (66,7%)	7 (33,3%)	21 (100%)	4,67 (1,05-20,8)	0,034
< 22	28 (90,3%)	3 (9,7%)	31 (100%)		

Nhóm sản phụ có chiều dài CTC ≤ 22 mm có nguy cơ sinh non lớn hơn 4,67 lần với nhóm sản phụ có chiều dài CTC > 22 mm (p = 0,034).

Bảng 3.4: Liên quan giữa tiền sử sinh non, chiều dài CTC và kết quả sinh non

Chiều dài CTC	Kết quả sinh	Tiền sử sinh non		Tổng	OR (CI 95%)	P
		Không	Có			
CTC ≤ 22 mm	Đủ tháng	11 (84,6%)	2 (15,4%)	13 (100%)	9,17 (1,47 - 73,24)	0,026
	Sinh non	3 (37,5%)	5 (62,5%)	8 (100%)		
CTC > 22 mm	Đủ tháng	25 (92,6%)	2 (7,4%)	27 (100%)	4,167 (0,29 - 60,93)	0,267
	Sinh non	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)		

Phụ nữ có chiều dài CTC ≤ 22 mm và có tiền sử sinh non có nguy cơ sinh non cao hơn những phụ nữ có chiều dài CTC > 22 mm nhưng không có tiền sử sinh non với OR = 9,17 (CI 95% 1,47 - 73,24) (p = 0,026).

IV. BÀN LUẬN

Tuổi thai kết thúc trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 36, ± 4,1 (tuần). Tỷ lệ sinh non < 37 tuần của nhóm điều trị là 19,2%. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với kết quả của Garcia và Cs năm 2015 [7] nghiên cứu kết quả điều trị của progesterone và đặt vòng nâng CTC ở sản phụ có chiều dài CTC ngắn < 25mm với tỷ lệ sinh non < 37 tuần là 21,4% và nghiên cứu của Goya (2012) với tỷ lệ sinh non < 37 tuần là 22% [20]. Cân nặng sơ sinh trung bình là 2757,3 ± 717,6 gam. Đa số sản phụ sinh con có cân nặng trong khoảng 3000 - 3500 gam chiếm 55,8%. Tỷ lệ trẻ có cân nặng sơ sinh < 2500 gam trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 19,2% cao hơn so với tỷ lệ 9% trong nghiên cứu của Goya và CS [20] nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của Romero và CS với tỷ lệ sơ sinh có cân nặng < 2500 gam là 28% [8].

Chiều dài CTC ngắn là một yếu tố nguy cơ dẫn đến sinh non và có mối quan hệ nghịch đảo giữa chiều dài CTC được đo trong quý thứ 2 và tuổi thai khi sinh. Qua phân tích đường cong ROC, diện tích dưới đường cong là 70,5% (p = 0,029) thể hiện mối tương quan trung bình giữa chiều dài CTC và kết quả sinh non < 37 tuần (hình 9). Nghiên cứu tìm điểm cắt tối ưu dựa vào chỉ số Youden cao nhất chúng tôi tìm được điểm cắt tối ưu là giá trị chiều dài CTC là 22 mm. Nếu chọn điểm cắt của chiều dài CTC là ≤ 22 mm thì độ nhạy trong tiên đoán sinh non trước 37 tuần là 70%, độ đặc hiệu là 66,67%. Nguy cơ sinh non trước 37 tuần cho những sản phụ có chiều dài CTC ≤ 22 mm lớn hơn 4,67 lần so với sản phụ có chiều dài CTC > 22 mm (p = 0,034). Nếu kết hợp hai yếu tố trên lại (bảng 3.19), nguy cơ sinh non trước 37 tuần tăng lên. Cụ thể, trong nhóm sản phụ

có chiều dài CTC ≤ 22 mm nếu kèm theo có tiền sử sinh non trước đó có nguy cơ sinh non tăng lên 9,167 lần so với sản phụ không có tiền căn sinh non ($p = 0,026$).

V. KẾT LUẬN

- Tỷ lệ sản phụ dự phòng sinh non là 86,7%. Tuổi thai kết thúc trung bình là $36,2 \pm 4,1$ tuần, tuổi thai kết thúc lớn nhất là 40 tuần, nhỏ nhất là 22 tuần.

- Tỷ lệ sinh non trong nghiên cứu là 20%. Trong đó tỷ lệ sinh non của nhóm điều trị là 19,2% và nhóm không điều trị là 25%.

- Sản phụ có tiền sử sinh non có nguy cơ sinh non lớn hơn 9 lần so với nhóm không có tiền sử sinh non. Những sản phụ có tiền sử sinh non từ 2 lần trở lên có tỷ lệ sinh non lớn hơn 4 lần so với sản phụ có một lần sinh non trước đó ($p = 0,014$). Ngưỡng chiều dài CTC ≤ 22 mm có nguy cơ sinh non trước 37 tuần cao gấp 4,67 lần nhóm có chiều dài > 22 mm, với AUC = 0,705 ($p = 0,029$).

- Kết hợp chiều dài CTC ≤ 22 mm và tiền sử sinh non thì tỷ lệ sinh non ở nhóm có tiền sử sinh non lớn hơn 9,167 lần với nhóm không có tiền sử sinh non ($p = 0,026$)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the

Sustainable Development Goals - The Lancet.

2. Nguyễn Mạnh Trí (2004), Nghiên cứu về độ dài CTC trong thời kỳ thai nghén và ý nghĩa tiên lượng dọa đẻ non., Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
3. Yamashita M., Hayashi S., Endo M., et al. (2015). Incidence and risk factors for recurrent spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*, 41(11), 1708–1714.
4. Nguyễn Công Định (2009), Nghiên cứu đo độ dài CTC ở phụ nữ có thai 20-24 tuần bằng phương pháp siêu âm qua tầng sinh môn, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. Goya M., Pratorcorona L., Merced C., et al. (2012). Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*, 379(9828), 1800–1806.
6. Lê Hoài Chương Siêu âm qua tầng sinh môn đo độ dài CTC ở phụ nữ mang thai. *Tạp chí Y học thực hành*.
7. Cabrera-García L., Cruz-Melguizo S., Ruiz-Antorán B., et al. (2015). Evaluation of two treatment strategies for the prevention of preterm birth in women identified as at risk by ultrasound (PESAPRO Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 16, 427.

ISSN:1859 - 1868

TẠP CHÍ



Năm thứ sáu mươi năm

Y HỌC

VIỆT NAM

VIETNAM MEDICAL JOURNAL



THÁNG 11 - SỐ ĐẶC BIỆT
2019

TẬP 484

CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC
KỶ NIỆM 40 NĂM TRƯỞNG THÀNH VÀ PHÁT TRIỂN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

TỔNG HỘI Y HỌC VIỆT NAM
VIETNAM MEDICAL ASSOCIATION

68A Bà Triệu - Hoàn Kiếm - Hà Nội; Tel: 024-39431866
Email: tapchihocvietnam@gmail.com; Website: tonghoihoc.vn

MỤC LỤC

TẠP CHÍ Y HỌC VIỆT NAM TẬP 484 - THÁNG 11 - SỐ ĐẶC BIỆT - 2019
CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC
KỶ NIỆM 40 NĂM TRƯỜNG THÀNH VÀ PHÁT TRIỂN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

1. **Biến cố tim mạch liên quan đến sử dụng đồng thời clopidogrel và ức chế bơm proton trên bệnh nhân bệnh mạch vành** 5
Cardiovascular events associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease
Nguyễn Văn Hùng, Nguyễn Thị Thu Phương, Nguyễn Minh Thảo
2. **Thực trạng và các yếu tố ảnh hưởng đến liều dùng levothyroxine trong liệu pháp điều trị thay thế hormone** 11
Nguyễn Thị Thu Phương, Nguyễn Thanh Hải, Nguyễn Văn Hùng
3. **Đánh giá chất lượng cuộc sống của trẻ mắc lupus ban đỏ hệ thống** 17
Quality of life of children with systemic lupus erythematosus
Nguyễn Ngọc Sáng, Phạm Thị Thanh Hương, Ứng Văn Mạnh, Nguyễn Thành Trung
4. **Thực trạng truyền máu tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng** 26
Situation of blood transfusions at Haiphong Children's Hospital
Nguyễn Ngọc Sáng, Hoàng Bảo Ngọc Cương, Phạm Bích Ngọc
5. **Đánh giá kết quả môn học điền kinh cho sinh viên năm thứ nhất trường Đại học Y Dược Hải Phòng năm học 2017 – 2018** 31
The application exercises to develop overall fitness for the 1st year of male students at Haiphong University of pharmacy and Medicine
Phạm Tuấn Linh, Nhữ Văn Thuấn
6. **Tỷ lệ thừa cân béo phì của học sinh tiểu học lý tự trọng thành phố hải dương năm 2018** 37
The incidence of overweight and obesity of pupils at ly tu trong primary school, hai duong city 2018
Nhữ Văn Thuấn
7. **Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân lao phổi nghiện chích ma túy tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Hải Phòng năm 2012 – 2018** 45
Clinical and sub-clinical characteristics of pulmonary tuberculosis patients with drug addiction in Haiphong hospital of Tuberculosis and Lung disease, 2012 - 2018
Nguyễn Đức Thọ
8. **Thực trạng công tác chăm sóc sức khỏe cho ngư dân và thuyền viên khu vực Hải Phòng năm 2016** 51
The prevalence of health-care activities for fishermen and seafarers in Hai Phong area 2016
Nguyễn Văn Tâm, Nguyễn Trường Sơn
9. **Nghiên cứu kết quả tiêm histoacryl ở bệnh nhân chảy máu do vỡ giãn tĩnh mạch dạ dày do xơ gan tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng** 59
Study on the result of histoacryl injection on gastric variceal bleeding in cirrhotic patients in Viettiệp Friendship Hospital
Lưu Mạnh Cường, Phạm Văn Nhiên

10. **Bước đầu đánh giá hiệu quả can thiệp điều trị rối loạn tâm thần đưa vào cộng đồng cho đối tượng tiêm chích ma túy tại Hải Phòng, Việt Nam** 65
Preliminary assessment of the effectiveness of community-based psychiatric treatment interventions for injecting drug users in Hai Phong, Vietnam
Lê Sao Mai, Dương Thị Hương, Đoàn Hồng Quang, Laurent Michel và nhóm nghiên cứu Drive-mind
11. **Những thay đổi về đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng các bệnh nhân sốt xuất huyết dengue tại Bệnh viện Việt Tiệp năm 2013 và 2017** 72
Changes in epidemiological and clinical characteristics of patients with dengue hemorrhage fever in Viet Tiep Hospital in 2013 and 2017
Phạm Thị Vân Anh, Ngô Anh Thế
12. **Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kháng thuốc của mycobacterium tuberculosis ở bệnh nhân lao phổi tái phát trước 5 năm tại bệnh viện Lao và Bệnh phổi Hải Phòng 2014 – 2018** 78
Consideration of mycobacterium tuberculosis clinical, clinical and medical resistance diseases in recommended tb diseases 5 years at Hai Phong Tuberculosis and Lung disease Hospital 2014 - 2018
Nguyễn Huy Điện, Nguyễn Thị Huệ, Bùi Tiến Viễn, Phạm Đức Tứ
13. **Đặc điểm cận lâm sàng lao phổi mới AFB(+) trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Hải Phòng 2016 - 2018** 85
New characteristics of AFB (+) diabetes type 2 patients at haiphong tuberculosis and lung disease hospital, 2016 - 2018
Nguyễn Huy Điện, Trương Thành Kiên, Nguyễn Tuấn Anh
14. **Nghiên cứu lâm sàng lao phổi AFB(+) ở công nhân các nhà máy xí nghiệp vào điều trị tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Hải Phòng 2012-2018** 91
Clinical study study in workshop at enterprise factory entering treatment AFB(+) at Haiphong Tuberculosis and Lung disease
Nguyễn Huy Điện, Phạm Đức Khanh, Đặng Hùng Cường, Vũ Thị Hoa
15. **Đặc điểm lâm sàng lao phổi mới AFB(+) trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 tại bệnh viện lao và bệnh phổi hải phòng 2016 - 2018** 97
New characteristics of AFB(+) diabetes type 2 patients at Haiphong Tuberculosis and Lung disease hospital, 2016 - 2018
Nguyễn Huy Điện, Dương Thu Huyền, Nguyễn Thị Thơ, Nguyễn Thị Thanh Lan
16. **Khảo sát thành phần hóa học và tác dụng chống oxy hóa của một số cây thuốc thu hái tại Hải Phòng** 103
Phytoconstituents and antioxidant activity of herbs collected in Haiphong City
Ngô Thị Quỳnh Mai¹, Đinh Thị Quyên¹, Nguyễn Thị Kim Oanh
17. **Đặc điểm hình ảnh siêu âm bướu nhân tuyến giáp tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng** 109
Characteristics of thyroid nodules images on ultrasound at Hai Phong Medical University Hospital
18. **Một số đặc điểm hình thái gốc mũi của người Việt trưởng thành** 117
Nasal root characteristics of adult Vietnamese
Phạm Thị Thu Thủy
19. **Đánh giá một số chỉ số nhân trắc vùng đầu mặt của người Mường độ tuổi 18-25 tại Hòa Bình** 123
Evaluation some indexes of cranial-facial of Muong age from 18 to 25 of Hoa Binh
Lê Thị Yến, Trần Thị Xen

20. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị hội chứng thận hư tiên phát phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em bằng cyclophosphamid tính mạch kết hợp prednisolon 130
Clinical, laboratory features and effectiveness of intravenous pulse cyclophosphamide in children with steroid dependent and steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome
Nguyễn Bùi Bình, Nguyễn Ngọc Sáng,
Nguyễn Thị Quỳnh Hương
21. Sự biến đổi một số thông số miễn dịch trước và sau điều trị hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em bằng cyclophosphamid tính mạch phối hợp prednisolon 140
Nguyễn Bùi Bình, Nguyễn Ngọc Sáng,
Nguyễn Thị Quỳnh Hương
22. Lựa chọn bài tập phát triển sức nhanh cho nữ sinh viên năm thứ nhất trường Đại học Y Dược Hải Phòng năm 2018 148
The study of duration force exercise choice to develop duration force in male students at Haiphong University of Pharmacy and Medicine in 2018
Nguyễn Khánh Hưng, Nhữ Văn Thuấn
23. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, chức năng thông khí phổi của bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại Khoa Hô hấp - tim mạch Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2018 154
Clinical characteristics, pulmonary ventilation function of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease hospitalized and treated at department of respiratory - cardiology in Hai Phong Medical University Hospital in 2018
Vũ Thị Hồng, Trần Thị Thu Hằng
24. Mô tả tỷ lệ mắc ung thư tại huyện An Dương và Tiên Lãng, thành phố Hải Phòng năm 2017 160
Describe the prevalence of cancer in An Duong and Tien Lang District, Hai Phong City in 2017
Trịnh Thanh Xuân, Trần Thị Bích Hồi,
Nguyễn Thị Mai Lan, Hoàng Thị Thuận
25. Nghiên cứu hội chứng chuyển hóa và thay đổi một số chỉ tiêu miễn dịch ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2019 167
Study on metabolic syndrome and changes of some immune targets in patients with knee osteoarthritis at Hai Phong Medical University Hospital in 2019
Phạm Huy Quyển, Phạm Thị Khuyên
26. Nhu cầu chăm sóc sức khỏe của người cao tuổi trong một số câu lạc bộ sức khỏe tại Hải Phòng năm 2018 175
The need to use health services of the elderly at some elderly Hai Phong clubs in 2018
Trần Thị Thúy Hà, Vũ Minh Ngọc, Hoàng Thị Thuận
27. Mô tả tỷ lệ tái phát bệnh trứng cá sau khi ngừng isotretinoin uống 180
Rate of acne recurrence after treatment by oral isotretinoin
Nguyễn Thị Liên, Đào Minh Châu, Hoàng Thị Làn,
Nguyễn Thị Thanh Thanh Huyền
28. Đánh giá hiệu quả bước đầu của phương pháp tiêm thẩm phân rễ thần kinh dưới hướng dẫn cắt lớp vi tính trong điều trị đau rễ thần kinh thắt lưng 187
Evaluate the initial effectiveness of nerve root dialysis method under computerized tomography instruction in the treatment of lumbar root pain
Hoàng Đức Hạ, Đỗ Quang Hải, Lê Văn Thiệu

29. **Mô tả một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân loãng xương được chẩn đoán bằng phương pháp dexamethasone tại Bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng** 192
Describe some risk factors for patients with osteoporosis diagnosed by dexamethasone method at Hai Phong International hospital
Vũ Thuý Hà, Hoàng Đức Hạ, Lê Văn Thiệu
30. **Đánh giá hiệu quả kỹ thuật vá màng nhĩ nội soi S1** 197
Evaluating the results of the transcanal endoscopic S1 myringoplasty
Tạ Hùng Sơn, Nguyễn Thị Liên
31. **Nghiên cứu hình ảnh siêu âm tim của bệnh nhân tăng huyết áp tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2017** 204
Study of hypertensional echocardiography patients at Hai Phong Medical University Hospital in the 2017
Trần Thị Quỳnh Trang, Đào Thu Hồng, Phạm Thị Nguyên
32. **Đánh giá hiệu quả điều trị của đầu châm kết hợp bài huyết phù trực ứ thang trên bệnh nhân nhồi máu não sau giai đoạn cấp theo thang điểm Barthel** 210
The effective of scalp acupuncture combined with the xuefu zhuyu decoction treatment on cerebral infarction patients after acute stage
33. **Nguy cơ trầm cảm thai kỳ và một số yếu tố liên quan ở phụ nữ đến khám thai tại bệnh viện phụ sản hải phòng năm 2018** 215
Factors related to high risk of pregnancy depression among women in haiphong maternity hospital, 2018
Đoàn Mỹ Hạnh
34. **Thực trạng thể lực và cơ cấu bệnh tật của công nhân sản xuất thú nhồi bông tại Công ty TNHH may xuất khẩu Minh Thành năm 2017** 221
Physical health status and diseases among the workers in Minh Thanh exported sewing cloth co., ltd. in 2017
Hoàng Thị Oanh, Khúc Thị Thu, Lương Thị Thu Giang
35. **Phân tích tình hình sử dụng thuốc và hiệu quả trong điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu tiên phát ở trẻ em tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng** 228
Analysing medicine utilization and therapeutic effect in children with idiopathic thrombocytopenic purpura in Hai Phong Children's Hospital
Hoàng Thị Thuận, Trần Thị Thúy Hà, Lê Thị Thu Thủy
36. **Thực trạng kê đơn và sử dụng thuốc kháng sinh cho bệnh nhân ngoại trú có bảo hiểm y tế tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng từ 01/05/2018 đến 31/10/2018** 234
Survey on antibiotic use in outpatient treatment at Hai Phong Medical University Hospital from 01/05/2018
Đỗ Thị Bích Diệp, Nguyễn Ngọc Sáng, Đào Thị Vui, Trịnh Thị Huệ, Phạm Văn Trường, Trương Đình Phong, Võ Thị Mai Loan
37. **Thực trạng kiến thức, thái độ, thực hành về kiểm soát huyết áp của bệnh nhân tăng huyết áp điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng** 241
Knowledge, attitude and practice on blood pressure monitoring in patients with hypertension treated in outpatient clinic of Hai Phong Medical University Hospital
Phạm Văn Trường, Trương Đình Phong, Đỗ Thị Bích Diệp, Lê Diệu Hương, Nguyễn Thị Thắm, Nguyễn Thị Thúy Hiếu, Mai Thu Hà, Nguyễn Thị Cúc

38. **Chất lượng cuộc sống của người cao tuổi tại xã Tam Đa, Vinh Bảo, Hải Phòng năm 2018** 248
Quality of life of elderly in tam da commune, Vinh Bao District, Hai Phong City in 2018
Nguyễn Thị Thắm, Nguyễn Thị Thúy Hiếu, Nguyễn Hải Anh,
Đông Quỳnh Trang, Nguyễn Thị Cúc
39. **Thực trạng tiêm chủng mở rộng cho trẻ dưới 12 tháng tuổi tại huyện Kim Động, Hưng Yên năm 2018** 254
Situation of the extended immunization program in children under 12 month-old at Kim Dong District, Hung Yen in 2018
Vũ Hải Vinh, Bùi Thị Thủy, Phạm Minh Khuê
40. **Kiến thức và thực hành kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện của điều dưỡng Bệnh viện Đa khoa Thủy Nguyên, Hải Phòng năm 2018** 260
Knowledge and practice in nosocomial infection control of nurses from Thuy Nguyen Hospital, Haiphong in 2018
Phạm Minh Khuê, Nguyễn Thị Thu,
Phạm Thu Xanh, Vũ Hải Vinh
41. **Xây dựng qui trình xác định vi lượng đồng trong thuốc bằng phương pháp động học xúc tác** 267
Microdetermination of copper in drugs by kinetic – catalyical method
Nguyễn Văn Dương
42. **Một số yếu tố liên quan đến tăng huyết áp ở người cao tuổi tại 2 xã huyện thanh hà tỉnh hải dương năm 2018** 273
Some risk factors associated with hypertension in elderly in 2 communes in thanh ha, hai duong in 2018
Phạm Văn Tuy, Nguyễn Văn Đẹp, Đinh Quang Trung
43. **Nghiên cứu sử dụng TSP (Tamarind Seed Polysaccharide) làm tác nhân kiểm soát giải phóng thuốc** 281
Research of using TSP (Tamarind Seed Polysaccharide) as the control of medicine release
Bùi Ngọc Tân
44. **Bước đầu ứng dụng ghép tế bào gốc tự thân làm thay đổi chức năng vận động của nhóm trẻ bại não do thiếu oxy não** 287
Early results of clinical application of autologous bone marrow mononuclear stem cell transplantation to improve the gross motor function in children with cerebral palsy due to oxygen
Nguyễn Thị Ngọc Thủy, Nguyễn Thanh Liêm, Nguyễn Ngọc Sáng
45. **Xây dựng phương pháp định lượng cefotaxim natri trong huyết tương người bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao** 294
Develope a method to quantify cefotaxime sodium in human plasma by high performance liquid chromatography
Nguyễn Thị Cúc
46. **Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân tăng huyết áp điều trị tại khoa Hô hấp Tim mạch Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2019** 301
Clinical and workup characteristics of hypertensive patients treated hospitalized in cardiovascular medicine and pulmonology department of Hai Phong University Hospital in 2019
Phạm Thị Khuyên, Phạm Huy Quyển
47. **Đặc điểm lâm sàng vết thương bàn tay phức tạp tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng** 306
Clinical characteristics of complex hand wounds at Viettiiep Friendship Hospital
Nguyễn Đức Tiến, Trịnh Đình Thanh, Hoàng Hữu Đoàn

48. Loạn nhịp tim và rối loạn dẫn truyền trên người bệnh có tình trạng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ
Cardiac arrhythmia and conduction disturbances on patients with obstructive sleep apnea (OSA) 311
Phạm Văn Linh, Nguyễn Thị Hồng Liên,
Bùi Thị Bích Huệ, Phạm Thị Khuyên và CS
49. Nhận xét kết quả cắt túi mật bằng nội soi tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng từ năm 2015 đến năm 2019
Evaluating the results of laparoscopic cholecystectomy at Haiphong Medical University Hospital from 2015 to 2019 318
Phùng Văn Duyên
50. Đánh giá hiệu quả điều trị của phương pháp đắp nến paraffin trên bệnh nhân đau vai gáy do lạnh tại khoa YHCT Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2019
To consider on the therapeutic effect of paraffin candle application method in shoulder spine pain treatment due to cold at the traditional medicine faculty of Hai Phong Medical University Hospital in 2019 324
Nguyễn Thị Thanh Hoa, Phạm Thị Huệ
51. Thực trạng sâu răng hàm lớn thứ nhất và một số yếu tố liên quan ở học sinh trường Tiểu học An Lữ, Thủy Nguyên, Hải Phòng 2018
The reality of the first molar tooth decay and several relating factor in students of An Lu Primary School in Thuy Nguyen, Hai Phong 2018 330
Nguyễn Thị Ninh, Nguyễn Trường Thịnh
52. Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân lao phổi đa kháng thuốc tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Hải Phòng từ 2013-2018
Evaluating of treatment results of multidrug resistant tuberculosis patients at Hai Phong Hospital of Tuberculosis and Lung disease from 2013 - 2018 337
Nguyễn Thị Trang, Trần Quang Phục
53. Tỷ lệ suy dinh dưỡng của trẻ dưới 5 tuổi tại phòng khám Bệnh viện Trẻ Em Hải Phòng năm 2018
The rate malnutrition in children under 5 at the Consultation department of Haiphong Children Hospital in 2018 344
Vũ Sỹ Khăng, Đặng Văn Chức, Nguyễn Xuân Hùng
54. Thực trạng stress nghề nghiệp của điều dưỡng viên hệ vừa làm vừa học tại trường Đại học Y Dược Hải Phòng năm 2018
Reality of job stress of in-service nurse studing at Hai Phong University of Medicine and Pharmacy in 2018 353
Hoàng Tuấn Anh, Thái Lan Anh,
Lê Thu Phương, Trần Thùy Dương, Nguyễn Thị Hòa
55. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm nồng độ interleukin-6, TNF- α huyết thanh trên bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống
Clinical characteristics and serum interleukin-6, TNF- α levels in patients with systemic lupus erythematosus 360
Kê Thị Lan Anh, Nguyễn Văn Đoàn
56. Nghiên cứu ứng dụng bài tập nhằm phát triển năng lực linh hoạt cho sinh viên học bóng chuyền k39 trường Đại học Y Dược Hải Phòng
The study aimed at status of using excersices on order to improve flexible excersices in k39' students barning volleyball at Hai Phong University of Medical and Pharmacy 368
Hoàng Thị Bích Thủy, Nguyễn Thái Bình

57. Nghiên cứu kết quả điều trị tủy răng bằng protaper next tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2016 375
The result of root canal treatment by protaper next at Hai Phong Medical Hospital in 2016
Trần Thị An Huy, Nguyễn Tiến Đức
58. Đánh giá tác dụng của cận tam châm trong điều trị đau vai gáy 382
Evaluating the effect of jin san zhen on the treatment of shoulder and cervical spine pain
Nguyễn Thị Thùy Dung
59. Đánh giá hình thái và chức năng thất trái bằng siêu âm tim trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 tại bệnh viện đại học y hải phòng năm 2018 388
Evaluate some morphological and functional parameters in cardioechogram on type 2 diabetes patients in hai phong medical university hospital 2018
Đào Thu Hồng, Phạm Thị Nguyên, Trần Thị Quỳnh Trang, Đào Thu Hằng
60. Nghiên cứu biểu hiện tim mạch ở bệnh nhân Basedow 394
Study of cardiovascular manifestations in Basedow's patients
Đỗ Thị Tính, Phạm Thị Xinh
61. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh loạn sản phế quản phổi ở trẻ đẻ non tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2017 401
The clinical and paraclinical features of broncho-pulmonary dysplasia in prematures in Haiphong Children Hospital in 2017
Đặng Văn Chức, Lê Thị Minh Luyến, Vũ Thanh Liêm, Nguyễn Xuân Hùng
62. Một số yếu tố liên quan đến loạn sản phổi phế quản ở trẻ đẻ non tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2017-2018 409
Some risk factors related to broncho-pulmonary dysplasia in preterms at Haiphong children Hospital in 2017-2018
Đặng Văn Chức, Lê Thị Minh Luyến, Vũ Thanh Liêm, Nguyễn Xuân Hùng, Nguyễn Thị Thanh Trung
63. Một số yếu tố liên quan đến rối loạn inr ở trẻ đẻ non tại Bệnh viện Nhi Thái Bình 6 tháng đầu năm 2018 419
Some risk factors related to disorder of inr in prematures at Thaibinh of Pediatrics Hospital in the first 6 months of 2018
Vũ Thanh Liêm, Nguyễn Thị Minh Chính, Nguyễn Xuân Hùng, Đặng Văn Chức
64. Một số yếu tố liên quan và hiệu quả can thiệp làm giảm tỷ lệ suy dinh dưỡng thấp còi ở trẻ 12-36 tháng tại Kim Động, Hưng Yên năm 2017 428
Some risk factors and preventive value to reduce the prevalence of stunting in children aged 12 to 36 monthths in Kim Dong, Hung Yen in 2017
Nguyễn Xuân Hùng, Đặng Văn Chức, Phạm Duy Tường, Đặng Việt Linh
65. Thực trạng thiếu hụt vitamin D ở trẻ mới sinh và một số yếu tố liên quan tại Bệnh viện Sản Nhi Hưng Yên năm 2019 437
The status of vitamin d deficiency and some related factors in newborns at Hung Yen Obstetrics and Pediatrics Hospital in 2019
Nguyễn Xuân Hùng, Đào Thúy Đạt, Vương Thị Trang
66. Tỷ lệ bệnh võng mạc ở trẻ đẻ non tại Bệnh viện trẻ em Hải Phòng từ 3/2017-9/2018 444
The prevalence of retinopathy of prematurity in preterm infants at Haiphong Children Hospital from 3/2017 to 9/2018
Trịnh Tuấn Dũng, Lê Thị Minh Luyến, Đặng Văn Chức, Nguyễn Xuân Hùng, Vũ Thanh Liêm, Nguyễn Văn Lễ, Nông Công Sự

67. Một số yếu tố liên quan đến thừa cân béo phì ở học sinh Tiểu học Lý Tự Trọng thành phố Hải Dương năm 2018 452
Some risk factors related to overweight and obesity in primary schoolers of Ly Tu Trong, Hai Duong City in 2018
Lê Văn Mão, Đặng Văn Chức, Đặng Việt Linh,
Nguyễn Xuân Hùng, Trương Văn Thọ,
Nguyễn Đình Lễ, Nông Công Sự
68. Đánh giá độ dày xương vô giữa các răng để đặt minivis tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2018 461
Assessment of cortical thickness of interdental bone for minivis placement at Haiphong Medical University Hospital in 2018
Phạm Thị Hồng Thủy, Vũ Quang Hưng
69. Nghiên cứu hiệu quả tạo hình, trám bít ống tủy bằng trám xoay wog và vật liệu biomta trên thực nghiệm 470
Study on root canal shaping and filling by using wayone gold and bio mta in vitro
Vũ Quang Hưng, Phạm Thị Hồng Thủy, Phạm Minh Thảo
70. Nhận xét đặc điểm lâm sàng và điều trị khe hở môi, vòm miệng bẩm sinh tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2017 477
Clinical characteristics and treatment of cleft lips and palate in the Haiphong University Hospital in 2017
Phan Thị Thanh Giang
71. Một số vật liệu ghép sử dụng trong tái tạo mô nha chu 483
Materials in periodontal regeneration
Đông Thị Mai Hương, Nguyễn Quang Hùng
72. Liên quan giữa dấu hiệu monaco trên phim panorama và phim cone beam CT tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng 2018 490
Relationship between monaco signs on panorama x-ray and on conebeam CT in Hai Phong Medical University Hospital in 2018
Nguyễn Thị Phương Anh, Tô Nhật Minh,
Nguyễn Đăng Bình, Nguyễn Thị Phương Anh
73. Đặc điểm vi khuẩn ở bệnh nhân viêm phổi cộng đồng nặng 495
Characteristics of bacteria in patients with severe communit acquired pneumina
Lê Thị Diệu Hiền, Vũ Mạnh Tân
74. Sàng lọc trầm cảm theo thang điểm Beck rút gọn ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng năm 2016 – 2017 501
Screening depression by test Beck depression inventory in patient with chronic obstructive pulmonary disease at Viettiiep Hospital Haiphong 2016-2017
Trịnh Hồng Nhung
75. Mối liên quan giữa dấu hiệu sóng P có pha âm sâu rộng ở V1 trên điện tâm đồ và chức năng tâm trương thất trái ở bệnh nhân hội chứng chuyển hóa 508
The association of abnormal P wave terminal force in lead V1 on electrocardiography with left ventricular diastolic function in patients with metabolic syndrome
Vũ Mạnh Tân, Lê Minh Hiếu
76. Nghiên cứu nồng độ homocystein ở bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường type2 514
Homocysteine level in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus
Vũ Mạnh Tân, Trần Minh Phương
77. Thực trạng trẻ sơ sinh nhẹ cân tại Bệnh viện Sản Nhi Hưng Yên năm 2018 520
The real situation of low weight newborn babies at Hung Yen Obstetrics and Pediatrics Hospital in 2018
Luu Minh Đức, Nguyễn Thị Thu Hiền, Phạm Minh Khuê

78. Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến trẻ sinh nhẹ cân tại Bệnh viện Sản Nhi Hưng Yên năm 2018 524
 Studing some factors related to low weight babies at Hung Yen obstetrics and Pediatrics Hospital in Hung Yen 2018
 Nguyễn Thị Thu Hiền, Lưu Minh Đức, Phạm Minh Khuê
79. Thực trạng sử dụng các bài thuốc cổ phương tại Bệnh viện Y học Cổ truyền Hải Phòng năm 2017-2018 530
 The actual situation of using traditional remedies at Hai Phong Traditional Medicine Hospital in 2017-2018
 Nguyễn Thị Thu Hiền, Trần Danh Tiến Thịnh
80. Đánh giá hiệu quả của điện trường châm trong điều trị hội chứng thắt lưng hông do thoái hóa cột sống tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng 536
 Assessing the effect of electric field with long acupuncture needle in the treatment of lumbar waist syndrome caused by degenerative spinal at Hai Phong Medical University Hospital
 Nguyễn Thị Thu Hiền, Vũ Thị Ngoan
81. Khảo sát tình trạng nuôi con bằng sữa mẹ ở trẻ em 0-6 tháng tuổi tại một số xã, phường, thành phố Hải Dương tháng 12 năm 2018 541
 Survey on the status of breastfeeding in infants aged 0-6 months in some communities, wards in Hai Duong City in december 2018
 Lê Văn Thâm, Trương Thị Thu
 Nguyễn Thị Nga, Ngô Bá Hưng, Ngô Thị Nhung
82. Một số yếu tố liên quan đến lây truyền vi rút viêm gan B sang con từ các thai phụ hbsag mạn tính có tải lượng vi rút máu cao 549
 Some factors related to the transmission of hepatitis B virus to children from chronic hbsag preagnant women with high viral load
 Nguyễn Thị Thu Hiền, Đinh Văn Thúc, Nguyễn Văn Bằng
83. Kiến thức, thái độ về sức khỏe sinh sản vị thành niên của học sinh trường THPT Kiến Thụy, Hải Phòng năm 2019 556
 Nguyễn Thị Thanh Bình, Hoàng Thị Hoa Lê
84. Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học u màng não 565
 Study on some clinical and histologycal characteristics of meningiomas
 Trần Thị Lan, Trần Ngọc Dũng, Phạm Thị Thu Thủy
85. Nghiên cứu phân lập vi nấm biển từ trầm tích khu vực biển Cát Bà, thành phố Hải Phòng, Việt Nam 570
 Marine derived fungi strains isolated from sediment sample of Cat Ba Sea, Hai Phong, Vietnam
 Cao Đức Tuấn, Trần Thị Thu Hiền, Bùi Hải Ninh,
 Nguyễn Thị Dung, Nguyễn Văn Hùng, Hoàng Thị Hồng Liên,
 Đỗ Anh Duy, Trần Văn Hương, Phùng Văn Giới,
 Nguyễn Mai Anh, Vũ Thị Quyên, Lê Thị Hồng Minh,
 Đoàn Thị Mai Hương, Phạm Văn Cường.
86. Nghiên cứu hoạt tính kháng sinh từ các chủng xạ khuẩn được phân lập từ mẫu sinh vật biển thu thập ở vùng biển Phú Yên, Việt Nam 577
 Antimicrobial activity of actinomycetes isolated from marine organisms collected in the sea of Phu Yen, Vietnam
 Lê Thị Hồng Minh, Vũ Thị Quyên, Nguyễn Mai Anh,
 Cao Đức Tuấn, Đoàn Thị Mai Hương, Phạm Văn Cường

87. Kết quả học tập môn hóa sinh của sinh viên y khoa theo hệ tín chỉ và năng lực năm nhất tại trường Đại học Y Dược Hải Phòng, năm 2018 584
 Studying biochemistry result of credit and competency program of first year medical students at Haiphong University of Medicine and Pharmacy
 Nguyễn Thị Phương Mai, Nguyễn Quang Anh,
 Nguyễn Thị Phương Thảo, Dương Thị Minh Thoa,
 Bùi Thị Hương Giang, Trần Thị Thương, Trần Thị Phương Hạnh
88. Nghiên cứu đặc điểm phản xạ Hoffmann tại cơ bắp ở bệnh nhân thoát vị đĩa đệm cột sống thắt lưng cùng 590
 Research the feature of Hoffmann reflex in soleus muscle of patients with lumbosacral disc herniation
 Nguyễn Tuấn Lượng, Nguyễn Thị Thu Huyền
89. Đánh giá kết quả điều trị gãy kín liên mấu chuyển xương đùi ở người lớn bằng nẹp vít khóa tại Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng 597
 Evaluating results of locking plate fixation of closed intertrochanteric fracture in adults at Hospital Viet Tiep Hai Phong
 Trịnh Đình Thanh, Đinh Thế Hùng
90. Thực trạng mang gen bệnh thalassemia ở phụ nữ mang thai tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng năm 2018 601
 Thalassemia carrier among pregnant women in Hai Phong Hospital of obstetrics and Gynecology 2018
 Lê Thị Thùy Linh, Nguyễn Thị Hồng,
 Vũ Văn Tâm, Bạch Thị Như Quỳnh
91. Đánh giá tác dụng của bài thuốc tam kim bài thạch thang trong điều trị sỏi niệu quản tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng 607
 Assessment of the effects of "tam kim bach thang thang" medicine in treatment of ureteral stones at Hai Phong Medical University Hospital
92. Nghiên cứu tình trạng rối loạn đường huyết và đái tháo đường ở bệnh nhân xơ gan tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp năm 2018 613
 Research dysglycemia and diabetes mellitus in patients with cirrhosis in Vietiep Hospital 2018
 Lê Ngọc Sơn
93. Thực trạng nhiễm *Malassezia spp.* gây bệnh lang ben ở học sinh hai trường trung học cơ sở tại Hải Phòng 619
 Prevalence of *Malassezia spp.* causing pityriasis versicolor among students in two secondary school in Haiphong
 Vũ Thị Thu Trang, Vũ Mạnh Tân
94. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của hội chứng ngưng thở khi ngủ trên những trường hợp mắc hội chứng chuyển hóa điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng 625
 Clinical and paraclinical characteristic of obstructive sleep apnea syndrome in subjects with metabolic syndrome at Hai Phong University Hospital
 Nguyễn Thị Hồng Liên, Phạm Văn Linh
95. Tổng quan vai trò của các yếu tố tiền viêm trên các tế bào gốc dòng răng trong quá trình lành thương 630
 A review of impact of pro-inflammatory factors on dental derived-mesenchymal stem cells during wound healing
 Phạm Văn Hán, Phạm Thanh Hải

96. So sánh hiệu quả điều trị của TNFA đối với hình thái tế bào gốc của tế bào tủy răng, tế bào dây chằng nha chu và tế bào đệm tủy sống 635
A comparison of the effect of TNFA- treatment on the stem cell phenotype of human dental pulp cells, human periodontal ligament cells and bone marrow stromal cells
Phạm Thanh Hải
97. Một số yếu tố liên quan đến sức khỏe sinh sản của học sinh trường THPT chuyên Trần Phú, Hải Phòng năm 2019 640
Several factors associated with the reproductive health of student in Tran Phu high School, Hai Phong, in 2019
Phạm Thị Ngọc¹, Cáp Minh Đức¹, Phạm Mỹ Tùng¹
98. Phát hiện đột biến gen gla ở một gia đình mắc bệnh Fabry ở Việt Nam 645
Detection gla gene mutation in fabry Family in Vietnam
Nguyễn Thị Phương Thảo, Nguyễn Thị Phương Mai, Dau Ming Niu, Nguyễn Văn Hùng, Hoàng Thị Ngọc Lan, Tạ Thành Văn
99. Nghiên cứu thái độ đối với nghề nghiệp của sinh viên điều dưỡng năm thứ 3 tại Đại học Y Dược Hải Phòng năm học 2017- 2018 650
Attitude for careers of 3rd year nursing students at Haiphong University of Medicine and Pharmacy 2018- 2019
Vũ Thị Cẩm Doanh
100. Nghiên cứu tổn thương niêm mạc miệng qua khám lâm sàng, giải phẫu bệnh và nghiệm pháp tự phát huỳnh quang ở nhóm nguy cơ cao ung thư hốc miệng tại Hải Phòng 656
Oral mucosal lesion: clinicalpathology feature and autofluorescent screening from high risk groups of oral cancer in Hai Phong
Phạm Văn Liệu
101. Khảo sát một số yếu tố tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Khoa Hồi sức Nội. Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp Hải Phòng năm 2018 662
Evaluation of mortality prognosis factors in sepsis patients in icu at Viet Tiep Hospital in 2018
Trần Thị Liên, Phạm Tùng Lâm
102. Thực trạng sử dụng thuốc kháng sinh điều trị viêm phổi tại Khoa Hồi sức Bệnh viện Kiến An Hải Phòng, năm 2018 669
Situation of using antibiotic treatment pneumonia in the icu Kien An Hospital Hai Phong in 2018
Phạm Thúy Hằng, Tăng Thị Xuyên
103. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và hình ảnh siêu âm sỏi túi mật tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng năm 2018 677
Research the clinical characteristics, tests and picture of gallstones on ultrasound at Hai Phong Medical University Hospital in 2018
Phạm Thị Nguyên, Trần Thị Quỳnh Trang, Đào Thu Hồng
104. Thực trạng giảm bạch cầu hạt trung tính tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2017 683
Situation of neutropenia at Hai Phong Children's Hospital in 2017
Trần Thị Thắm, Vũ Văn Quang, Lê Thị Minh Hương
105. Một số yếu tố liên quan đến tình trạng thừa cân, béo phì của thuyền viên vận tải viễn dương đến khám sức khỏe tại Viện Y học Biển năm 2019 689
Some factors related to situation of overweight and obesity in ocean ship sailors who had health examination at the institute of
Bùi Hồng Nhung, Nguyễn Thu Hằng, Nguyễn Văn Tâm

- 106 Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị tăng tiểu cầu tiên phát bằng gan tiểu cầu tại khoa huyết học lâm sàng - Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng năm 2018
Commentary on clinical, subclinical and effect of plateletpheresis of essential thrombocythaemia in clinical hematology department - Viet Tiep Hospital Hai Phong in 2018 697
Đỗ Thị Thanh Loan, Nguyễn Ngọc Ánh
- 107 Nhận xét đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân nhiễm khuẩn tiết niệu tại Khoa Nội 3 Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp Hải Phòng
Clinical characteristics of patients with urinary tract infections in internal medicine- Huu Nghi Viet Tiep Hai Phong Hospital 700
Nguyễn Ngọc Ánh, Đỗ Thị Thanh Loan
- 108 Nghiên cứu nồng độ NH₃ máu ở bệnh nhân xơ gan có xuất huyết tiêu hoá do tăng áp lực tĩnh mạch cửa tại Bệnh Viện Hữu Nghị Việt Tiệp
Study on plasma NH₃ level in cirrhosis patients with gastrointestinal bleeding due to esophageal varices at Viet Tiep Hospital 708
Phạm Văn Nhiên, Phạm Thanh Hải
- 109 Đặc điểm hình thái của polyp đại trực tràng u tuyến và tăng sản qua nội soi và giải phẫu bệnh
Morphological characteristics of adenomatous and hyperplasia colorectal polyps in endoscopy and histology 713
Nguyễn Bảo Trân, Nguyễn Thị Phương Thảo, Phạm Thị Dung
- 110 Sự hài lòng trong công việc của điều dưỡng viên làm việc tại các khoa lâm sàng Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng năm 2017
Job satisfaction among staff nurses working in clinical departments in Viet Tiep Hospital in hai phong in 2017 719
Đỗ Thị Ninh, Thái Lan Anh, Nguyễn Thị Thu Phương
- 111 Đánh giá kết quả sàng lọc ung thư vú phụ khoa tại Hải Phòng trong 10 năm (2008 – 2017)
Evaluation of the results of screening breast and cervical cancer in Haiphong for 10 years (2008 – 2017) 724
Nguyễn Lam Hòa, Phạm Thu Xanh, Nguyễn Bá Hòc, Nguyễn Thị Xuân Mai, Hồ Thị Huyền Sương, Lê Thị Huyền Sâm, Đỗ Phương Chung
- 112 Nghiên cứu khả năng kháng khuẩn của hạt nano bạc đối với vi khuẩn Escherichia coli trong phòng chống bệnh tiêu chảy
Research of the antibacterial property of silver nanoparticles for Escherichia coli bacteria in diarrhea prevention 732
Vũ Thị Kim Loan, Nguyễn Văn Dương, Đinh Thế Dũng
- 113 Điều chế hạt nano bạc bằng phương pháp khử hóa học từ bạc nitrat
Synthesis of silver nanoparticles by chemical reduction method from silver nitrate 739
Phan Minh Châu, Nguyễn Văn Dương, Đinh Thế Dũng
- 114 Nghiên cứu khả năng kháng khuẩn của hạt nano bạc đối với vi khuẩn Coliform trong nước thải bệnh viện
Research of bacterial resistance of silver nanoparticles for Coliform in hospital wastewater 747
Đinh Thế Dũng, Vũ Thị Kim Loan, Nguyễn Thị Hương, Nguyễn Quang Thành, Phan Minh Châu
- 115 Nghiên cứu bào chế hệ phân tán rắn quercetin
Preparation of quercetin solid dispersion 754
Vũ Thị Quỳnh, Trương Mỹ Dung

- 116 Tỷ lệ viêm phổi kéo dài và một số yếu tố liên quan ở trẻ 2 tháng – 5 tuổi tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2017 762
The incidence of persistent pneumonia and some risk factors in children from 2 months to 5 years old at Haiphong Children Hospital in 2017
Nguyễn Thị Ngọc Yến, Đặng Văn Chức
- 117 Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, một số yếu tố liên quan và kết quả điều trị của bệnh nhân viêm phổi kéo dài 770
Epidemiological, clinical, subclinical features, treatment results, some risk factors of naso-pharyngeal secretion culture negative in children with persistent pneumonia
Nguyễn Thị Ngọc Yến, Đặng Văn Chức
- 118 Đánh giá của người dân về chất lượng dịch vụ y tế tuyến xã tại Hải Phòng năm 2018 778
People's assessments about the quality of commune health services in Hai Phong, 2018
Phạm Huy Quyến, Phạm Thu Xanh, Nguyễn Quang Chính
- 119 Kết quả cung cấp dịch vụ y tế tại một số trạm y tế thành phố Hải Phòng năm 2018 784
Results of providing health services at some commune health stations in Hai Phong in 2018
Phạm Huy Quyến, Nguyễn Quang Chính, Phạm Thu Xanh
- 120 Mức độ hài lòng của người sử dụng dịch vụ y tế tại trạm y tế xã của thành phố Hải Phòng năm 2018 788
The level of satisfaction of people using health services at the commune health station of Hai Phong City in 2018
Phạm Thu Xanh, Nguyễn Quang Chính, Phạm Huy Quyến, Lê Thị Tuyền
- 121 Thực trạng sử dụng dịch vụ y tế do trạm y tế cung cấp tại Hải Phòng năm 2018 794
The situation of using health services provided by the health station in Hai Phong in 2018
Phạm Thu Xanh, Nguyễn Quang Chính, Phạm Huy Quyến, Lê Thị Tuyền
- 122 Đánh giá khả năng cung cấp dịch vụ y tế của một số trạm y tế tại Hải Phòng năm 2018 799
Assess the ability to provide health services of some commune health stations in Hai Phong in 2018
Nguyễn Quang Chính, Phạm Huy Quyến, Phạm Thu Xanh, Lê Thị Tuyền
- 123 Một số đặc điểm của người dân sử dụng dịch vụ y tế của trạm y tế tại hải phòng năm 2018 803
Some characteristics of people using health services of the commune health station in Hai Phong in 2018
Nguyễn Quang Chính, Phạm Thu Xanh, Phạm Huy Quyến, Lê Thị Tuyền
- 124 Thực trạng việc làm của sinh viên điều dưỡng chính quy sau tốt nghiệp tại trường Đại học Y Dược Hải Phòng 808
Employment status of regular nursing students after graduating from Hai Phong University of Medicine and Pharmacy
Nguyễn Thị Phương, Thái Lan Anh, Bùi Thị Hoa
- 125 Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ubt được điều trị phẫu thuật tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng năm 2017 813
Clinical, sub clinical characteristics of ovarian tumors in Hai Phong Hospital of Obstetric and Gynecology
Trần Văn Đức¹, Đỗ Quang Anh, Nguyễn Cao Hà Phương

- 126 Nghiên cứu kết quả truyền đẻ chỉ huy bằng oxytocin tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng từ 11/2018 đến 4/2019 820
The results of labor induction by oxytocin at Hai Phong Hospital of obstetrics and gynecology from 11/2018 to 04/2019
Phan Đức Cường, Bùi Văn Hiếu, Lưu Thị Kim Oanh
- 127 Nhận một số trường hợp u buồng trứng thể giáp biên tại Bệnh viện Phụ - Sản Hải Phòng 826
Borderline ovarian tumor at Haiphong Hospital of Gynecology and Obstetrics
Nguyễn Thị Mai Phương, Nguyễn Văn Học
- 128 Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị chữa ngoài tử cung vỡ tại Bệnh Viện Phụ Sản Hải Phòng năm 2018 934
Clinical, subclinical characteristics and results of ectopic pregnancy treatment at Hai Phong Maternitym Hospital in 2018
Trần Thu Hà, Bùi Văn Hiếu, Vũ Trung Hiếu
- 129 Kiến thức – thái độ - thực hành nuôi con bằng sữa mẹ của sản phụ tuần đầu sau đẻ tại bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng 839
Lê Anh Nam, Đào Thị Hải Yến
- 130 Các hình thái tổn thương cổ tử cung trên bệnh nhân nhiễm HPV nguy cơ cao và phương pháp điều trị ban đầu tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng quý I- năm 2019 845
Morphology of cervical lesions in high-risk HPV women and the primary treatments at Hai Phong Hospital of obstetrics and gynecology in the first quarter of 2019
Đào Thị Hải Yến, Ngô Quang Dương, Nguyễn Quang Toàn
- 131 Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và xử trí khối u buồng trứng ở bệnh nhân mãn kinh tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng 853
Clinical, subclinical characteristics and treatments of ovarian tumor in menopausal patients at Hai Phong Hospital of obstetrics and gynecology
Ngô Quang Dương, Đào Thị Hải Yến, Nguyễn Quang Toàn
- 132 Kết cục thai kì ở phụ nữ lớn tuổi đẻ con so tuổi thai từ 22 tuần trở lên tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng trong năm 2017 861
Pregnancy outcome in nulliparous women aged 35 and older with gestational age 22 weeks or more in Hai Phong Hospital of Obstetrics and Gynecology in 2017
Đỗ Quang Anh, Phan Đức Cường
- 133 Nhận xét thực trạng chẩn đoán thiếu máu sau đẻ đường dưới tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng trong năm 2017 868
Diagnosis of postpartum anemia in women undergoing vaginal delivery at haiphong Hospital of Obstetrics and Gynecology in 2017
Nguyễn Thị Thủy, Đỗ Quang Anh
- 134 Nghiên cứu giá trị dự báo sinh non của độ dài cổ tử cung trên siêu âm ở sản phụ đơn thai có tiền sử sinh non tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng 873
Ultrasonographic cervical length assessment in predicting preterm birth in singleton pregnancies and prior spontaneous preterm birth at Hai Phong Obstetrics and Gynecology Hospital
Bùi Văn Hiếu, Đới Tú Mai, Nguyễn Thị Hoàng Trang
- 135 Nhận xét đặc điểm lâm sàng và kết quả của chuyển dạ ở sản phụ đẻ non tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng trong 6 tháng cuối năm 2018 879
Clinical characteristics and outcomes in pregnant women with preterm labor in the last six months of 2018 at Hai Phong Hospital of Obstetrics and Gynecology
Thái Thị Huyền, Bùi Văn Hiếu, Nguyễn Thị Vân Anh

- 136 **Đánh giá quy trình sàng lọc ung thư cổ tử cung tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng năm 2018** 884
Assessment of the process of screening cervical cancer at Hai Phong Hospital obstetrics and gynecology in 2018
Vũ Văn Tâm, Phạm Thị Thu Trang, Trương Thị Hòe, Lưu Vũ Dũng
- 137 **Kết quả sớm phẫu thuật nuss có nội soi lồng ngực trái hỗ trợ với đường vào ngực trái điều trị lõm ngực bẩm sinh** 890
Early results of video-assisted thoracoscopic surgery in left-to-right nuss procedure for pectus excavatum
Nguyễn Thế May, Đoàn Quốc Hưng
- 138 **Khảo sát dấu hiệu trầm cảm bằng thang điểm cesd-20 ở học sinh trung học cơ sở tại một số xã thuộc huyện Kinh Môn tỉnh Hải Dương năm 2019** 989
Survey signs of depression by the cesd-20 scale on the secondary school student in some wards, Kinh Mon District, Hai Duong City in 2019
Lê Văn Thâm, Nguyễn Huy Hoàng, Nguyễn Thị Kiều Liên, Mạc Thị Thảo
- 139 **Hình ảnh siêu âm viêm ruột thừa cấp tại Bệnh viện Nhi Hải Dương** 907
Ultrasound imaging characteristic of acute appendicitis at Hai Duong Children's Hospital
Nguyễn Tuấn Anh, Trần Văn Việt
- 140 **Đặc điểm lâm sàng viêm ruột thừa cấp tại Bệnh viện nhi Hải Dương** 913
The clinical characteristics of acute appendicitis at Hai Duong Children's Hospital
Trần Văn Việt, Nguyễn Tuấn Anh
- 141 **đánh giá kiến thức tiêm an toàn của sinh viên đại học điều dưỡng năm 2 & 3 trường Đại học Kỹ thuật Y Tế Hải Dương năm 2019** 918
Assessment knowledge about injection safety of students year 2 & 3 at Hai Duong Medical Technical University in 2019
Đào Thị Phượng, Phạm Văn Dũng
- 142 **Đánh giá kết quả bước đầu nội soi dạ dày cấp cứu xuất huyết tiêu hoá cao tại bệnh viện Quân Y 7** 924
Assessment results in the first step of endoscopic stomach emergency upper gastrointestinal bleeding in Military 7 Hospital
Đào Thị Phượng, Phạm Văn Dũng
- 143 **Thực trạng dạy và học kỹ năng nói tiếng anh thông qua hoạt động nhóm tại trường Đại học Kỹ thuật Y Tế Hải Dương** 936
The situation of teaching and learning english speaking skill through groupwork activities at Haiduong Medical Technical University
Nguyễn Thị Thanh Loan, Bùi Quang Thuần, Nguyễn Thanh Thủy, Khúc Kim Lan
- 144 **Thực trạng kỹ năng giao tiếp, ứng xử của điều dưỡng tại Bệnh viện trường Đại học Kỹ thuật Y Tế Hải Dương năm 2017** 942
Current situation of communication skills, conduct of treatment at hospital of Technical University Hai Duong health in 2017
Lê Thị Thanh Trà, Lê Văn Thâm, Nguyễn Thị Nga, Nguyễn Thị Nhung
- 145 **Thực trạng kỹ năng giao tiếp, ứng xử của bác sĩ tại Bệnh viện trường Đại học Kỹ thuật Y Tế Hải Dương năm 2017**
Current situation of doctors' communications skills at Hai Duong Medical Technical University Hospital in 2017
Lê Thị Thanh Trà, Lê Văn Thâm, Nguyễn Thị Nga, Nguyễn Thị Nhung

- 146 Ảnh hưởng của việc sử dụng điện thoại thông minh đến giấc ngủ của sinh viên năm 1, 2 khoa điều dưỡng trường Đại học Kỹ thuật Y Tế Hải Dương tháng 4/2019 947
Nguyễn Huy Hoàng, Lê Văn Thâm
- 147 Thực trạng kiến thức, kỹ năng kỹ thuật thông tiểu của sinh viên điều dưỡng trường Đại học Kỹ thuật Y Tế Hải Dương năm 2015 955
The reality of knowledge, skills of hmtu nursing students on catheterization technique in 2015
Nguyễn Thị Minh Thu, Nguyễn Thị Hạnh
- 148 So sánh hiệu quả giảm đau ngoài màng cứng sau phẫu thuật chi dưới của hỗn hợp Ropivacaine 0,125%, Fentanyl 2 mcg/ml với Bupivacain 0,1%, fentanyl 2mcg/ml 961
Comparison of the effects of epidural anesthetic analgesia after lower extremity surgery of Ropivacaine 0.125% and Fentanyl 2mcg/ml with Bupivacain 0.1% and Fentanyl 2mcg/ml
Nguyễn Thị Minh Thu, Đoàn Tuấn Thành
- 149 Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của gây tê tủy sống trên bệnh nhân phẫu thuật tán sỏi niệu quản qua nội soi ngược dòng 971
Commenting some side effects of spinal anesthesia for patients with retrograde transureteral nephrolithotripsy
Nguyễn Thị Minh Thu, Nguyễn Thị Mai Hương
- 150 Hiệu quả gây tê tủy sống trong phẫu thuật chi dưới của hỗn hợp Ropivacaine 0,5% và Fentanyl 97
The effective spinal anesthesia in lower extremity surgery of Ropivacaine 0.5% and Fentanyl
Nguyễn Thị Minh Thu, Đoàn Tuấn Thành
- 151 Axit amin trong hỗ trợ dinh dưỡng cho trẻ em 98
Amin acid in nutritional support for children
Lưu Thị Mỹ Thục
- 152 Thực trạng và một số yếu tố liên quan đến thừa cân, béo phì của thuyền viên vận tải viễn dương đến khám sức khỏe tại Viện Y học Biển năm 2019 99
Prevalence of overweight, obesity and some associated factors among seafarers who examined at national institute of maritime medicine 2019
Trần Thị Quỳnh Chi, Nguyễn Văn Tâm và CS
- 153 Kiến thức, kỹ năng và thái độ về dự phòng, xử trí phơi nhiễm do vật sắc nhọn trong tiêm, truyền của sinh viên điều dưỡng tại một số trường cao đẳng y tế trên địa bàn Hà Nội năm 2019 100
Knowledge, attitude, practice regarding to prevention and handling exposure from needle sticks and sharps among nursing students at some medical colleges in Hanoi in 2019
Hoàng Thị Vân, Bùi Hoài Nam, Nguyễn Thị Minh Ngọc, Vương Thị Hòa
- 154 Ảnh hưởng khói bụi từ các cơ sở sản xuất tái chế nhựa ở làng nghề triều khúc đến sức khỏe cộng đồng xung quanh 100
Effects of smoke and dust released from used-plastic manufacture to health of community people in trieu khuc trade village
Bùi Hoài Nam, Phạm Huyền Trang, Nguyễn Đức Trọng

- women in Lak district, Daklak province of Vietnam", *Asia Pac J Clin Nutr.* 16(2), tr. 310 - 315
5. Lê Thị Hồng Cẩm Phạm Thanh Hải (2010), "Yếu tố nguy cơ băng huyết sau sinh", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh.* 14(2), tr. 36 - 42
6. Dan Benhamou Marie Pierre Bonnet (2016), "Management of postpartum haemorrhage", *F1000Research.*5.
7. Phạm Huy Hiền Đào (2011), "Nghiên cứu chảy máu sau đẻ tại bệnh viện Phụ sản Trung ương trong 2 năm 2008 - 2009", *Tạp chí Phụ sản.* 9(2), tr. 21 - 26
8. Rolf Richter Renate L. Bergmann, Karl E. Bergmann, Joachim W. Dudenhausen (2010), "Prevalence and risk factors for early postpartum anemia", *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 150, tr. 126 - 131.

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ DỰ BÁO SINH NON CỦA ĐỘ DÀI CỔ TỬ CUNG TRÊN SIÊU ÂM Ở SẢN PHỤ ĐƠN THAI CÓ TIỀN SỬ SINH NON TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG

Bùi Văn Hiếu¹, Đới Tú Mai¹, Nguyễn Thị Hoàng Trang¹

TÓM TẮT.

Nghiên cứu với mục xác định giá trị siêu âm đo chiều dài cổ tử cung trên siêu âm quý 2 dự báo sinh non tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng. Nghiên cứu mô tả tiến cứu từ thời điểm tháng 9/2018 đến tháng 5/2019. Kết quả cho thấy chiều dài trung bình cổ tử cung trong quý 2 là $36,02 \pm 6,81$ mm. Có sự thay đổi chiều dài CTC theo các tuần thai. Chiều dài trung bình cổ tử cung đạt giá trị trung bình lớn nhất ở tuần 20 là $42,57 \pm 4,07$ mm. Chiều dài CTC có giá trị trong dự báo sinh non: ở ngưỡng chiều dài ≤ 30 mm có nguy cơ sinh non trước 37 tuần cao gấp 12,6 lần nhóm có chiều dài < 30 mm, với $AUC = 0,769$, $p < 0,05$. Ở ngưỡng chiều dài ≤ 25 mm có nguy cơ sinh

non trước 34 tuần cao gấp 24,9 lần nhóm có chiều dài > 25 mm với $AUC = 0,772$, $p < 0,05$. Kết luận: chiều dài cổ tử cung có giá trị trong dự báo sinh non, cổ tử cung càng ngắn thì càng nguy cơ sinh non càng cao.

Từ khóa: chiều dài cổ tử cung, sinh non

SUMMARY

ULTRASONOGRAPHIC CERVICAL LENGTH ASSESSMENT IN PREDICTING PRETERM BIRTH IN SINGLETON PREGNANCIES AND PRIOR SPONTANEOUS PRETERM BIRTH AT HAI PHONG OBSTETRICS AND GYNECOLOGY HOSPITAL

The aim of this study is to initially determine the value of preterm birth prediction of transvaginal ultrasound cervical length in the second trimester of single pregnant women and prior spontaneous preterm birth at Hai Phong Obstetrics and Gynecology Hospital. This

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng
 Chịu trách nhiệm chính: Bùi Văn Hiếu
 Email: drhieul34@gmail.com
 Ngày nhận bài: 1.8.2019
 Ngày phản biện khoa học: 16.8.2019
 Ngày duyệt bài: 20.9.2019

prospective study is performed from September 2018 to May 2019.

Results: Our study confirms that the median cervical length was $36,2 \pm 6,81$ mm . Cervical length changes throughout pregnancy. The longest median cervical length at 20 week is 42.57 ± 4.07 mm. Cervical length is valuable in predicting preterm birth: pregnant women with cervical length ≤ 30 mm were at risk of preterm birth before 37 weeks was 12.6 times higher than the group with the length <30 mm (AUC = 0,769, $p < 0,05$). Women with cervical length ≤ 25 mm were at risk of preterm birth before 34 weeks was 24.9 times higher than those with length > 25 mm (AUC = 0,772, $p < 0,05$).

Conclusion: Value of measuring cervical length is valuable in predicting the risk of premature delivery. The shorter the cervix, the higher the predicted risk of preterm birth.

Key word: preterm birth, cervical length.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sinh non là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh suất và tử suất sơ sinh. Sự khác biệt quan trọng giữa trẻ sinh non và trẻ đủ tháng (ngoài tuổi thai, trọng lượng..) là sự hoàn chỉnh của chức năng phổi. Trẻ sinh non thiếu hụt chất Surfactant tạo sức căng bề mặt phế quản, vì vậy dễ suy hô hấp. Các bệnh như xuất huyết não, màng não, viêm ruột hoại tử, suy dinh dưỡng cũng thường gặp ở trẻ sinh non đòi hỏi phải được nuôi dưỡng, chăm sóc tốt kém trong thời gian dài, nhưng có thể vẫn không tránh khỏi các di chứng lâu dài như bại não, chậm phát triển trí tuệ và bệnh phổi mạn tính [13]. Do đó tiên lượng nguy cơ sinh non để dự phòng sinh non đang là vấn đề cấp bách cho các bác sĩ sản khoa.

Hiện nay cơ chế sinh non tự nhiên rất phức tạp. Một số giả thuyết cho rằng cổ tử cung (CTC) chịu những áp lực từ các cơ

quan xung quanh trong vùng chậu và tử cung đang phát triển Theo Dziadosz năm 2016 chiều dài cổ tử cung ≤ 25 mm dự báo đáng kể sinh non < 37 tuần ($p < 0,001$, độ nhạy 62%, NPV 95%) và sinh non < 34 tuần ($p < 0,001$, độ nhạy 63%, NPV 97%). Hiện nay tại Việt Nam chưa có đề tài nào nghiên cứu về chiều dài cổ tử cung trên siêu âm ở đối tượng có tiền sử đẻ non. Xuất phát từ những điều trên tôi thực hiện đề "Nghiên cứu độ dài cổ tử cung trên siêu âm ở quý 2 trong dự báo sinh non ở sản phụ đơn thai có tiền sử sinh non tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng" với mục tiêu: Xác định giá trị tiên lượng sinh non của độ dài cổ tử cung ở nhóm đối tượng nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng

Sản phụ đơn thai từ 12 tuần đến 25 tuần có tiền sử sinh non khám thai tại khoa Quản lí thai nghén và Chẩn đoán trước sinh bệnh viện Phụ Sản Hải phòng được đo chiều dài cổ tử cung và đồng ý tham gia nghiên cứu từ tháng 9/2018 đến tháng 4/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Đơn thai, tuổi thai 12 - 25 tuần, có tiền sử sinh non tự nhiên, hiện tại khỏe mạnh và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Đa thai, hiện tại mắc bệnh lí cần phải đình chỉ thai nghén sớm, bỏ theo dõi trong quá trình nghiên cứu và không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi dọc. Lấy mẫu thuận tiện không xác suất tất cả những thai phụ thoải mãn tiêu chuẩn nghiên cứu và loại trừ không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Thời gian nghiên cứu từ tháng 9/2018 đến tháng 5/2019. Trong khoảng từ tháng 9/2018 đến tháng 4/2019 chúng tôi tiến hành thu thập 130 số liệu qua siêu âm đo chiều dài cổ tử cung, sau đó theo dõi bệnh nhân trong suốt quá trình mang thai mà không hề có sự can thiệp nào. Từ tháng 4 đến tháng 5/2019 chúng tôi tổng kết số liệu xem có bao nhiêu ca bỏ nghiên cứu, còn lại 93 ca thỏa mãn tiêu chuẩn từ đó phân tích và xử lý bộ số liệu.

Các biến số nghiên cứu là: Số lần sinh, số lần sinh non, số lần sảy, nạo, hút, tiền sử bệnh lý phụ khoa, tuổi thai khi siêu âm, chiều dài cổ tử cung, tuổi thai kết thúc thai kì.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu không can thiệp vào bệnh nhân, thông tin của bệnh nhân được đảm bảo giữ kín bí mật và trung thực theo các quy định về nghiên cứu y sinh.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu.

Nghiên cứu 93 bệnh nhân có tiền sử đẻ

non được đo chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung chúng tôi thấy. Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $29,3 \pm 5,3$ tuổi. Trong đó độ tuổi trên 40 tuổi chiếm tỷ lệ 3,2%. Đa số bệnh nhân có BMI bình thường (64,5%). Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử đẻ non 1 lần 81,7%, 2 lần là 18,3%.

Kết quả theo dõi tỷ lệ đẻ non 14% trước 37 tuần. Nghiên cứu cũng nhận thấy bệnh nhân có tiền sử đẻ non trên 2 lần có nguy cơ đẻ non gấp 5,38 (1,5-19) nhóm có tiền sử đẻ non 1 lần.

3.2. Giá trị tiên lượng của chiều dài cổ tử cung.

Chiều dài trung bình cổ tử cung trong quý 2 là $36,02 \pm 6,81$ mm, chiều dài nhỏ

nhất là 20 mm, lớn nhất là 59 mm. Chiều dài trung bình cổ tử cung đạt giá trị trung bình lớn nhất ở tuần 20 là $42,57 \pm 4,07$ mm. Không có sự khác biệt đo chiều dài cổ tử cung ở tháng thứ 4, 5 hoặc 6 của thai kỳ với giá trị trung bình chiều dài cổ tử cung lần lượt là $34,81 \pm 7,27$ mm và $35,4 \pm 6,88$ mm và $38,86 \pm 5,33$ mm.

Bảng 3.1. Liên quan giữa chiều dài CTC và dự báo sinh non < 37 tuần

Chiều dài CTC	Sinh < 37 tuần		Sinh ≥ 37 tuần		Tổng		P
	n	%	n	%	n	%	
≤ 25	7	7,53	1	1,06	8	8,6	p < 0,05
> 25	6	6,45	79	84,96	85	91,4	
≤ 30	8	8,60	9	9,68	17	18,28	p < 0,05
> 30	5	5,38	71	76,34	76	81,72	
≤ 35	9	9,68	32	34,41	41	44,09	p < 0,05
> 35	4	4,30	48	51,61	52	55,91	
≤ 40	12	12,90	63	67,74	75	80,65	p > 0,05
> 40	1	1,08	17	12,28	18	19,35	
≤ 45	13	13,98	75	80,65	88	94,62	p > 0,05
> 45	0	0	5	5,37	5	5,38	

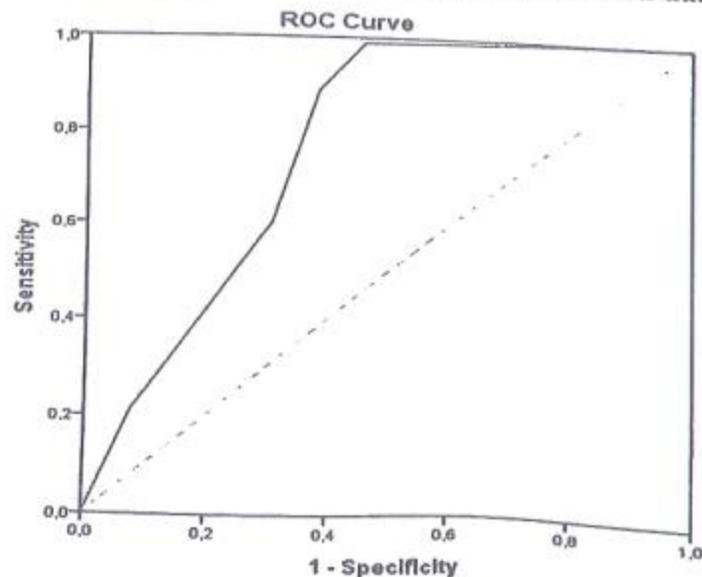
Nhận xét: Giá trị chiều dài cổ tử cung ≤ 25 mm, ≤ 30 mm, ≤ 35 mm đều có liên quan đến sinh non < 37 tuần. Với nhóm chiều dài > 35 mm thì không còn sự liên quan với sinh non < 37 tuần

Bảng 3.2. Giá trị ngưỡng chiều dài CTC với dự báo sinh non < 37 tuần

Giá trị ngưỡng	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Dương tính giả
≤ 25	0,54	0,98	0,02
≤ 30	0,62	0,89	0,11
≤ 35	0,69	0,60	0,40
≤ 40	0,92	0,21	0,79
≤ 45	1	0,06	0,94

Nhận xét: Điểm cut-off của chiều dài cổ tử cung tiên lượng sinh non < 37 tuần là 30 mm với độ nhạy 62% và độ đặc hiệu 89%. Nhóm thai phụ có chiều dài CTC ≤ 30 mm có nguy cơ sinh non < 37 tuần cao gấp 12,6 lần nhóm có chiều dài > 30 mm. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Đường cong ROC về giá trị dự báo sinh non < 37 tuần của chiều dài cổ tử cung.



Diagonal segments are produced by ties.

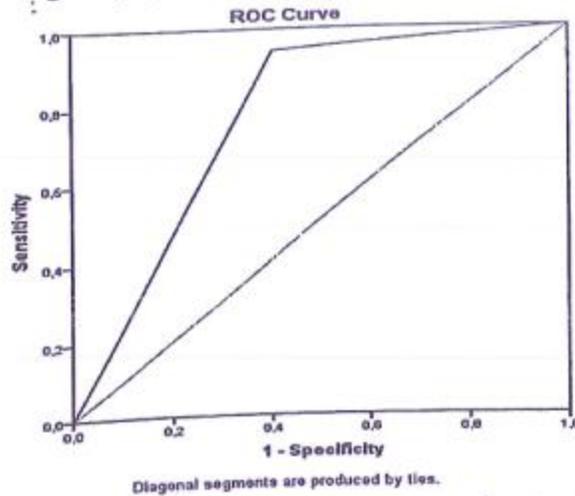
Hình 3.1. Đường cong ROC về giá trị dự báo sinh non < 37 tuần của chiều dài cổ tử cung
Nhận xét: Diện tích đường cong ROC (AUC = 0,769) có giá trị trong việc dự báo sinh non < 37 tuần, mối liên quan này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.3. Giá trị dự báo của chiều dài cổ tử cung với sinh non < 34 tuần

Chiều dài CTC	Sinh < 34 tuần	Sinh ≥ 34 tuần	Tổng	OR 95% CI	P
≤ 25 mm	3(3,2%)	5(5,4%)	8(8,6%)	24,9 (3,36 – 184,72)	$p < 0,05$
> 25 mm	2(2,2%)	83(89,2%)	85(1,4%)		
Tổng	5(5,4%)	88(94,6%)	93(100%)		
OR 95% CI	24,9 (3,36 – 184,72)				

Nhận xét: Nhóm thai phụ có chiều dài CTC ≤ 25 mm có nguy cơ sinh non < 34 tuần cao gấp 24,9 lần nhóm có chiều dài > 25 mm. Sự chênh lệch này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Đường cong ROC về giá trị dự báo sinh non < 34 tuần của chiều dài cổ tử cung.



Hình 3.2. Đường cong ROC về giá trị dự báo sinh non < 34 tuần của chiều dài cổ tử cung.

Nhận xét: Diện tích đường cong ROC (AUC = 0,772) có giá trị trong việc dự báo sinh non < 34 tuần, mối liên quan này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Giá trị dự báo sinh non của chiều dài cổ tử cung trước 37 tuần

Theo kết quả của chúng tôi cho thấy cho thấy ngưỡng chiều dài CTC ≤ 30 mm có giá trị trong tiên lượng sinh non < 37 tuần với độ nhạy 62% và độ đặc hiệu 89%. Cụ thể là nhóm thai phụ có chiều dài CTC ≤ 30 mm sẽ có nguy cơ sinh non cao gấp 12,6 lần nhóm thai phụ có chiều dài CTC > 30 mm. Với kết quả trên, nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu của tác giả E. Celik: chiều dài CTC ngắn là một trong những yếu tố nguy cơ hàng đầu gây sinh non. Nghiên cứu của Kristen và cộng sự 2017 thực hiện 181 phụ nữ có tiền sử sinh non được siêu âm đo chiều dài cổ tử cung từ 20 - 24 tuần cho thấy những trường hợp có chiều dài cổ tử cung < 25 mm có nguy cơ

sinh non cao hơn nhóm có chiều dài cổ tử cung > 25 mm.

Theo Dziadosz năm 2016, CL ≤ 25 mm dự báo đáng kể sinh non < 37 tuần

($p < 0,001$, độ nhạy 62%, NPV 95%) [38].

Năm 2010 phân tích cộng gộp của Conde-Agudelo dựa trên 16 nghiên cứu thuần

tập và cắt ngang mô tả cỡ mẫu 3232 chỉ ra rằng ở nhóm chiều dài CTC dưới 25 mm cho tỷ lệ sinh non trước 28 tuần là 25%, nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng khi chiều dài CTC nhỏ dưới 20 mm khi đo thời điểm 20 - 24 tuần thì nguy cơ sinh non trước 32 tuần là 42,4%, nguy cơ sinh non trước 32 tuần là 62%, kết quả này cho thấy khi đo chiều dài CTC từ 22-24 tuần có giá trị tiên đoán sinh non liên tiếp.

Trong nghiên cứu của chúng tôi các đường cong ROC được tạo ra để đánh giá

chiều dài CTC và tuổi thai khi sinh. Khi thai phụ sinh < 37 tuần được so sánh với những người sinh ≥ 37 tuần, diện tích dưới đường cong là 0,768 ($p < 0,05$).

Liên quan giữa chiều dài cổ tử cung và sinh non < 34 tuần

Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy ngưỡng chiều dài CTC ≤ 25 mm có giá trị trong tiên lượng sinh non < 34 tuần với độ nhạy 60% và độ đặc hiệu 94%. Cụ thể là nhóm thai phụ có chiều dài CTC ≤ 25 mm sẽ có nguy cơ sinh non < 34 tuần cao gấp 24,9 lần nhóm thai phụ có chiều dài CTC > 25 mm.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với nghiên cứu của Dziadosz năm 2016: CL ≤ 25 mm dự báo đáng kể trong sinh non < 34 tuần ($p < 0,001$, độ nhạy 63%, NPV 97%). Đường cong ROC của chiều dài CTC đo trong quý hai và sinh non < 34 tuần cho kết quả các khu vực dưới đường cong là 0,315 cho thấy một hiệu suất kém của thử nghiệm này trong dân số của chúng tôi [32].

Trong nghiên cứu của chúng tôi các đường cong ROC được tạo ra để đánh giá chiều dài CTC và tuổi thai khi sinh. Khi thai phụ sinh < 34 tuần được so sánh với những người sinh ≥ 34 tuần, diện tích dưới đường cong là 0,772 ($p < 0,05$). (Hình 3.5).

V. KẾT LUẬN

- Chiều dài trung bình cổ tử cung trong quý 2 là $36,02 \pm 6,81$ mm. Có sự thay đổi chiều dài CTC theo các tuần thai. Chiều dài trung bình cổ tử cung đạt giá trị trung bình lớn nhất ở tuần 20 là $42,57 \pm 4,07$ mm.

- Chiều dài CTC có giá trị trong dự báo sinh non: ở ngưỡng chiều dài ≤ 30 mm có nguy cơ sinh non trước 37 tuần cao gấp 12,6

lần nhóm có chiều dài < 30 mm, với AUC = 0,769, $p < 0,05$; ở ngưỡng chiều dài ≤ 25 mm có nguy cơ sinh non trước 34 tuần cao gấp 24,9 lần nhóm có chiều dài > 25 mm với AUC = 0,772, $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Roman và các cộng sự. (2016), "Cerclage in twin pregnancy with dilated cervix between 16 to 24 weeks of gestation: retrospective cohort study", *Am J Obstet Gynecol.* 215(1), tr. 98.e1-98.e11.
2. M. House, R. McCabe và S. Socrate (2013), "Using imaging-based, three-dimensional models of the cervix and uterus for studies of cervical changes during pregnancy", *Clin Anat.* 26(1), tr. 97-104.
3. J. C. Knight và các cộng sự. (2018), "Uterocervical Angle Measurement Improves Prediction of Preterm Birth in Twin Gestation", *Am J Perinatol.* 35(7), tr. 648-654.
4. A. Sepulveda-Martinez và các cộng sự. (2017), "Second-Trimester Anterior Cervical Angle in a Low-Risk Population as a Marker for Spontaneous Preterm Delivery", *Fetal Diagn Ther.* 41(3), tr. 220-225.
5. T. J. Rafael, V. Berghella và Z. Alfirevic (2014), "Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy", *Cochrane Database Syst Rev*(9), tr. Cd009166.
6. G. Pagani và các cộng sự. (2016), "Cervical length at mid-gestation in screening for preterm birth in twin pregnancy", *Ultrasound Obstet Gynecol.* 48(1), tr. 56-60.
7. B. M. Kazemier và các cộng sự. (2014), "Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review", *Bjog.* 121(10), tr. 1197-208; discussion 1209.

ISSN:1859 - 1868

TẠP CHÍ



Y HỌC

VIỆT NAM

Năm thứ sáu mươi năm

VIETNAM MEDICAL JOURNAL



THÁNG 10 - SỐ 1
2019

TẬP 483

TỔNG HỘI Y HỌC VIỆT NAM
VIETNAM MEDICAL ASSOCIATION
68A Bà Triệu - Hoàn Kiếm - Hà Nội; Tel: 024-39431866
Email: tapchihocvietnam@gmail.com; Website: tonghoiyhoc.vn

MỤC LỤC
TẠP CHÍ Y HỌC VIỆT NAM TẬP 483 - THÁNG 10 - SỐ 1 - 2019
VIETNAM MEDICAL JOURNAL N^o1 - OCTOBER - 2019

1. **Trồng lại bàn tay, ngón tay dứt rời: Chỉ định và kỹ thuật phẫu thuật** 1
Hand and digital replantation: Indication and technical considerations through review of 120 replantated cases

**Chế Đình Nghĩa, Lê Văn Đoàn,
Nguyễn Việt Ngọc, Nguyễn Việt Nam**
2. **Nghiên cứu giá trị dự báo sinh non của góc cổ tử cung đo trên siêu âm quý 2 ở thai phụ đơn thai có tiền sử sinh non tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng** 5
Study on the value of preterm birth prediction of transvaginal ultrasound cervical angle during the second trimester of single pregnant women and prior spontaneous preterm birth at Hai Phong Obstetrics and Gynecology Hospital

Nguyễn Thị Hoàng Trang, Bùi Văn Hiếu, Đới Tú Mai
3. **Nhận xét đặc điểm hình thái ngoài nhóm răng hàm nhỏ có chân cong** 8
Comment morphological premolars with curved root canals

Lê Thị Mai Loan, Nguyễn Thế Hạnh, Nguyễn Đình Thành
4. **Hiệu quả của testosterone dạng gel trên các bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm giảm dự trữ buồng trứng** 11
Effectiveness of transdermal testosterone pre-treatment for woman with poor ovarian reserve in controlled ovarian stimulation and ivf outcome

Nguyễn Việt Hà, Hồ Sỹ Hùng
5. **Thực trạng sử dụng dịch vụ khám chữa bệnh của người dân xã biên giới Quảng Trục, huyện Tuy Đức, tỉnh Đắk Nông năm 2019** 16
Situation of using medical services of people in quang truc commune, Tuy Duc district, Dak Nong Province in 2019

**Nguyễn Văn Chuyên, Nguyễn Thúy Quỳnh,
Nguyễn Văn Ba, Võ Trí Toại**
6. **Kết quả điều trị bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính bằng phẫu thuật cắt giảm thể tích phổi** 22
The result of treatment of patients with chronic opstructive pulmonary disease undergoing lung volume reduction surgery

**Lê Minh Phong, Nguyễn Trường Giang
Tạ Bá Thăng, Tống Đức Minh**
7. **Ứng dụng xét nghiệm định lượng nọc rắn naja atra trong huyết thanh bằng kỹ thuật ELISA để đánh giá mức độ nặng ở bệnh nhân bị rắn hổ mang cắn** 26
Evaluate the correlation between the severity with cobra venom levels in patient serum

Vũ Đức Long
8. **Đánh giá kết quả hóa trị phác đồ Gemcitabin-Cisplatin trong điều trị ung thư phổi tế bào vảy giai đoạn IV** 31
Evaluation of results of Gemcitabin-Cisplatin regime in stage IV squamous cell lung cancer patients

Hoàng Thị Minh Nguyệt, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang
9. **Đánh giá hiệu quả dự phòng nôn - buồn nôn bằng Dexamethason so với phối hợp Dexamethason và Ondansetron trong gây tê tủy sống để mổ lấy thai** 35
Investigating the prophylatic postoperative nausea and vomiting effects with Dexamethason and the combination of Dexamethason and Ondansetron in cesarean surgery

**Phạm Thị Anh Tú, Phạm Thu Xanh,
Đào Văn Tùng, Công Quyết Thắng**

10. Định lượng chất ma túy amb-fubinaca trong cần sa tổng hợp bằng phương pháp sắc ký khí ghép đầu dò ion hóa ngọn lửa
Determination of amb-fubinaca in synthetic cannabinoids by gas chromatography with flame-ionization detection 40
Nguyễn Đăng Tiến, Nguyễn Anh Tuấn
11. Tình trạng dinh dưỡng và chế độ nuôi dưỡng người bệnh phẫu thuật ống tiêu hóa tại khoa ngoại Bệnh viện Bạch Mai năm 2016
Nutritional situation and nurturing regime of patients operated for gastrointestinal diseases at surgical department, Bach Mai Hospital in 2016 45
Trần Hiếu Học, Phạm Văn Phú, Nguyễn Duy Hiếu, Trần Quế Sơn
12. So sánh vi kế phục hồi tổn thương mòn cổ răng sử dụng Fuji II LC Capsule và Composite
Comparison between microleakage of Fuji II LC and Composite in class v restoration: an invitro study 49
Đinh Văn Sơn, Hà Anh Đức, Tống Minh Sơn
13. Nghiên cứu tình trạng thay đổi đường huyết ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp
Study on the status of changes in blood sugar in in patients with acute cerebral infarction 52
Hoàng Thị Thanh Thúy
14. Sự hài lòng của người bệnh về phòng khám bác sĩ gia đình ở quận 2, thành phố Hồ Chí Minh năm 2018
Determining the satisfaction rate of patients on health care services at family's doctor clinic in district 2, Ho Chi Minh City 2018 57
Phan Minh Hoàng, Phan Thị Hồng Lệ, Nguyễn Phi Hồng Ngân, Tăng Kim Hồng
15. Nghiên cứu các phương pháp điều trị chửa ngoài tử cung ở Bệnh viện Phụ sản Trung ương
Study for treatments of ectopic pregnancy at National Obstetrics and Gynecology Hospital 60
Savang Chanhthilad, Nguyễn Đức Hình
16. So sánh hiệu quả của HP-HMG với RFSH để kích thích buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm
Comparison of the efficacy of HP-HMG and recombinant FSH in controlled ovarian hyperstimulation for IVF/ICSI 63
Nguyễn Đức Quý, Nguyễn Xuân Hợi
17. Kiến thức, thực hành về sử dụng thuốc theo đơn của bệnh nhân tại Bệnh viện Đa khoa Nam Anh, tỉnh Bình Dương, năm 2019
Knowledge, practice to use medicines of out patients at the Nam Anh general Hospital, Binh Duong Province, 2019 67
Võ Thị Kim Anh, Đặng Thị Kim Liên
18. Đặc điểm chức năng thần kinh nhận thức sau nhồi máu não khu vực bán cầu ở bệnh nhân tăng huyết áp
Cognitive function after cerebral infarction located in cerebral hemisphere among hypertensive patients 71
Vũ Thu Hương, Nguyễn Trọng Hưng
19. Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nang Kardi Q10
Study on the formulation of Kardi Q10 capsules preparation 75
Nguyễn Văn Ba, Nguyễn Văn Chuyên, Chủ Văn Mến
20. Nghiên cứu tỷ lệ và các yếu tố nguy cơ của rối loạn tiêu hóa chức năng ở trẻ em từ 7 tháng đến 4 tuổi
Prevalence and risk factors of functional gastrointestinal disorders in healthy children aged 7 months to 4 years 79
Phan Văn Nhã, Nguyễn Thị Việt Hà

21. **Đặc điểm lâm sàng và hình ảnh học của bệnh nhân thông động mạch cảnh xoang hang thể gián tiếp** 82
The clinical features and angiographic of indirect carotid cavernous fistulas
Vũ Thị Hoàng Yến, Nguyễn Văn Tuấn, Trần Anh Tuấn, Nguyễn Văn Liệu
22. **Nghiên cứu tình hình, tìm hiểu một số yếu tố liên quan và đánh giá kết quả can thiệp việc sử dụng thuốc không có đơn tại An Giang năm 2019** 86
Study the situation, find out some related factors and evaluate the results of intervention of use non-prescription drugs in An Giang 2019
Lâm Thuận Từ, Trần Thị Tuyết Phụng, Lê Thị Nhân Duyên, Nguyễn Thị Ngọc Vân
23. **Hạ đường huyết dưới góc nhìn của bệnh nhân đái tháo đường type 2** 89
Hypoglycemia: the perspectives of patients with type 2 diabetes
Lê Minh Hiếu, Vũ Thị Kim Dung, Bùi Thị Huyền Diệu Phạm Thị Mỹ Hạnh, Tine M. Gammeltoft
24. **Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng của dị dạng thông động-tĩnh mạch não chưa vỡ** 93
Study on clinical characteristics of the unruptured brain arteriovenous malformation
Lê Mai Trà Mi, Võ Hồng Khôi
25. **Thực trạng ghi chép hồ sơ bệnh án nội trú tại Trung tâm y tế huyện Càng Long, tỉnh Trà Vinh năm 2019** 96
The situation of recording inpatient medical records at the medical center of Cang Long District, Tra Vinh Province in 2019
Nguyễn Văn Thu, Chu Huyền Xiêm, Tạ Văn Trâm
26. **Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và hs-CRP, Procalcitonin, Interleukin-6 trong viêm phổi nặng do vi rút đơn thuần ở trẻ em dưới 5 tuổi** 100
Research of clinical features and CRP-hs, pctm il-6 of severe viral pneumonia in children under 5 years old
Nguyễn Thị Ngọc Trân, Đỗ Quyết, Đào Minh Tuấn
27. **Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân tăng huyết áp tại Bệnh viện Đa khoa Nam Anh, tỉnh Bình Dương, năm 2019** 105
Quality of life among hypertension patients at Nam Anh General Hospital, Binh Duong Province, 2019
Nguyễn Ngọc Sơn, Võ Thị Kim Anh
28. **Nghiên cứu xác định chủng nấm gây bệnh nấm thân** 109
Distribution of dermatophytes in patients with tinea corporis
Phạm Thị Thu Hà, Trần Cẩm Vân, Đặng Văn Em
29. **Hiệu quả của Fluticasone Propionate trong điều trị dự phòng hen phế quản ở trẻ trên 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương** 113
The efficacy of Fluticasone Propionate in the prophylactic treatment of children with asthma over 5 years of age at the Vietnam National Children's Hospital
Đậu Thị Hội, Nguyễn Thị Diệu Thúy, Lê Thị Thu Hương
30. **Thực trạng bệnh quanh răng và một số yếu tố liên quan của bệnh nhân người cao tuổi đến khám và điều trị tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương năm 2018-2019** 116
Status periodontal and some associated factors in patients checked and treated in National Geriatric Hospital in 2018-2019
Hoàng Thị Thu Trang, Vũ Mạnh Tuấn, Hà Ngọc Chiêu, Nguyễn Thị Hồng Minh

31. Đánh giá kết quả chống nhiễm trùng của kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật nhổ răng khôn hàm dưới theo phân loại Parant II 119
Evaluation results prevent infection of antibiotic prophylaxis in mandibular third molar surgery follow clasification Parant II
Vũ Thành Trung, Nguyễn Phú Thắng, Hoàng Kim Loan
32. Kết quả phẫu thuật u não thất bên 124
Lateral ventricular tumors: Microsurgery and results
Nguyễn Kim Chung
33. Nghiên cứu một số chỉ tiêu chất lượng của bột cao khô lá xoài (mangifera indica) 129
Evaluation of mango (mangifera indica) leaves dry powder specification
Chữ Văn Mến, Nguyễn Thị Thanh Hằng
34. Các khó khăn trong việc đi khám định kì, một nghiên cứu về bệnh đái tháo đường ở Thái Bình 132
Challenging for regular check-up: a study in diabetes in Thai Binh
Vũ Đức Anh, Nguyễn Thị Ái, Lê Minh Hiếu, Phạm Thị Mỹ Hạnh, TineM. Gammeltoft
35. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng viêm mù nội nhãn tại Bệnh viện Mắt Trung ương giai đoạn từ 2012 đến 2017 137
Clinical features of infectious endophthalmitis in Vietnam National Institute of ophthalmology from 2012 to 2017
Vũ Thị Hải Vân, Thẩm Trương Khánh Vân
36. Đánh giá độ ngưng tập tiểu cầu và một số yếu tố liên quan với đáp ứng của clopidogrel ở bệnh nhân nhồi máu não 141
Evaluate platelet aggregation and some factors relate to clopidogrel response in ischemic stroke patients
Đỗ Đức Thuần, Nguyễn Trung Kiên, Nguyễn Thanh Xuân, Thái Danh Tuyên
37. Bước đầu đánh giá kết quả hóa xạ đồng thời phức đồ Paclitaxel-Carboplatin ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III 145
Efficacy of combined concurrent chemoradiotherapy regimen of Paclitaxel-Carboplatin for stage III non-small cell lung cancer
Hán Thị Bích Hợp, Nguyễn Hoàng Gia, Nguyễn Duy Khoa, Nguyễn Văn Hiếu
38. Chế độ ăn kiêng cho bệnh nhân đái tháo đường tại vùng nông thôn việt nam: Những rào cản từ bản thân, gia đình và xã hội 150
The diet regime for diabette patients at viet nam rural areas: The barriers from oneself, family and society
Vũ Thị Kim Dung, Nguyễn Thị Ái, Nguyễn Đức Anh Phạm Thị Mỹ Hạnh, Tine M. Gammeltoft
39. Kết quả phẫu thuật u màng não vòm sọ tại Bệnh viện K năm 2017-2019 154
Results of surgery treatment convexity meningiomas at K Hospital in 2017-2019
Nguyễn Minh Thuận, Nguyễn Đức Liên, Lê Văn Quảng
40. Kích thước xương ổ răng hàm trên và hàm dưới trên phim CT Cone beam 156
Alveolar bone dimensiones of maxillary and mandibular on CT Cone beam
Hoàng Kim Cúc, Nguyễn Thị Bích Ngọc, Hà Ngọc Chiêu, Nguyễn Thanh Huyền
41. Tình hình nhiễm khuẩn pseudomonas aeruginosa tại khoa Hồi sức Tích cực Bệnh viện Bạch Mai từ năm 2016 đến năm 2018 161
Pseudomonas aeruginosa infection in the Bach Mai Hospital's intensive care unit from 2016 to 2018
Nguyễn Thị Bích Thủy, Đặng Quốc Tuấn, Phạm Hồng Nhung

42. **Áp dụng lọc máu hấp phụ bằng màng lọc resin (HA330) trong điều trị sốc nhiễm khuẩn** 165
Applied blood hemoperfusion with resin adsorption (HA330) for patients with septic shock
Mai Xuân Đạt, Nguyễn Hữu Quân, Đỗ Ngọc Sơn
43. **Thực trạng văn hóa an toàn người bệnh của nhân viên y tế tại Bệnh viện Đa khoa** 167
Tiền Giang năm 2019
The situation of patient safety culture of health workers at Tien Giang general Hospital in 2019
Lưu Quốc Hùng, Hoàng Khánh Chi, Tạ Văn Trâm
44. **Giá trị dự báo tử vong của bảng điểm APACHE II, SOFA, và PSS ở bệnh nhân ngộ** 172
độc cấp methanol
Values of APACHE II, SOFA, and PSS scores in predicting mortality in methanol poisonings
Lưu Thị Liên, Đặng Thị Xuân, Hà Trần Hưng
45. **Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh cắt lớp vi tính và giải phẫu bệnh u nang tụy lành tính** 175
Clinical characteristics, ctscanner images and benign pancreatic anatomy
Lê Tiến Thành, Phạm Hoàng Hà
46. **Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và hs-CRP, Procalcitonin, Interleukin-6 trong viêm** 178
phổi nặng do vi rút đồng nhiễm ở trẻ em dưới 5 tuổi
Research of clinical features and CRP-hs, pctm il-6 of severe pneumonia caused by co-infection of virus or/and bacteria in children under 5 years old
Nguyễn Thị Ngọc Trân, Đỗ Quyết, Đào Minh Tuấn
47. **Giải phẫu đường mật phân thùy trên phim cộng hưởng từ ở bệnh nhân có sỏi ống** 183
mật chủ
Anatomy of division bile ducts in magnetic resonance imaging with choledocholithiasis patients
Nguyễn Minh Toàn, Nguyễn Văn Huy, Trần Quốc Hòa, Nguyễn Thị Thu Vinh, Trịnh Quốc Đạt, Nguyễn Thái Bình
48. **Tuân thủ điều trị và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân tăng huyết áp tại Bệnh** 186
viện 7B thành phố Biên Hòa, tỉnh Đồng Nai
Adherence to treatment and some related factors in hypertensive patients at 7B Hospital, Bien Hoa City, Dong Nai Province
Võ Thị Kim Anh, Phạm Vi Long
49. **Hiệu quả ứng dụng kính hiển vi trong phát hiện miệng ống tủy của răng hàm lớn thứ** 190
nhất hàm trên
Effective microscope application in detection orange tube of maxillary first molar
Bùi Thị Thanh Tâm
50. **Thực trạng mắc đái tháo đường ở các cơ sở làm việc hành chính thêm giờ, làm ca,** 193
năm 2014 - 2016
Situation of diabet on some companies working by administrative time and add on extra time and shift work, 2014 - 2016
Đinh Quốc Khánh, Khương Văn Duy, Nguyễn Ngọc Anh
51. **Mô hình bệnh tật tại khoa nhi Bệnh viện Đa khoa Quốc Oai, Hà Nội năm 2018** 198
Disease patterns at the pediatrics department, Quoc Oai General Hospital, Hanoi in 2018
Nguyễn Thị Hoài Ninh, Hoàng Thị Thanh
52. **Điều trị adenoma tuyến yên bằng xạ phẫu dao Gamma tại Bệnh viện Chợ Rẫy** 203
Role of Gamma knife radiosurgery in the management of pituitary adenomas at Cho Ray Hospital
Nguyễn Văn Đô, Nguyễn Văn Hưng, Vũ Văn Hòa, Nguyễn Văn Khôi

53. **Đánh giá kết quả xạ trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn sớm bằng kỹ thuật VMAT tại Bệnh viện K** 207
Radiation treatment of early stage nasopharyngeal carcinoma with VMAT technique at National Cancer Hospital
Phạm Thị Bích Liên, Ngô Thanh Tùng, Vũ Việt Anh, Lại Minh Bách
54. **Căn nguyên sốt kéo dài ở trẻ em** 211
Causes of prolonged fever in children
Ngô Thị Hương, Đào Thúy Đạt, Nguyễn Văn Lâm
55. **Đánh giá rối loạn giọng ở bệnh nhân tổn thương thanh quản kèm trào ngược họng - thanh quản** 213
Assessment of voice disorders in patients with laryngeal lesions with pharyngeal-laryngopharyngeal reflux
Nguyễn Vũ Hiệp, Phạm Thị Bích Đào, Nguyễn Thị Hằng, Vũ Thị Phương Thảo
56. **Khảo sát biến thiên tần số tim ở bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp** 217
Heart rate variability assessment after acute myocardial infarction with heart failure
Đặng Thu Trang, Lê Đình Tùng, Nguyễn Ngọc Quang
57. **Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân ngộ độc N₂O tại Trung tâm Chống độc Bệnh viện Bạch Mai** 220
Clinical features of N₂O poisonings treated at poison control center of Bach Mai Hospital
Lại Xuân Dũng, Đặng Thị Xuân, Hà Trần Hưng
58. **Nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn cơ sở viên nang Kardi Q10** 223
Establishment of institutional standard for Kardi Q10 capsules
Chữ Văn Mến, Nguyễn Văn Chuyên, Nguyễn Văn Ba
59. **Nhận xét đặc điểm lâm sàng và xquang răng hàm lớn thứ nhất hàm trên có chỉ định điều trị nội nha dưới kính hiển vi** 226
Comments for clinical and x-ray characteristics maxillary first molar indications are endodontic treatment under a microscope
Bùi Thị Thanh Tâm
60. **Thực trạng thu hút và duy trì bác sĩ tại Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang giai đoạn 2016-2018** 229
The situation of attraction and retention of medical doctors at Tien Giang General Hospital from 2016 to 2018
Phan Thị Hồng Vân, Phùng Thanh Hùng, Tạ Văn Trâm
61. **Đánh giá hiệu quả kiểm soát hen phế quản ở trẻ em qua nồng độ oxit nitric trong khí thở ra** 233
Assessment of asthma control in children using fractional exhaled nitric oxide
Nguyễn Hữu Linh, Nguyễn Thị Diệu Thúy
62. **Kết quả chăm sóc vết mổ nhiễm khuẩn tại khoa Phẫu thuật Tiêu hóa, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức** 236
Results of care for infected surgical wound at digestive surgery department, Viet Duc University Hospital
Phạm Hoàng Hà, Trần Văn Nhường, Đào Thanh Xuyên, Lê Phương Thảo

63. **Cảm xúc tiêu cực của bệnh nhân đái tháo đường: Nghiên cứu kết hợp định lượng và định tính tại Việt Nam** 240
Distress in diabetes patients: A study from vietnam combining quantitative and qualitative methods
**Nguyễn Thị Ái, Bùi Thị Huyền Diệu, Vũ Thị Kim Dung
Phạm Thị Mỹ Hạnh, Tine M. Gammeltoft**
64. **Dự đoán kích thước gân cơ thon gân cơ bán gân ứng dụng trong phẫu thuật nội soi tái tạo 2 bó dây chằng chéo trước khớp gối** 244
Predicton of length and diameter of hamstring tendon autografts for knee ligament surgery
Phạm Ngọc Trường, Ngô Văn Toàn
65. **Ước lượng chi phí các phương pháp thụ tinh nhân tạo trong điều trị hiếm muộn tại Bệnh viện Phụ Sản thành phố Cần Thơ theo quan điểm người bệnh bằng phương pháp mô hình hóa** 249
Estimate costs of infertility treatment in Can Tho City obstetric-gynaecologic hospital with patient's perspective by modelling method
Quách Tố Loan, Nguyễn Thị Thu Thủy
66. **Thực trạng mắc đái tháo đường và rối loạn dung nạp glucose tại ba công ty, nhà máy nghiên cứu năm 2014 – 2016** 255
The reality of diabet and glucose tolerance disorder at 3 researched companies, 2014- 2016
Đinh Quốc Khánh, Khương Văn Duy, Nguyễn Ngọc Anh
67. **Đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và vai trò của PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn ung thư biểu mô khoang miệng** 260
Evaluating the clinical, subclinical and the role of PET/CT in diagnosis stage of oral cavity cancers
Đậu Thị Thu, Nguyễn Văn Đăng, Lê Văn Quảng
68. **Kết quả điều trị thoát vị đĩa đệm cột sống cổ đa tầng bằng phương pháp lấy đĩa đệm, hàn xương liên thân đốt và nẹp vít cột sống cổ lõi trước** 264
Result of treating multilevel cervical disc herniation by talking out the disc, intervertebral welding and anterior cervical pedicle screw
Phạm Như Dũng, Nguyễn Lê Bảo Tiến, Võ Văn Thanh
69. **Vạt tĩnh mạch động mạch hóa che phủ khuyết phần mềm bàn và ngón tay** 268
Arterialized venous flap for soft tissue defects in hand and finger
Uông Thanh Tùng, Trần Thiết Sơn
70. **Sử dụng thuốc đái tháo đường ngoài bảo hiểm y tế - những lý do đáng lưu tâm** 273
Non-using diabetic medication in health insurance-some reasons need special attention
**Bùi Thị Huyền Diệu, Lê Minh Hiếu, Vũ Đức Anh,
Phạm Thị Mỹ Hạnh, Tine M. Gammeltoft**
71. **Đặc điểm dịch tễ học bệnh tay – chân – miệng tại tỉnh Thái Nguyên giai đoạn 2011 – 2015** 277
Epidemiological characteristics of hand, foot and mouth disease in Thai Nguyen province during 2011 – 2015
Bùi Duy Hưng, Trần Minh Tuấn, Hạc Văn Vinh

khâu nối, đặc biệt là các mạch máu, thần kinh, gân. Điều này phù hợp với các tác giả thế giới. Trong một số trường hợp phải sử dụng các vật tại chỗ để che phủ các phần khuyết da của ngón và dùng tĩnh mạch nông trong vật để nối dẫn lưu máu của phần được trồng lại. Kỹ thuật này rất có ý nghĩa trong những trường hợp khuyết da, tĩnh mạch dẫn lưu ngón.

V. KẾT LUẬN

Trồng lại bàn tay ngón tay cần có chỉ định chặt chẽ và có chiến lược phẫu thuật rõ ràng nhằm mục đích đạt đến kết quả tốt nhất về mặt chức năng. Chỉ định, chống chỉ định thì ngoài hai yếu tố mức độ và vùng tổn thương thì cần cần nhắc thêm yếu tố tuổi, giới, nghề nghiệp. Về kỹ thuật nên thu ngắn xương và kết xương nhanh vững chắc để tránh căng các mô nối mạch, thần kinh cũng như là cơ sở để cho bệnh nhân được tập vận động sớm ngay trong tuần thứ 2 sau mổ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Võ Văn Châu (1998), "Vi phẫu thuật mạch máu

thần kinh", Vi phẫu thuật mạch máu thần kinh, Hội Y Dược Học Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh.

2. Biemer, E. (1980), "Definitions and classifications in replantation surgery", Br J Plast Surg. 33(2), pp. 164-8.
3. Wei, F. C., et al. (1988), "Three successful digital replantations in a patient after 84, 86, and 94 hours of cold ischemia time", Plast Reconstr Surg. 82(2), pp. 346-50.
4. Baek, S. M. and Kim, S. S. (1992), "Ten-digit and nine-digit replantation (4 cases)", Br J Plast Surg. 45(6), pp. 407-12.
5. Hahn, H. O. and Jung, S. G. (2006), "Results of replantation of amputated fingertips in 450 patients", J Reconstr Microsurg. 22(6), pp. 407-13.
6. Matsuda, M., Chikamatsu, E., and Shimizu, Y. (1993), "Correlation between number of anastomosed vessels and survival rate in finger replantation", J Reconstr Microsurg. 9(1), pp. 1-4.
7. Moiski, M. (2007), "Replantation of fingers and hands after avulsion and crush injuries", J Plast Reconstr Aesthet Surg. 60(7), pp. 748-54.
8. Saies, A. D., et al. (1994), "Results after replantation and revascularization in the upper extremity in children", J Bone Joint Surg Am. 76(12), pp. 1766-76.

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ DỰ BÁO SINH NON CỦA GÓC CỔ TỬ CUNG ĐO TRÊN SIÊU ÂM QUÝ 2 Ở THAI PHỤ ĐƠN THAI CÓ TIỀN SỬ SINH NON TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG

Nguyễn Thị Hoàng Trang*, Bùi Văn Hiếu*, Đới Tú Mai*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định giá trị dự báo sinh non của góc cổ tử cung đo trên siêu âm quý 2 ở sản phụ đơn thai có tiền sử sinh non tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu từ tháng 9/2018 đến tháng 5/2019 trên 93 thai phụ thỏa mãn các tiêu chuẩn nghiên cứu. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 29,3 ± 5,3 tuổi. Đa số bệnh nhân có BMI bình thường (64,5%). Tiền sử đẻ non 1 lần chiếm 81,7%, 2 lần chiếm 18,3%. Tỷ lệ đẻ non trước 37 tuần là 14%. Góc CTC có giá trị trong dự báo sinh non: ở ngưỡng góc ≥ 120° có nguy cơ sinh non < 37 tuần cao gấp 4,36 lần nhóm có góc < 120°, với AUC = 0,67, p < 0,05 và có nguy cơ sinh non < 34 tuần cao gấp 9,5 lần với AUC = 0,652, p < 0,05. **Kết luận:** Góc cổ tử cung đo trên siêu âm quý 2 có giá trị trong dự báo sinh non, góc càng lớn thì nguy cơ sinh non càng cao.

Từ khóa: Sinh non, góc cổ tử cung

*Trường Đại học Y Dược Hải Phòng
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hoàng Trang
Email: minhngocydhp@gmail.com
Ngày nhận bài: 11/8/2019
Ngày phản biện khoa học: 5/9/2019
Ngày duyệt bài: 20/9/2019

SUMMARY

STUDY ON THE VALUE OF PRETERM BIRTH PREDICTION OF TRANSVAGINAL ULTRASOUND CERVICAL ANGLE DURING THE SECOND TRIMESTER OF SINGLE PREGNANT WOMEN AND PRIOR SPONTANEOUS PRETERM BIRTH AT HAI PHONG OBSTETRICS AND GYNECOLOGY HOSPITAL

Aim: To initially determine the value of preterm birth prediction of transvaginal ultrasound cervical angle during the second trimester of single pregnant women and prior spontaneous preterm birth at Hai Phong Obstetrics and Gynecology Hospital. **Subject and method:** This prospective study is performed from September 2018 to May 2019. **Results:** The median pregnant women age at entry was 29,3 ± 5,3 years and the age group ≥ 40 years accounted for 40%. Most patients had normal BMI (64.5%). The rate of patients who had previous spontaneous preterm birth once accounted for 81.7% and twice was 18.3%. We found that about 14% woman gave birth before 37 weeks. Uterocervical angle is valuable in predicting preterm birth: pregnant women with a cervical angle ≥ 120 ° were at risk of preterm birth

<37 weeks was 4.36 times higher than group with angle <120° (AUC = 0,67, $p < 0,05$) and the risk of preterm birth <34 weeks was 9.5 times higher (AUC = 0,652, $p < 0,05$). **Conclusion:** Value of measuring uterocervical angle in the second trimester is valuable in predicting the risk of premature delivery. The wider the angle the higher the predicted risk of preterm birth.

Key word: Preterm birth, uterocervical angle.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sinh non là hiện tượng thai nhi bị tống ra ngoài buồng tử cung trước 37 tuần nó để lại nhiều dư hậu xấu cho cả mẹ và thai nhi gây gánh nặng cho gia đình và xã hội. Do đó dự báo nguy cơ sinh non để điều trị dự phòng là rất cần thiết. Gần đây một số nghiên cứu trên thế giới cho rằng góc cổ tử cung có thể hữu ích trong tiên lượng sinh non. Theo Dziadosz (2016), góc CTC > 95° có liên quan đáng kể với sinh non < 37 tuần với độ nhạy 80% ($p < 0,001$, RR 4,3, độ đặc hiệu 53%, PPV 14%, NPV 95%). Sochacki - Wojcicka và cộng sự cho rằng các góc giữa thân tử cung và cổ tử cung có thể liên quan đến tuổi thai khi sinh. Trong nhiều thực nghiệm, siêu âm qua âm đạo ba tháng giữa cung cấp chiều dài cổ tử cung và góc cổ tử cung có giá trị dự báo nguy cơ sinh non. Hiện nay tại Việt Nam chưa có đề tài nào nghiên cứu về góc cổ tử cung để dự báo nguy cơ sinh non, nhất là trên các đối tượng có tiền sử sinh non. Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: Bước đầu xác định giá trị tiên lượng sinh non của góc cổ tử cung ở nhóm đối tượng nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng: Thai phụ đơn thai tuổi thai từ 12 tuần đến 25 tuần có tiền sử sinh non, khám

thai tại khoa Quản lý thai nghén & Chẩn đoán trước sinh bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng, được đo chiều dài cổ tử cung và góc cổ tử cung từ tháng 9/2018 đến tháng 4/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Đơn thai, tuổi thai 12 - 25 tuần, có tiền sử sinh non tự nhiên, đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Đa thai, mẹ mắc bệnh lý cần phải đình chỉ thai nghén sớm, bỏ theo dõi trong quá trình nghiên cứu và không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2 Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi dọc.

Lấy mẫu thuận tiện không xác suất tất cả những thai phụ thoải mái tiêu chuẩn nghiên cứu.

Thời gian nghiên cứu từ tháng 9/2018 đến tháng 5/2019.

Biến số nghiên cứu: Số lần sinh, số lần sinh non, số lần sảy, nạo, hút, tiền sử bệnh lý phụ khoa, tuổi thai khi siêu âm, góc cổ tử cung, tuổi thai kết thúc thai kỳ.

2.3. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu không can thiệp vào bệnh nhân, thông tin của bệnh nhân được đảm bảo giữ kín bí mật và trung thực theo các quy định về nghiên cứu y sinh.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu.

Nghiên cứu 93 bệnh nhân có tiền sử đẻ non được đo chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung chúng tôi thấy. Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $29,3 \pm 5,3$ tuổi. Trong đó độ tuổi trên 40 tuổi chiếm tỷ lệ 3,2%. Đa số bệnh nhân có BMI bình thường (64,5%). Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử đẻ non 1 lần 81,7%, 2 lần là 18,3%. Kết quả theo dõi tỷ lệ đẻ non 14% trước 37 tuần.

Bảng 3.1. Liên quan giữa tiền sử sinh non và tuổi kết thúc thai kỳ lần này

TS sinh non	Tuổi kết thúc thai kỳ lần này				Tổng		p
	< 37 tuần		≥ 37 tuần		n	%	
	n	%	n	%	n	%	
≥ 2 lần	6	35,3	11	64,7	17	100	0,005
1 lần	7	9,2	69	90,8	76	100	
Tổng	13	14	80	86	93	100	
OR 95% CI	5,38 (1,5- 19,0)						

Nhận xét: Nhóm thai phụ có tiền sử sinh non từ 2 lần trở lên có nguy cơ sinh non ở lần này cao gấp 5,38 lần so với nhóm chỉ có tiền sử sinh non 1 lần. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2. Giá trị tiên lượng góc cổ tử cung.

Bảng 3.2. Liên quan giữa góc cổ tử cung và sinh non < 37 tuần

Góc CTC (độ)	Sinh < 37 tuần		Sinh ≥ 37 tuần		Tổng		p
	N	%	n	%	N	%	
≥ 90	10	10,8	43	46,2	53	57,0	p = 0,118
< 90	3	3,2	37	39,8	40	43,0	
≥ 100	8	8,6	34	36,6	42	45,2	p = 0,201
< 100	5	5,4	46	49,5	51	54,8	

≥ 110	7	7,5	32	34,4	39	41,9	p = 0,348
< 110	6	6,5	48	51,6	54	58,1	
≥ 120	5	5,4	10	10,8	15	16,1	p = 0,018
< 120	8	8,6	70	75,3	78	83,9	
≥ 130	3	3,2	5	5,4	8	8,6	p = 0,045
< 130	10	10,8	75	80,6	85	91,4	

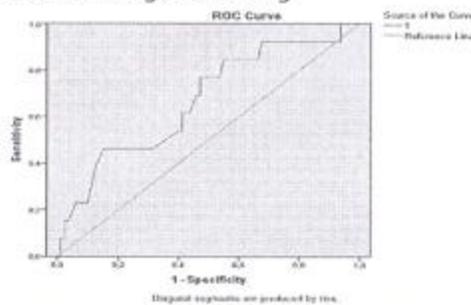
Nhận xét: Nhóm góc cổ tử cung ≥ 120°, ≥ 130° đều có liên quan đến sinh non < 37 tuần. Với nhóm góc < 120° thì không còn sự liên hệ với sinh non < 37 tuần.

Bảng 3.3. Giá trị dự đoán ngưỡng góc CTC với sinh non < 37 tuần

Góc CTC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Dương tính giả
≥ 90°	0,77	0,46	0,54
≥ 100°	0,62	0,58	0,42
≥ 110°	0,54	0,6	0,4
≥ 120°	0,38	0,86	0,14
≥ 130°	0,23	0,94	0,4

Nhận xét: Điểm cut-off của góc cổ tử cung tiên lượng sinh non < 37 tuần là 120° với độ nhạy 38% và độ đặc hiệu 86%. Nhóm thai phụ có góc CTC ≥ 120° sẽ có nguy cơ sinh non < 37 tuần cao gấp 4,36 lần nhóm thai phụ có góc CTC < 120°. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Đường cong ROC về giá trị dự báo sinh non < 37 tuần của góc cổ tử cung



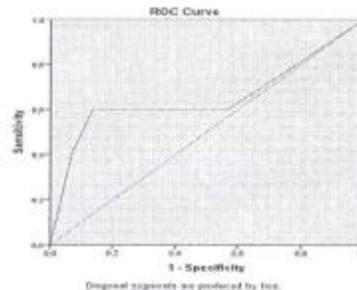
Hình 3.1. Đường cong ROC về giá trị dự báo sinh non < 37 tuần của góc cổ tử cung

Nhận xét: Diện tích đường cong ROC (AUC = 0,67) có giá trị trong việc dự báo sinh non < 37 tuần, mỗi liên quan này có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Bảng 3.4. Giá trị dự đoán ngưỡng góc CTC với sinh non < 34 tuần

Góc CTC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Dương tính giả
≥ 90°	0,6	0,43	0,57
≥ 100°	0,6	0,57	0,43
≥ 110°	0,6	0,59	0,41
≥ 120°	0,6	0,86	0,14
≥ 130°	0,4	0,93	0,07

Nhận xét: Điểm cut-off của góc cổ tử cung tiên lượng sinh non < 34 tuần là 120° với độ nhạy 60% và độ đặc hiệu 86%. Nhóm thai phụ có góc CTC ≥ 120° sẽ có nguy cơ sinh non < 34 tuần cao gấp 9,5 lần nhóm thai phụ có góc CTC < 120°. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.



Hình 3.2. Đường cong ROC về giá trị dự báo sinh non < 34 tuần của góc cổ tử cung

Nhận xét: Diện tích đường cong ROC (AUC = 0,652) có giá trị trong việc dự báo sinh non < 34 tuần, mỗi liên quan này có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ngưỡng góc CTC ≥ 120° có giá trị tiên lượng sinh non < 37 tuần với độ nhạy 38%, độ đặc hiệu 86%; nhóm thai phụ có góc CTC ≥ 120° có nguy cơ sinh non < 37 tuần cao gấp 4,36 lần nhóm thai phụ có góc CTC < 120°. Ngưỡng góc CTC ≥ 120° có giá trị tiên lượng sinh non < 34 tuần với độ nhạy 60%, độ đặc hiệu 86%; nhóm thai phụ có góc CTC ≥ 120° có nguy cơ sinh non < 34 tuần cao gấp 9,5 lần nhóm thai phụ có góc CTC < 120°.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả các nghiên cứu trước. Theo Dziadosz năm 2016, một góc CTC > 95° có liên quan đáng kể với sinh non < 37 tuần với độ nhạy 80% (p < 0,001, RR 4,3, độ đặc hiệu 53%, PPV 14%, NPV 95%). Trong nhóm này, 484 thai phụ có góc CTC > 95° và 68 (14%) trường hợp

sinh < 37 tuần, trong khi 488 thai phụ có góc CTC < 95°, chỉ 16 (3,3%) trường hợp sinh < 37 tuần. Góc CTC > 105° dự đoán sinh non < 34 tuần với độ nhạy 81% và có ý nghĩa ($p < 0,001$, RR 7,2, độ đặc hiệu 65%, PPV 10%, NPV 99%). Trong số 366 thai phụ có góc CTC > 105°, 35 (9,6%) sinh < 34 tuần, trong khi 606 thai phụ có góc CTC < 105°, chỉ có 8 (1,3%) trường hợp sinh < 34 tuần.

Góc cổ tử cung trung bình trong quý thứ hai rộng hơn ở nhóm sinh non (105,16°) so với nhóm đôi chẵn (94,53°), $p = 0,015$. Hệ số tương quan là 0,821 (95% CI 0,74 - 0,97) cho độ biến thiên giữa các nhà quan sát bị che giấu, nó bao hàm sự phù hợp chính xác giữa các phép đo góc CTC. Góc CTC trung bình tăng từ quý 1 đến quý 2 (84,2° so với 94,5°; $p = 0,019$)

Trong số 259 thai phụ mang song thai, tuổi thai trung bình khi sinh là $34,83 \pm 3,48$ tuần. Đường cong ROC chứng minh dự đoán tối ưu về sinh non tự phát trước 32 tuần ở người có góc tử cung > 110° (độ nhạy 80%, độ đặc hiệu 82%) [tỷ lệ chênh (OR), 15,7 (khoảng tin cậy 95% (CI), 7,2- 34,4)] so với chiều dài cổ tử cung < 20 mm (độ nhạy 53%, độ đặc hiệu 85%; $p < 0,001$, OR = 6,4 [95% CI, 2,3 - 17,8]) và tương tự, trước 28 tuần ở thai phụ có góc tử cung > 114° (OR 24,3 [95% CI, 6,7 - 88,5]) so với chiều dài cổ tử cung < 20 mm (OR 11,4 [95% CI, 3,5 - 36,7]).

Trong nghiên cứu của chúng tôi các đường cong ROC được tạo ra để đánh giá góc CTC và tuổi thai khi sinh. Khi thai phụ sinh < 37 tuần được so sánh với những người sinh ≥ 37 tuần, diện tích dưới đường cong là 0,769 ($p < 0,05$). Khi thai phụ sinh < 34 tuần được so sánh với những trường hợp sinh ≥ 34 tuần, diện tích dưới đường cong là 0,772 ($p < 0,05$).

V. KẾT LUẬN

- Góc CTC có giá trị trong dự báo sinh non: ở ngưỡng góc $\geq 120^\circ$ có nguy cơ sinh non < 37 tuần cao gấp 4,36 lần nhóm có góc < 120°, với AUC = 0,67, $p < 0,05$; Và có nguy cơ sinh non < 34 tuần cao gấp 9,5 lần với AUC = 0,652, $p < 0,05$.

- Khi kết hợp siêu âm đo góc cổ tử cung và chiều dài cổ tử cung có giá trị lớn hơn trong dự báo sinh non < 37 tuần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. J. C. Knight và các cộng sự. (2018), "Uterocervical Angle Measurement Improves Prediction of Preterm Birth in Twin Gestation", Am J Perinatol. 35(7), tr. 648-654.
2. A. Sepulveda-Martinez và các cộng sự. (2017), "Second-Trimester Anterior Cervical Angle in a Low-Risk Population as a Marker for Spontaneous Preterm Delivery", Fetal Diagn Ther. 41(3), tr. 220-225.
3. T. J. Rafael, V. Berghella và Z. Alfirevic (2014), "Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy", Cochrane Database Syst Rev(9), tr. Cd009166.
4. G. Pagani và các cộng sự. (2016), "Cervical length at mid-gestation in screening for preterm birth in twin pregnancy", Ultrasound Obstet Gynecol. 48(1), tr. 56-60.
5. B. M. Kazemier và các cộng sự. (2014), "Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review", Bjog. 121(10), tr. 1197-208; discussion 1209.
6. L. M. Kindinger và các cộng sự. (2016), "The effect of gestational age and cervical length measurements in the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: an individual patient level meta-analysis", Bjog. 123(6), tr. 877-84.
7. A. Farras Llobet và các cộng sự. (2018), "The uterocervical angle and its relationship with preterm birth", J Matern Fetal Neonatal Med. 31(14), tr. 1881-1884.

NHẬN XÉT ĐẶC ĐIỂM HÌNH THÁI NGOÀI NHÓM RĂNG HÀM NHỎ CÓ CHÂN CONG

Lê Thị Mai Loan*, Nguyễn Thế Hạnh**, Nguyễn Đình Thành***

TÓM TẮT

**Bệnh viện Sản Nhi Vĩnh Phúc*

***Bệnh viện RHM Trung ương HN*

*** *Bệnh viện Đa khoa Vĩnh Phúc*

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Mai Loan

Email: bsthanchrhmv@gmail.com

Ngày nhận bài: 6/8/2019

Ngày phản biện: 5/9/2019

Ngày duyệt bài: 17/9/2019

Mục tiêu: Đánh giá trên thực nghiệm về đặc điểm hình thái ngoài của nhóm răng hàm nhỏ có chân cong.
Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 27 răng hàm nhỏ một chân và có ống tủy cong $\geq 25^\circ$ theo phân loại của Schneider [1], đã được nhổ tại Bệnh Viện Răng Hàm Mặt Trung ương từ 7/2018 đến 5/2019. Các răng được xác định vị trí ngay sau nhổ. Cố định răng trong dung dịch formol 10%, rồi làm sạch bằng dung dịch NaOCl 5% trong 3h. Chụp phim Xquang cận chóp răng theo tư thế thẳng và nghiêng 90 độ so với tư thế thẳng, dùng phần mềm photoshop xác định độ cong của ống



ISSN 1859 - 1663

JPM **6 (1046)**
2017

TẠP CHÍ Y HỌC THỰC HÀNH
JOURNAL OF PRACTICAL MEDICINE

CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG



Năm thứ sáu hai Số 6 (1046) 2017. Bộ Y tế xuất bản và phát hành hằng tháng
The 62nd year No. 6 (1046) 2017. Ministry of health publishes and releases monthly

TẠP CHÍ

Y HỌC THỰC HÀNH

BỘ Y TẾ XUẤT BẢN
JOURNAL OF PRACTICAL MEDICINE
PUBLISHED BY MINISTRY OF HEALTH

Bộ trưởng Bộ Y tế
Tổng Biên tập
PGS.TS. Nguyễn Thị Kim Tiến

Phó Tổng Biên tập
TS. Nguyễn Vĩnh Hưng

Thư ký Tòa soạn
Ths. Bùi Nam Trung

Trình bày:
Nguyễn Thái, Hải Yến

Tòa soạn: 138A Giảng Võ- HN
ĐT: (043) 8460728 - 8464098
Fax: 043.8464098
E-mail: info@yhth.vn
Website: www.yhth.vn
www.yhochthuchanh.vn

Văn phòng đại diện phía Nam
109A Pasteur - Quận 1, TP. HCM
ĐT: (083) 8246546

* Giấy phép số: 108/GP-BVHTT
Cấp ngày 29-3-2001
ISSN 1859-1663

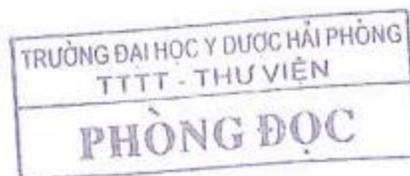
* Giấy phép sửa đổi, bổ sung
tháng ra 2 kỳ
số: 256/GP-SĐBS-GPHĐBC
ngày 7/6/2004

*In tại: Công ty TNHH Thương mại
Dịch vụ In và Quảng cáo Phong Linh

* In xong và nộp lưu chiểu 6/2017

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC



HẢI PHÒNG, 2017

BAN BIÊN TẬP

Trưởng ban:

NGND. GS.TS. Phạm Văn Thức

PGS.TS. Trần Quang Phục

Các Ủy viên:

PGS.TS. Nguyễn Văn Hùng

PGS.TS. Phạm Văn Hán

PGS.TS. Phạm Văn Liệu

PGS.TS. Phạm Văn Mạnh

PGS.TS. Nguyễn Ngọc Sáng

PGS.TS. Nguyễn Thị Dung

PGS.TS. Nguyễn Văn Mùi

PGS.TS. Phạm Văn Duyệt

Ban Thư ký:

PGS.TS. Đặng Văn Chức

ThS. Nguyễn Thị Minh Ngọc

ThS. Phạm Tuấn Việt

CN. Nguyễn Thị Hoa

CN. Đồng Thị Phương Thúy

BÀN LUẬN

Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu: đại diện là 200 nhân viên y tế của bệnh viện Phụ sản Hải Phòng năm 2015. Đối tượng nghiên cứu có tỉ lệ nữ là 67%, và tỉ lệ nam là 33%. Đây là đặc điểm riêng của bệnh viện Phụ sản Hải Phòng, và đặc thù nghề nghiệp với số lượng điều dưỡng (123 người) gấp đôi số lượng bác sĩ (77 người)

Thực trạng tình hình bệnh lý sâu răng: tỉ lệ sâu răng trên đối tượng nghiên cứu 62.5% thấp hơn so với nghiên cứu của Trần Văn Dũng và CS [6] nghiên cứu trên đối tượng là nhân dân thành phố Huế năm 2011 (84.1%). Vì đối tượng nghiên cứu là các nhân viên y tế nên có ý thức hơn so với những đối tượng nghiên cứu khác. Trong đó tỉ lệ sâu răng ở nữ là 67%, cao hơn ở nam là 51%. Tỉ lệ sâu răng ở đối tượng bác sĩ là 57.1%, ở đối tượng điều dưỡng là 65.9%. Điều này cũng có thể được giải thích là do các bác sĩ có sự hiểu biết về kiến thức y học và sức khỏe răng miệng cao hơn so với đội ngũ điều dưỡng nên ý thức chăm sóc răng miệng của đội ngũ bác sĩ cũng tốt hơn so với đội ngũ điều dưỡng. Chỉ số sâu răng - Mát - Trám là 1,28, chỉ số này thấp hơn so với nghiên cứu trước đây [5] [6]. Điều này giải thích là do hiện nay công tác chăm sóc sức khỏe răng miệng đã có phần được nâng cao.

Chỉ số lợi (GI): tỉ lệ viêm lợi ở nam giới là 34%, ở nữ là 41%. Tỉ lệ này thấp hơn so với những nghiên cứu trước đây của các tác giả [1]. Chỉ số lợi loại 0: 62%, loại 1: 22%, loại 2: 10.5%, loại 3: 5.5%. Trong đó tỉ lệ không mắc bệnh viêm lợi chiếm tỉ lệ cao nhất. Chỉ số này cho thấy sự cải thiện trong các dịch vụ y tế và ý thức của cộng đồng về chăm sóc sức khỏe răng miệng.

KẾT LUẬN

Tỉ lệ mắc bệnh sâu răng của nhân viên bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng là 62.5%. Chỉ số Sâu - Mát - Trám là 1,28 trong đó chủ yếu là răng sâu (58.9%).

Tỉ lệ mắc bệnh viêm lợi là 38%, trong đó chủ yếu là viêm lợi ở vùng lợi tự do nguyên nhân do cao răng mảng bám. Chỉ số lợi (GI) loại 0 : 62%, loại 1 : 22%, loại 2 : 10.5%, loại 3: 5.5%.

KIẾN NGHỊ

Cần triển khai chăm sóc sức khỏe răng miệng cho nhân viên bệnh viện Phụ sản Hải Phòng, cụ thể là lấy cao răng, hàn răng sâu để phòng những biến chứng do sâu răng. Điều trị bệnh lý viêm lợi và khám răng miệng định kì.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Văn Trường và cộng sự (2002). Điều tra sức khỏe răng miệng toàn quốc, *Nhà xuất bản Y học*, tr 74.
2. Trịnh Đình Hải (2004). Giáo trình sâu răng và dự phòng sâu răng, *Giáo trình sau đại học, NXB Y học*, tr 7-29.
3. Nguyễn Văn Hiến (2006). Khoa học hành vi và giáo dục sức khỏe, *Nhà xuất bản Y học*, tr 33-40.
4. Nguyễn Mạnh Hà (2010). Sâu răng và biến chứng. *NXB Giáo dục*, tr. 5-22
5. Nguyễn Văn Hoi, Phạm Văn Liệu, Phạm Thanh Hải (2011) "Thực trạng sức khỏe răng miệng của sinh viên Y1 trường Đại học Y Hải Phòng năm học 2010- 2011" *Tạp chí Y học quân sự* số 5- 2011, Tr 270.
6. Trần Văn Dũng và cộng sự (2011) "Nghiên cứu thực trạng bệnh sâu răng, viêm nha chu trong nhân dân thành phố Huế năm 2011", *Tạp chí Y học thực hành* số 7- 2011, Tr 250.

NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG PHÁ THAI NỘI KHOA ĐƯỜNG UỐNG CHO THAI KHÔNG MONG MUỐN DƯỚI 7 TUẦN TẠI KHOA SẢN BỆNH VIỆN TÂM PHÚC HẢI PHÒNG NĂM 2015

TRẦN VIỆT PHƯƠNG, NGUYỄN THỊ HOÀNG TRANG, LÊ ĐẮC HIỆP
Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

RÉSUMÉ

Evaluer le resultat de la methode d'IVG medicamenteuse pour les grossesses \leq 7 semaines d'amenorrhees. Sujets et methode: étude descriptive à perspective sur 120 cas d'IVG medicamenteuse à l'Hôpital de Gynécologie-Obstétrique Tâm Phúc-Haiphong pendant un an du 1/2015 au 12/2015. Conclusions: le taux de succes est de 97,5%, de 100% chez les grossesses de 6 à 7 semaines d'amenorrhee et de 95,8% chez celles de 5 semaines

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Thị Hoàng Trang
Email: nhttrang@hpmu.edu.vn
Ngày nhận: 11/4/2017
Ngày phản biện: 29/4/2017
Ngày duyệt bài: 21/5/2017
Ngày xuất bản: 05/6/2017

d'amenorrhees. 92,5% des patientes ont le temps d'avortement d'inférieur de 6 heures apres avoir pris Misoprostol. 95% des patients ont le temps d'hémorragie apres l'avortement de 7 à 14 jours. Conclusions: l'IVG medicamenteuse est consideree comme une methode modern, securitaire, non-invasive et efficace pour des grossesses involontaires. Dans des cas de retentions placentaires apres l'avortement, il vaut mieux d'indiquer d'utiliser des medicaments d'hypertoniques, en evitant de faire curettage de la cavite uterine toute de suite qui peut faire evaluer le risque d'infection.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổ chức Y tế Thế giới xếp Việt Nam là nước có tỷ lệ phá thai cao nhất ở châu Á và là một trong năm quốc gia có tỷ lệ phá thai cao nhất thế giới. Theo báo

cáo của Daniel Goodkind 1994, tỷ lệ nạo phá thai là 2,5 - nghĩa là mỗi người phụ nữ Việt Nam trải qua 2,5 lần trong đời sinh sản của mình. Phá thai là thách thức lớn nhất trong lĩnh vực sức khỏe sinh sản, mặc dù tỷ lệ áp dụng các biện pháp tránh thai ngày càng tăng. Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá về kết quả phác đồ phá thai nội khoa đường uống cho thai đến hết 7 tuần tại bệnh viện Phụ sản Tâm Phúc - Hải Phòng năm 2015.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các phụ nữ mang thai ngoài ý muốn có tuổi thai ≤ 7 tuần tự nguyện đến đình chỉ thai nghén tại BVPS Tâm Phúc Hải Phòng.

* Tiêu chuẩn lựa chọn: Phụ nữ khỏe mạnh, không mắc các bệnh nội khoa mạn tính, sống và làm việc trong nội thành Hải Phòng, có địa chỉ rõ ràng. Tự nguyện tham gia nghiên cứu và đồng ý với bệnh viện khám lại ít nhất một lần sau 10-14 ngày kể từ khi uống viên thuốc đầu tiên Mifepristone. Tuổi thai ≤ 7 tuần. Kết quả siêu âm xác định chắc chắn có thai trong buồng tử cung và tuổi thai tương xứng với số ngày chậm kinh. Nếu dùng thuốc thất bại đồng ý thực hiện thủ thuật hút thai.

* Tiêu chuẩn loại trừ: Đa thai, túi thai nằm lệch ở góc tử cung, thai chết lưu hoặc nghi ngờ ngừng phát triển, rong huyết nghi ngờ chửa ngoài tử cung, đang còn dùng cụ tử cung, đang điều trị thuốc corticoid hoặc thuốc chống rối loạn đông máu, tiền sử dị ứng, tiền sử sảy thai băng huyết.

2. Phương pháp nghiên cứu

lấy tròn số đối tượng nghiên cứu là 120.

3. Xử lý số liệu: phần mềm SPSS 22.0, phương pháp thống kê y học. Tính tỷ lệ %; Kiểm định χ^2 để xác định mức độ khác nhau khi so sánh 2 tỷ lệ; T-test khi so sánh 2 giá trị.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Tỷ lệ thành công của phác đồ phá thai nội khoa

Phác đồ	Số ca	Tỷ lệ phần trăm(%)
Thành công	117	97.5
Thất bại	3	2.5
Tổng	120	100

Bảng 2. Thời gian sảy thai sau khi dùng Misoprostol

Thời gian sảy thai sau khi dùng Misoprostol	Số ca	(%)
≤ 3 giờ	64	54.7
4-6 giờ	45	38.5
≥ 6 giờ	8	6.8
Tổng	117	100

Bảng 3. Liên quan giữa tuổi thai và tỷ lệ thành công của phác đồ

Tuổi thai	Số ca	Tỷ lệ thành công(%)
5 tuần	72	95.8
6 tuần	34	100
7 tuần	14	100
Tổng	120	

Bảng 4. Liên quan giữa thời gian ra máu âm đạo với tuổi thai

Thời gian ra máu âm đạo	5 tuần		6 tuần		7 tuần	
	Số ca	Tỷ lệ (%)	Số ca	Tỷ lệ (%)	Số ca	Tỷ lệ (%)
< 7 ngày(4 ca)	3	4.3	0	0	1	7.7
7-10 ngày(64 ca)	44	62.8	17	50	3	23.1
11-14 ngày(49 ca)	23	32.9	17	50	9	69.2
Tổng	70	100	34	100	13	100

Bảng 5. Các can thiệp tiếp sau sảy thai

Các can thiệp tiếp sau sảy thai	Số ca	%
Nạo hút buồng tử cung	3	100
Dùng thuốc gây sảy	0	0
Tổng	3	100

BÀN LUẬN

Tuổi của những phụ nữ trong nghiên cứu chúng tôi có xu hướng cao hơn so với các nghiên cứu trước đây, tập trung chủ yếu ở 3 nhóm tuổi 20-24, 25-29 và 30-34. Điều này thể hiện tuổi phụ nữ có thai ngoài ý muốn đang ngày càng tăng, có lẽ là do công tác chăm sóc sức khỏe sinh sản và tư vấn tình dục an toàn đã thực sự được quan tâm. Người phụ nữ trẻ đã có nhận thức tốt hơn về các biện pháp tránh thai làm giảm nguy cơ phá thai ngoài ý muốn đồng thời làm giảm các hệ lụy của phá thai ở lứa tuổi này. Phương pháp phá thai nội khoa kết hợp Mifepristone và Misoprostol áp dụng cho tuổi thai đến 7 tuần đã được nghiên cứu và ứng dụng ở nhiều nơi trên thế giới. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra ý nghĩa của việc kết hợp Mifepristone và Misoprostol không chỉ giúp giảm liều của Misoprostol mà còn nâng cao hiệu quả của phác đồ. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Vương cho thấy, tỷ lệ thành công của phác đồ kết hợp hai thuốc là 95%. Kết quả này của trong nghiên cứu của chúng tôi là 97.5%. Nguyên nhân là do Mifepristone bản chất là chất kháng progesteron - là chất quan trọng trong quá trình phát triển của thai. Qua đó, Mifepristone làm biến đổi niêm mạc tử cung, làm thai ko có đủ điều kiện phát triển và gây chết thai. Khi thai chết thì bản thân nó cũng là một yếu tố gây sảy thai. Hơn nữa, Mifepristone còn làm tăng nhạy cảm của cơ tử cung với Misoprostol, làm giảm liều tác dụng của Misoprostol. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Vương dùng 200mg Mifepristone sau 48 giờ uống 400 μ g Misoprostol áp dụng cho tuổi thai đến hết 7 tuần, 47% đối tượng sảy thai sau 4-6 giờ, 39,4% đối tượng sảy thai sau 3 giờ và 13,6% đối tượng sảy thai sau 6 giờ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 54.7% đối tượng sảy thai sau 3 giờ, 38,5% đối tượng sảy thai sau 4-6 giờ và 6.8% đối tượng sảy thai sau 6 giờ. Qua kết quả này, thời gian sảy thai sau khi uống Misoprostol trong nghiên cứu của chúng tôi là tương đối sớm, đa số trước 6 giờ, trong đó phần nhiều trước 3 giờ. Trên cơ sở này, chúng có thể tiên lượng được diễn biến của bệnh nhân, đồng thời tư vấn tốt hơn để họ có sự chuẩn bị về mặt tinh thần cũng như sắp xếp thời gian và công việc. Ra máu âm đạo là dấu hiệu của quá trình sảy thai nhưng cũng là

nguyên nhân gây bất hoàn, lo lắng cho các đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự với nhiều nghiên cứu khác, thời gian ra máu âm đạo thường là 7-10 ngày, chiếm 54,7%. So sánh với phác đồ sử dụng đơn thuần Misoprostol của Nguyễn Thị Vương thời gian ra máu âm đạo thường là 11-14 ngày chiếm 48,2%. Như vậy, việc sử dụng đơn thuần Misoprostol làm kéo dài thời gian ra máu âm đạo. Nguyên nhân là do Misoprostol gây sảy thai khi thai còn sống, tỷ lệ sót rau cao. Việc kết hợp thêm Mifepristone làm thai chết trước khi sảy đồng thời giảm tỷ lệ sót rau. Cả ba trường hợp thất bại trong nghiên cứu của chúng tôi đều phải can thiệp nạo hút buồng tử cung. Nguyên nhân thứ nhất do họ là những trường hợp thai ngưng phát triển hoặc vẫn phát triển. Thứ hai là vô tình họ thuộc nhóm đối tượng gặp phải tác dụng không mong muốn của thuốc là buồn nôn, mệt mỏi.

KẾT LUẬN

- Tỷ lệ thành công là 97,5%, trong đó sảy trọn chiếm tỷ lệ 87,5%, phải dùng thêm thuốc co tử cung chiếm tỷ lệ 10%

- Tuổi thai 6-7 tuần có tỷ lệ thành công 100%
- Tuổi thai 5 tuần có tỷ lệ thành công 95,8%
- 92,5% các đối tượng sảy dưới 6 giờ sau khi dùng thuốc Misoprostol
- 95% các đối tượng có thời gian ra máu âm đạo sau sảy là 7-14 ngày

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Hồng Minh (2004). "So sánh phác đồ đơn liều Misoprostol và phối hợp Misoprostol - Mifepristone trong phá thai nội khoa cho thai dưới hoặc bằng 7 tuần". Luận văn bác sĩ chuyên khoa II, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Phá thai đến hết 7 tuần bằng thuốc, Hướng dẫn chuẩn quốc gia về sức khỏe sinh sản 2003: 189-190.
3. Bydeman C, danielsson K.G (2002). "Option for early the rapactic abortion", *Drug* 2002: 2459-2470.
4. Dahiya K et al (2012). "Efficacy and safety of Mifepristone and buccal Misoprostol versus buccal Misoprostol alone for medical abortion". *Arch Gynecol Obstet*.

MỤC LỤC (SỐ 1046)

CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

1	VŨ SỸ KHANG, NGÔ QUANG DƯƠNG	⇒ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ LIỀU TÁN CÔNG HỢI CHỨNG THẬN HƯ TIỀN PHÁT	5
2	NGUYỄN LÂM HOA, NGÔ QUANG DƯƠNG, LÊ THỊ HUYỀN SÂM	⇒ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ THỰC QUẢN BẰNG HÓA CHẤT VÀ TIA XẠ PHỐI HỢP TẠI TRUNG TÂM UNG BƯỚU HẢI PHÒNG	9
3	VŨ VĂN QUANG, ĐỖ THỊ QUỲNH MAI, TRẦN THỊ HẢI YẾN	⇒ LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA 6 TRẺ NHỎ BỊ VIÊM NÃO LIÊN QUAN TỚI VI RÚT ĐƯỜNG RUỘT TẠI BỆNH VIỆN TRẺ EM HẢI PHÒNG 2016	11
4	PHẠM VĂN NHIÊN, PHẠM THANH HẢI	⇒ KẾT QUẢ CẮT POLIP ĐẠI TRANG QUA NỘI SƠI TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT TIỆP HẢI PHÒNG	13
5	NGUYỄN NGỌC ANH, VŨ MẠNH TÂN, ĐỖ THỊ THANH LOAN	⇒ NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG RỐI LOẠN GLUCOSE MÁU Ở BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HẢI PHÒNG	16
6	NGUYỄN THỊ PHƯƠNG ANH, LÊ THỊ THÚY LY, ĐẶNG TUẤN ANH	⇒ NGHIÊN CỨU HÌNH THÁI MÓ LỢI CỦA SINH VIÊN 18 TUỔI Ở TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG	19
7	VŨ VĂN TÂM, ĐỖ QUANG ANH	⇒ NGHIÊN CỨU VỀ ĐIỀU TRỊ CHỮA NGOÀI TỬ CUNG TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG NĂM 2005 VÀ NĂM 2010	21
8	NGUYỄN THẾ MÂY, ĐOÀN QUỐC HƯNG	⇒ BẢO CÁO TRƯỜNG HỢP PHÌNH ĐỘNG MẠCH CHỦ BỤNG VỠ Ở NGƯỜI CAO TUỔI PHẪU THUẬT THÀNH CÔNG	24
9	PHẠM VĂN THƯỜNG, PHAN HỮU HUỖNH	⇒ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT BỆNH LÝ TỬ THỪA ĐẠI TRĂNG TẠI BỆNH VIỆN VIỆT TIỆP HẢI PHÒNG	26
10	VŨ VĂN TÂM	⇒ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ Ở BỆNH NHÂN CÓ HỘI CHỨNG BUÔNG TRỪNG ĐA NANG TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG	29
11	PHẠM CHÍNH NGHĨA, VŨ THỊ BÍCH HỒNG	⇒ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ Ở BỆNH NHÂN CAO TUỔI BỊ NHỒI MÁU NÃO TẠI KHOA NỘI 4 BỆNH VIỆN VIỆT TIỆP HẢI PHÒNG	33
12	NGUYỄN ĐỨC TIẾN	⇒ NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VẾT THƯƠNG BÀN TAY TẠI BỆNH VIỆN VIỆT TIỆP HẢI PHÒNG TỪ 1/2015 ĐẾN 12/2016	35
13	NGUYỄN HUY ĐIỆN, NGÔ QUANG DƯƠNG	⇒ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG LAO XƯƠNG KHỚP TRONG 5 NĂM TỪ 2012 - 2016 TẠI BỆNH VIỆN LAO VÀ BỆNH PHỔI HẢI PHÒNG	37
14	NGÔ THỊ UYÊN, NGUYỄN VĂN HOÀNG	⇒ MỘT SỐ KẾT QUẢ SIÊU ÂM VÀ TÌNH TRẠNG SƠ SINH SAU ĐẸ THEO MỨC ĐỘ CHẠM TĂNG TRƯỞNG TRONG TỬ CUNG TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG 6 THÁNG ĐẦU NĂM 2016	39
15	PHẠM VĂN LIỆU, PHẠM HOÀNG TUẤN	⇒ HIỆU QUẢ CỦA DIODE LASER TRONG PHẪU THUẬT PHANH MÔI TRÊN BẤT THƯỜNG Ở TRẺ EM	41
16	LÊ VĂN THIẾU, PHẠM VĂN NHIÊN, BÙI HỒNG NHUNG	⇒ NHẬN XÉT SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ PROCALCITONIN TRƯỚC VÀ SAU ĐIỀU TRỊ ÁP XE GAN DO VI KHUẨN TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT TIỆP	44
17	PHẠM THỊ HẠNH, NGUYỄN NGỌC SÁNG, THÁI LAN ANH, PHẠM VĂN HÂN	⇒ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN THỰC HÀNH LÂM SÀNG CỦA SINH VIÊN ĐA KHOA CHÍNH QUY TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG	48
18	NGUYỄN VĂN DƯƠNG	⇒ NGHIÊN CỨU XỬ LÝ TOLUEN BẰNG H ₂ O ₂ DƯỚI TÁC DỤNG HOẠT HOÁ CỦA PHỨC Co(II) - AXIT XITRIC	52

19	TRẦN QUANG CẢNH, NGUYỄN VIỆT HỒNG	⇒ XÁC ĐỊNH TỶ LỆ VÀ MỨC ĐỘ NHAY CẢM VỚI KHÁNG SINH CỦA <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> , <i>HAEMOPHILUS INFLUENZAE</i> VÀ <i>MORAXELLA CATARRHALIS</i> PHÂN LẬP ĐƯỢC TỪ DỊCH TỶ HẬU CỦA BỆNH NHI MẮC NHIỄM TRÙNG HỒ HẤP CẤP TẠI BỆNH VIỆN NHI HẢI DƯƠNG, TỪ 04/2013 ĐẾN 04/2014	55
20	ĐẶNG VĂN CHỨC, NGÔ QUANG DƯƠNG	⇒ TỶ LỆ BỆNH NHÂN SUY DINH DƯỠNG NHE CẢN TẠI THÀNH PHỐ HÀ LONG TỈNH QUẢNG NINH NĂM 2015	59
21	NGUYỄN THỊ ANH HƯƠNG, THÁI LAN ANH, NGUYỄN VĂN KHÁI	⇒ THAY ĐỔI KIẾN THỨC, THỰC HÀNH CỦA BỐ MẸ TRẺ MẮC HEN TỪ 6 ĐẾN 15 TUỔI SAU 6 THÁNG CAN THIỆP BẰNG PHƯƠNG PHÁP GIÁO DỤC SỨC KHỎE TẠI ĐẢO CÁT HẢI, HẢI PHÒNG	62
22	ĐINH THỊ THANH MAI, PHẠM MINH KHUÊ, NGUYỄN THỊ BÍCH HƯƠNG	⇒ THỰC TRẠNG CHẤT LƯỢNG NƯỚC SAU KHI XỬ LÝ THEO TIÊU CHÍ HOÁ HỌC CỦA CÁC NHÀ MÁY NƯỚC THUỘC CÔNG TY CỔ PHẦN NƯỚC SẠCH QUẢNG NINH, NĂM 2014- 2015	66
23	VŨ VĂN QUANG, MARRY E. SCHWARTZ	⇒ NHẬN MỘT TRƯỜNG HỢP TRẺ GÀI BỊ BỆNH DÂY MÔNG BẨM SINH (<i>PACHYONYCHIA CONGENITA</i>) ĐƯỢC PHÁT HIỆN TẠI KHOA NHI, BỆNH VIỆN QUỐC TẾ GREEN HẢI PHÒNG	70
24	VŨ VĂN TÂM, ĐỖ QUANG ANH	⇒ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA CHỮA NGOÀI TỬ CUNG Ở BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG TRONG NĂM 2005 VÀ NĂM 2010	73
25	NGUYỄN THẾ MÂY, NGUYỄN CÔNG HUY, ĐOÀN QUỐC HƯNG	⇒ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU PHẪU THUẬT LÔNG NGỤC ÍT XÂM LẤN CÁT THỦY PHÔI CÓ NỘI SOI HỖ TRỢ TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI	76
26	TRẦN QUANG CẢNH, VŨ CÔNG DANH	⇒ NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA RỐI LOẠN LIPID MÁU, TĂNG HUYẾT ÁP VÀ BIẾN CHỨNG CỦA ĐÀI THÁO ĐƯỜNG Ở BỆNH NHÂN ĐÀI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 CÓ TĂNG HUYẾT ÁP TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC KỸ THUẬT Y TẾ HẢI DƯƠNG TỪ THÁNG 05/2015-04/2016	78
27	ĐẶNG VĂN CHỨC, LÊ THU HẰNG, ĐỒNG THỊ PHƯƠNG THÚY, NGUYỄN THANH XUÂN	⇒ CƠ CẤU BỆNH TẬT Ở TRẺ SƠ SINH SỚM TẠI BỆNH VIỆN TRẺ EM HẢI PHÒNG 1-9/2016	81
28	NGUYỄN THỊ ANH HƯƠNG, THÁI LAN ANH, NGUYỄN VĂN KHÁI	⇒ HIỆU QUẢ CỦA SERETIDE XỊT LIỀU DỰ PHÒNG TRONG KIỂM SOÁT HEN Ở TRẺ EM MẮC HEN PHẪU QUẢN 6-15 TUỔI TẠI ĐẢO CÁT HẢI, HẢI PHÒNG	84
29	ĐINH THỊ THANH MAI	⇒ THỰC TRẠNG KIẾN THỨC CHĂM SÓC SỨC KHỎE TRẺ EM TẠI CỘNG ĐỒNG CỦA CÁN BỘ Y TẾ TỈNH LÂM ĐỒNG, NĂM 2014	88
30	ĐINH THỊ THANH MAI, PHẠM MINH KHUÊ NGUYỄN THỊ BÍCH HƯƠNG	⇒ THỰC TRẠNG CHẤT LƯỢNG NƯỚC NGUỒN THEO TIÊU CHÍ HÓA HỌC CỦA CÁC NHÀ MÁY NƯỚC THUỘC CÔNG TY CỔ PHẦN NƯỚC SẠCH TỈNH QUẢNG NINH, NĂM 2014-2015	93
31	VŨ VĂN THÀNH, TRẦN QUANG CẢNH, VŨ THỊ LÀ	⇒ NGHIÊN CỨU PHÁT TRIỂN BỘ CÔNG CỤ ĐÁNH GIÁ HỌC PHẦN TẠI TRƯỜNG ĐẠI HỌC ĐIỀU DƯỠNG NAM ĐỊNH	96
32	VŨ VĂN TÂM, ĐỖ QUANG ANH	⇒ NGHIÊN CỨU VỀ CHẨN ĐOÁN CHỮA NGOÀI TỬ CUNG TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG TRONG NĂM 2005 VÀ 2010	101
33	NGUYỄN THỊ THANH HÒA, LÊ NGỌC SƠN	⇒ ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ ĐAU VAI GÁY DO THOÁI HÓA CỘT SỐNG CỔ BẰNG PHƯƠNG PHÁP CÂY CHỈ CATGUT VÀO HUYẾT	104
34	TRỊNH THỊ THANH THUY, KHÔNG HỮU CƯƠNG, NGUYỄN NGỌC SÁNG	⇒ THỰC TRẠNG SUY DINH DƯỠNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TỚI SUY DINH DƯỠNG THỂ THẤP CÒI Ở TRẺ EM DƯỚI 5 TUỔI TẠI HUYỆN VĨNH BẢO, HẢI PHÒNG	106

35	NGUYỄN ĐỨC TIẾN	⇒ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ TẠO HÌNH KHUYẾT PHẦN MỀM BÚP NGÓN TAY BẰNG VẬT ATASOY TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT TIẾP HẢI PHÒNG TỪ 1/2014 ĐẾN 12/2016	110
36	NGUYỄN HUY ĐIỆN, NGÔ QUANG DƯƠNG	⇒ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG LAO PHỔI MỚI AFB (+) Ở TRẺ EM TẠI HẢI PHÒNG TRONG 5 NĂM 2012 - 2016	113
37	BUI HỒNG NHUNG, LÊ VĂN THIỆU	⇒ NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG ÁP XE GAN DO VI KHUẨN TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT TIẾP	116
38	ĐẶNG VĂN CHỨC, NGÔ QUANG DƯƠNG	⇒ KIẾN THỨC, THỰC HÀNH CỦA MẸ VỀ NHIỄM KHUẨN HÔ HẤP Ở TRẺ DƯỚI 5 TUỔI BỆNH VIỆN NHI HẢI DƯƠNG NĂM 2015	120
39	NGUYỄN THỊ ANH HƯƠNG, THÁI LAN ANH, NGUYỄN VĂN KHÁI	⇒ KIẾN THỨC, THỰC HÀNH VỀ BỆNH HEN PHÈ QUẢN CỦA CHA MẸ TRẺ MẮC HEN TUỔI 6-15 TẠI ĐẢO CÁT HẢI, HẢI PHÒNG	124
40	ĐINH THỊ THANH MAI	⇒ THỰC TRẠNG KIẾN THỨC CHĂM SÓC PHỤ NỮ CÓ THAI CỦA CÁN BỘ Y TẾ TỈNH LÂM ĐỒNG, NĂM 2014	128
41	VŨ VĂN THÀNH, TRẦN QUANG CẢNH, VŨ THỊ LÃ	⇒ SỰ HẢI LÒNG CỦA SINH VIÊN VỀ MỘT SỐ ĐIỀU KIỆN ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG ĐÀO TẠO TẠI TRƯỜNG ĐẠI HỌC ĐIỀU DƯỠNG NAM ĐỊNH	133
42	PHẠM THỊ VĂN ANH, TRẦN THỊ THOẢ	⇒ CĂN NGUYÊN VÀ MỨC ĐỘ NHAY CẢM VỚI KHÁNG SINH CỦA CÁC VI KHUẨN PHÂN LẬP ĐƯỢC TỪ DỊCH NÃO TỦY TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT TIẾP HẢI PHÒNG TỪ 01/2010-10/2016	137
43	VŨ VĂN TÂM, LƯU VŨ DŨNG	⇒ TỶ LỆ ĐÁI THẢO ĐƯỜNG THAI KỲ Ở PHỤ NỮ CÓ YẾU TỐ NGUY CAO VÀ MỨC ĐỘ ẢNH HƯỞNG TỚI THAI PHỤ, THAI NHI Ở BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG	139
44	NGUYỄN THẾ MÂY, NGUYỄN CÔNG HUY, ĐOÀN QUỐC HƯNG	⇒ BẢO CẢO CẢ LÂM SÀNG ĐẶT STENT GRAFT ĐIỀU TRỊ PHÌNH ĐỘNG MẠCH CHỦ BỤNG TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT TIẾP	143
45	NGÔ THỊ UYÊN	⇒ BIỂU ĐỘ BÁCH PHÂN VỊ CHIỀU DÀI, VÒNG ĐẦU CỦA TRẺ SƠ SINH NGƯỜI VIỆT NAM TỪ 28-42 TUẦN	146
46	PHẠM HOÀNG TUẤN, PHẠM VĂN LIỆU	⇒ ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ PHƯƠNG PHÁP CẮT LỢI PHỈ ĐẠI BÀNG LASER DIOD	148
47	TRƯƠNG THÀNH KIẾN, NGÔ QUANG DƯƠNG	⇒ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TÁN CÔNG Ở BỆNH NHÂN LAO PHỔI MỚI AFB(+) BẰNG PHÁC ĐÓ 2RHZE/4RHE TẠI HẢI PHÒNG NĂM 2015	152
48	NGUYỄN NGỌC SÁNG, TRẦN ĐỨC TÂM	⇒ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ 70 TRƯỜNG HỢP VIÊM THẬN BÉ THẬN CẤP Ở TRẺ EM	157
49	NGUYỄN VĂN DƯƠNG	⇒ XÁC ĐỊNH VI LƯỢNG SẮT TRONG THUỐC FERROVIT BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐỘNG HỌC XÚC TÁC	160
50	HOÀNG VĂN PHỒNG, NGÔ QUANG DƯƠNG	⇒ ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ BỘ XÉT NGHIỆM ĐỒNG MÀU CƠ BẢN TRƯỚC PHẪU THUẬT TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT TIẾP HẢI PHÒNG NĂM 2015	162
51	ĐẶNG VĂN CHỨC, NGÔ QUANG DƯƠNG	⇒ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN SUY DINH DƯỠNG THẤP CỎI Ở TRẺ EM DƯỚI 5 TUỔI HUYỆN KIM ĐỘNG TỈNH HƯNG YÊN NĂM 2015	167
52	NGUYỄN VĂN KHÁI, THÁI LAN ANH	⇒ KIẾN THỨC, THỰC HÀNH CỦA BÀ MẸ VỀ BỆNH NHIỄM KHUẨN HÔ HẤP CẤP Ở TRẺ DƯỚI 5 TUỔI TẠI HUYỆN KIẾN THUY, HẢI PHÒNG	171
53	ĐINH THỊ THANH MAI	⇒ THỰC TRẠNG KIẾN THỨC CHĂM SÓC TRẺ SƠ SINH CỦA CÁN BỘ Y TẾ TỈNH LÂM ĐỒNG, NĂM 2014	175
54	ĐINH THỊ THANH MAI	⇒ THỰC TRẠNG KIẾN THỨC, THỰC HÀNH CHĂM SÓC SỨC KHỎE BÀ MẸ TRẺ EM CỦA CÁN BỘ Y TẾ TỈNH LÂM ĐỒNG, NĂM 2014	179
55	ĐINH THỊ THANH MAI, NGUYỄN VĂN KHÁI, VŨ THỊ THANH HOA	⇒ THỰC TRẠNG THÁI ĐỘ - THỰC HÀNH VỀ GIAO TIẾP VỚI NGƯỜI BỆNH CỦA SINH VIÊN ĐIỀU DƯỠNG TRƯỜNG CAO ĐẲNG Y TẾ HẢI PHÒNG, NĂM 2016	183

56	TRẦN QUANG CẢNH, HOÀNG THỊ THU HUYỀN	⇒ KHẢO SÁT ĐỘ CỨNG TRONG NƯỚC AN UÔNG, NƯỚC SINH HOẠT TẠI MỘT SỐ ĐỊA ĐIỂM TRÊN ĐỊA BÀN TỈNH HẢI DƯƠNG	187
57	VŨ VĂN TẮM	⇒ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ FORCEPS TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG TRONG 2 NĂM 2009 – 2010	190
58	NGUYỄN THẾ MÂY, NGUYỄN CÔNG HUY, ĐOÀN QUỐC HƯNG	⇒ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ SUY TÍNH MẠCH NÔNG MẠN TÍNH CHI DƯỚI BẢNG NĂNG LƯỢNG SÓNG CỎ TẦN SỐ RADIO	193
59	VŨ MẠNH TẤN	⇒ KẾT QUẢ CAN THIỆP NHÁNH ĐỘNG MẠCH VÀNH THỦ PHẠM Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT TIẾP NĂM 2016	195
60	LÊ VĂN THIẾU, ĐỖ THỊ HIỀN	⇒ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, HÌNH ẢNH NỘI SOI POLYP ĐẠI TRỰC TRẰNG TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT TIẾP	199
61	PHẠM THỊ HẠNH, NGUYỄN NGỌC SÁNG, PHẠM VĂN HÂN	⇒ THỰC TRẠNG HỌC TẬP VÀ LƯỢNG GIÁ LÂM SÀNG CỦA SINH VIÊN ĐA KHOA CHÍNH QUY ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG	202
62	NGUYỄN VĂN DƯƠNG	⇒ XÁC ĐỊNH VỊ LƯỢNG COBAN TRONG VITAMIN B12 BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐỘNG HỌC XÚC TÁC	206
63	NGUYỄN VĂN MÙI, NGÔ QUANG DƯƠNG, ĐÀO THU HỒNG, PHẠM THỊ THU	⇒ NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH SIÊU ÂM BỤNG TỔNG QUÁT CỦA CÔNG NHÂN NHÀ MÁY CHINFON HẢI PHÒNG NĂM 2015	208
64	NGUYỄN THỊ CHÂM, LƯƠNG THANH NHẬN, NGUYỄN THỊ THU HUYỀN, TRẦN VĂN TRỌNG	⇒ ỨNG DỤNG PHẦN MỀM NETOP SCHOOL TRONG DAY THỰC HÀNH TẠI BỘ MÔN TIN HỌC, TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG	211
65	NGUYỄN VĂN HÙNG, ĐỖ THỊ BÍCH DIỆP, BÙI THỊ ÁNH TUYẾT, VŨ THỊ MAI LOAN	⇒ NGHIÊN CỨU THỰC TRẠNG VÀ ĐỀ XUẤT MÔ HÌNH DƯỢC LÂM SÀNG TẠI BỆNH VIỆN TRẺ EM HẢI PHÒNG	213
66	THÁI LAN ANH, NGUYỄN VĂN KHẢI, CAO THỊ THU HƯƠNG	⇒ THỰC TRẠNG KIẾN THỨC, THỰC HÀNH CỦA NGƯỜI PHỤC VỤ TẠI CÁC NHÀ HÀNG ĂN UÔNG TẠI HUYỆN KIẾN THUY, HẢI PHÒNG	216
67	NGUYỄN VĂN KHẢI, THÁI LAN ANH	⇒ THỰC TRẠNG SUY DINH DƯỠNG Ở TRẺ EM DƯỚI 5 TUỔI TẠI HUYỆN KIẾN THUY, HẢI PHÒNG NĂM 2016	219
68	ĐINH THỊ THANH MAI, PHẠM VĂN HƯNG	⇒ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN SỰ HẢI LÔNG CỦA NGƯỜI BỆNH TẠI KHOA KHÁM BỆNH, BỆNH VIỆN ĐA KHOA HUYỆN NAM SÁCH TỈNH HẢI DƯƠNG, NĂM 2016	222
69	NGUYỄN VĂN KHẢI, BÙI LÊ TUẤN	⇒ TỶ LỆ HÚT THUỐC LÁ TẠI THỊ TRẤN MINH ĐỨC, THỦY NGUYÊN, HẢI PHÒNG NĂM 2016	225
70	VŨ VĂN TẮM, PHẠM THỊ THU THỦY	⇒ KẾT QUẢ VÀ TAI BIẾN CỦA CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÁ THAI Ở ĐỐI TƯỢNG VỊ THÀNH NIÊN TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG VÀ BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TÂM PHÚC TRONG 3 NĂM TỪ 2014 ĐẾN 2016	228
71	PHẠM VĂN TRUNG, NGUYỄN ĐỨC THÀNH, NGUYỄN ĐỨC TIẾN	⇒ NHẬN XÉT KẾT QUẢ SỬ DỤNG VẬT NHÁNH XUYỀN ĐỘNG MẠCH MÔNG TRÊN CHE PHỦ LOÉT TỶ ĐỀ VÙNG CÚNG CỤT TẠI BỆNH VIỆN VIỆT TIẾP HẢI PHÒNG	233
72	NGUYỄN THỊ THANH HOA, NGUYỄN THỊ THỦY DUNG	⇒ ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA MÁY TRUNG TẦN TRONG ĐIỀU TRỊ ĐAU DÂY THẦN KINH HỒNG TO TẠI BỆNH VIỆN Y HỌC CỔ TRUYỀN HẢI PHÒNG	236
73	CAO MINH TIẾP, TRẦN THỊ LIÊN, PHẠM XUÂN HÙNG	⇒ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT NỘI SOI 62 TRƯỜNG HỢP VIÊM PHỨC MẠC RUỘT THỪA TẠI BỆNH VIỆN VIỆT TIẾP HẢI PHÒNG	238
74	ĐÀO VĂN TÙNG, ĐẶNG ĐỨC NHƯ	⇒ NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ HOCMON STEROID Ở NGƯỜI MẸ CHO CON BÚ TẠI KHU VỰC PHƠI NHIỄM DIOXIN	241
75	PHẠM VĂN TUY, VŨ SỸ KHÁNG, NGÔ QUANG DƯƠNG, PHẠM TUẤN VIỆT	⇒ TỶ LỆ NHIỄM HELICOBATER PYLORY TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN TÍNH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI LÂM SÀNG, HÌNH ẢNH NỘI SOI VÀ MÔ BỆNH HỌC TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HẢI PHÒNG	243

76	ĐẶNG VĂN CHỨC, NGÔ QUANG DƯƠNG	⇒ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN SUY DINH DƯỠNG NHẸ CÂN Ở TRẺ DƯỚI 5 TUỔI TẠI THÀNH PHỐ HẠ LONG TỈNH QUẢNG NINH NĂM 2015	246
77	VŨ VĂN QUANG, ĐỖ THỊ PHƯƠNG LAN, PHẠM THỊ NGỌC	⇒ KIẾN THỨC, THÁI ĐỘ, THỰC HÀNH CỦA NHỮNG BÀ MẸ CÓ CON BỊ TIÊU CHẢY CẤP ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN TRẺ EM HẢI PHÒNG NĂM 2016	249
78	NGUYỄN THỊ THU HIỀN, PHẠM MINH KHUÊ, VŨ THANH HUYỀN	⇒ CƠ CẤU BỆNH TẬT TRÊN BỆNH NHÂN NHẬP VIỆN TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA QUẢNG YÊN – QUẢNG NINH NĂM 2015	253
79	NGUYỄN VĂN KHÁI, THÁI LAN ANH	⇒ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN SUY DINH DƯỠNG THẤP CÔI Ở TRẺ EM DƯỚI 5 TUỔI TẠI HUYỆN KIÊN THỤY, HẢI PHÒNG	254
80	ĐINH THỊ THANH MAI, NGUYỄN THỊ THANH	⇒ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN TẬT KHÚC XA CỦA HỌC SINH TRUNG HỌC CƠ SỞ QUẬN HỒNG BÀNG THÀNH PHỐ HẢI PHÒNG	258
81	ĐINH THỊ THANH MAI	⇒ THỰC TRẠNG THỰC HÀNH CHĂM SÓC SỨC KHỎE SINH SẢN PHỤ NỮ CÓ THAI TẠI TỈNH LÂM ĐỒNG, NĂM 2014	261
82	TRẦN THỊ BÍCH HỒI, PHẠM VĂN HÂN	⇒ KHẢO SÁT KIẾN THỨC CỦA NGƯỜI DÂN HUYỆN TIỀN LĂNG TRONG PHÒNG CHỐNG UNG THƯ PHỔI	265
83	NGUYỄN THỊ LIÊN, ĐÀO MINH CHÂU	⇒ KHẢO SÁT CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN VÀ KIẾN THỨC, THÁI ĐỘ CỦA BỆNH NHÂN VỀ BỆNH VIÊM DA CƠ ĐỊA TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HẢI PHÒNG	267
84	ĐỖ MẠNH HÙNG, TRẦN QUANG CẢNH	⇒ THỰC TRẠNG NHIỄM VI SINH ĐỐI VỚI NƯỚC UỐNG ĐỒNG BÌNH TRÊN ĐỊA BÀN TỈNH HƯNG YÊN NĂM 2016	269
85	VŨ VĂN TÂM, PHẠM THỊ THU THỦY	⇒ ĐẶC ĐIỂM VỀ TUỔI THAI VÀ CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÁ THAI THỰC HIỆN Ở ĐỐI TƯỢNG VỊ THÁNH NIÊN TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG VÀ BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TÂM PHÚC TRONG 3 NĂM TỪ 2014 ĐẾN 2016	273
86	NGUYỄN THẾ MÂY, NGUYỄN CÔNG HUY, ĐOÀN QUỐC HƯNG	⇒ CẬP NHẬT CÁC CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ NGOẠI KHOA ĐIỀU TRỊ SUY TÍNH MẠCH NÔNG MẠN TÍNH CHI DƯỚI	278
87	NGUYỄN HUY ĐIỆN, PHẠM THU XANH	⇒ NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG LAO PHỔI TRẺ EM	281
88	ĐỖ QUANG TÙNG, VŨ MẠNH TÂN	⇒ KẾT QUẢ CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH ĐA DÂY ĐÔNG MẠCH VÀNH Ở BỆNH NHÂN BỆNH MẠCH VÀNH MẠN TÍNH TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT TIỆP TRONG 3 NĂM (2012 - 2014)	284
89	NGÔ THỊ UYÊN	⇒ BIỂU ĐỘ BÁCH PHÂN VỊ VẾ CÂN NẶNG TRẺ SƠ SINH NGƯỜI VIỆT NAM TỪ 28-42 TUẦN	286
90	PHẠM HOÀNG TUẤN, PHẠM VĂN LIỆU	⇒ NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ GÂY GÓC HÀM XƯƠNG HÀM DƯỚI BÀNG NẸP VÍT TẠI BỆNH VIỆN RĂNG HÀM MẶT TRUNG ƯƠNG - HÀ NỘI, 2015	289
91	TRƯƠNG THÀNH KIẾN, NGÔ QUANG DƯƠNG, TRẦN QUANG PHỤC	⇒ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG LAO PHỔI MỚI VÀ KẾT QUẢ PHÁT HIỆN VI KHUẨN LAO BẰNG CÁC XÉT NGHIỆM VI SINH TẠI HẢI PHÒNG 2016	293
92	PHẠM XUÂN HÙNG	⇒ ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG KHỐNG MÔNG MUỐN CỦA LEVOBUPIVACAİN VỚI CÁC NỒNG ĐỘ KHÁC NHAU KẾT HỢP VỚI FENTANYL TRONG GÂY TÊ NGOÀI MÀNG CỨNG ĐỂ GIẢM ĐAU SAU PHẪU THUẬT KHỚP HÁNG TẠI HẢI PHÒNG	298
93	LÊ VĂN THIỀU, LÊ ĐĂNG VĂN	⇒ NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CHẢY MÁU TIÊU HÓA CAO DO GIẢN VỠ TÍNH MẠCH THỰC QUẢN DO XƠ GAN TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT TIỆP	303
94	ĐẶNG VĂN CHỨC, NGÔ QUANG DƯƠNG	⇒ TỶ LỆ SUY DINH DƯỠNG THẤP CÔI Ở TRẺ EM DƯỚI 5 TUỔI HUYỆN KIM ĐỒNG TỈNH HƯNG YÊN NĂM 2015	307
95	NGUYỄN VĂN GIANG, ĐOÀN VĂN THÀNH	⇒ NGHIÊN CỨU SỰ HẢI LÔNG CỦA SINH VIÊN NỘI TRƯ TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG NĂM HỌC 2015-2016	310

96	NGUYỄN ĐỨC THỌ, PHẠM MINH KHUẾ, TRẦN QUANG PHỤC	⇒ NGHIÊN CỨU KIẾN THỨC, THÁI ĐỘ, THỰC HÀNH CỦA BỆNH NHÂN MẮC BỆNH PHỔI TÁC NGHỀN MẠN TÍNH TẠI HAI XÃ, HẢI PHÒNG	314
97	NGUYỄN VĂN TỶ, DƯƠNG THỊ HƯƠNG	⇒ THỰC TRẠNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TỚI QUẢN LÝ BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 TẠI TUYÊN XÃ, HÀ NỘI, NĂM 2015	317
98	THAI LAN ANH, NGUYỄN VĂN KHÁI, CAO THỊ THU HƯƠNG	⇒ THỰC TRẠNG KIẾN THỨC, THỰC HÀNH CỦA NGƯỜI PHỤC VỤ TẠI CÁC NHÀ HÀNG ĂN UỐNG TẠI HUYỆN KIẾN THUY, HẢI PHÒNG	319
99	ĐINH THỊ THANH MAI	⇒ THỰC TRẠNG THỰC HÀNH CHĂM SÓC SỨC KHỎE SINH SẢN BÀ MẸ TRÉ EM TẠI TỈNH LÂM ĐỒNG, NĂM 2014	323
100	ĐINH THỊ THANH MAI, NGUYỄN THỊ THANH	⇒ THỰC TRẠNG CÔNG TÁC CHĂM SÓC TẬT KHỨC XÀ CỦA HỌC SINH TRUNG HỌC CƠ SỞ QUẬN HỒNG BÀNG THÀNH PHỐ HẢI PHÒNG, NĂM 2014	327
101	ĐINH THỊ THANH MAI	⇒ THỰC TRẠNG TRANG THIẾT BỊ Y TẾ VỆ CHĂM SÓC SỨC KHỎE SINH SẢN TẠI TRẠM Y TẾ XÃ TỈNH LÂM ĐỒNG	331
102	PHẠM THỊ THỤ, TRƯƠNG TUYẾT MAI	⇒ THỰC TRẠNG NHIỄM KHUẨN HỒ HẤP CẤP TÍNH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở TRÉ TỪ 3-5 TUỔI TẠI 2 XÃ HUYỆN TIÊN DƯ, TỈNH BẮC NINH	335
103	ĐỖ MẠNH HUNG, TRẦN QUANG CẢNH	⇒ ĐÁNH GIÁ CÔNG TÁC BẢO ĐẢM AN TOÀN THỰC PHẨM TẠI CÁC HỘI NGHỊ, SỰ KIỆN LỚN CỦA TỈNH HƯNG YÊN NĂM 2015 VÀ ĐỀ XUẤT CÁC GIẢI PHÁP QUẢN LÝ	338
104	VŨ VĂN TÂM, ĐẶNG THỊ THU HÀ, PHAN THỊ THANH LAN	⇒ NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ PHƯƠNG PHÁP TITON CHO - NHẬN NHỎN TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG	341
105	NGUYỄN THỊ THỦ HIẾN, NGUYỄN THỊ THỦY	⇒ TÁC DỤNG GIẢM ĐAU VÀ CẢI THIỆN CHỨC NĂNG SINH HOẠT HÀNG NGÀY TRONG ĐIỀU TRỊ ĐAU THẦN KINH HỖNG TỌ CỦA LIỆU PHÁP KINH CẦN	346
106	TRỊNH HỒNG NHUNG, VŨ MẠNH TÂN	⇒ BỆNH PHỔI BIỆT LẬP: NHẬN 8 TRƯỜNG HỢP PHÁT HIỆN TẠI KHOA NỘI 2 BỆNH VIỆN VIỆT TIỆP NĂM 2013-2015	348
107	NGUYỄN BÙI BÌNH, NGUYỄN VĂN KHÁI	⇒ THỰC TRẠNG NHIỄM KHUẨN HỒ HẤP CẤP VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở TRÉ DƯỚI 5 TUỔI TẠI HUYỆN KIẾN THUY, HẢI PHÒNG	349
108	NGUYỄN THỊ NGỌC THỦY, NGUYỄN NGỌC SÁNG, PHẠM THỊ NGỌC	⇒ MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ LÂM SÀNG NHÓM TRÉ BẠI NÃO LIÊN QUAN TỚI THIẾU OXY NÃO	353
109	PHẦN THỊ THANH GIANG, PHẠM VĂN LIỆU TRẦN PHƯƠNG LINH, NGUYỄN TIẾN ĐỨC	⇒ THỰC TRẠNG BỆNH SẪU RĂNG, VIÊM LỢI CỦA NHÂN VIÊN BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG NĂM 2015	355
110	TRẦN VIỆT PHƯƠNG, NGUYỄN THỊ HOÀNG TRANG, LÊ ĐẮC HIỆP	⇒ NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG PHÁ THAI NỘI KHOA ĐƯỜNG UỐNG CHO THAI KHÔNG MONG MUỐN DƯỚI 7 TUẦN TẠI KHOA SẢN BỆNH VIỆN TÂM PHÚC HẢI PHÒNG NĂM 2015	357
111	ĐÀO THỊ HẢI YẾN, NGUYỄN THỊ MAI PHƯƠNG	⇒ NGHIÊN CỨU SO SÁNH TRỌNG LƯỢNG TRÉ SƠ SINH ĐỦ THÁNG KHI SINH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TRONG HAI GIAI ĐOẠN 2005 VÀ 2015	359
112	NGUYỄN VĂN HỢI, PHẠM THỊ NHUNG	⇒ THỰC TRẠNG BỆNH SẪU RĂNG VÀ BỆNH QUANH RĂNG CỦA CÔNG NHÂN NHÀ MÁY XI MĂNG HP2 HẢI PHÒNG, NĂM 2015 VÀ NHU CẦU ĐIỀU TRỊ	362
113	ĐỖ THỊ THANH LOAN, VŨ MẠNH TÂN, NGUYỄN NGỌC ÁNH	⇒ NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG Ở BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP TẠI KHOA TIM MẠCH BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT TIỆP HẢI PHÒNG	364
114	PHẠM THỊ HỒNG THỦY, ĐOÀN TRUNG HIẾU, PHẠM VĂN LIỆU, NGUYỄN THỊ PHƯƠNG ANH, LÊ THỊ THỦY LY	⇒ NHẬN XÉT MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA NỤ CƯỜI Ở NHÓM SINH VIÊN RĂNG HÀM MẶT TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG NĂM 2016	366

115	PHẠM VĂN LIÊU, PHẠM HOÀNG TUẤN, PHAN THỊ THANH GIANG	⇒ NĂN CHÍNH RẰNG, SỰ PHỐI HỢP CHÍNH HÌNH VỚI PHẪU THUẬT, NGHIÊN CỨU TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HẢI PHÒNG, 2016	368
116	VŨ THÁNH ĐÔNG, PHẠM TUẤN VIỆT, NGÔ QUANG DƯƠNG	⇒ NHẬN XÉT KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU TÀN SÔI THẬN NGOÀI CƠ THỂ TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HẢI PHÒNG	370
117	NGUYỄN MẠNH THĂNG	⇒ NHẬN XÉT ĐẶC ĐIỂM NỘI TIẾT TỐ, TÍNH DỊCH ĐỘ Ở BỆNH NHÂN TINH HOÀN ẨN ĐỘ TUỔI TRƯỞNG THÀNH	373
118	NGUYỄN THỊ QUYNH THƠ	⇒ ĐÁNH GIÁ GIÁ TRỊ CỦA VIỆC CẬP NHẬT TRUNG VỊ RIÊNG CỦA PHÒNG XÉT NGHIỆM TRONG SẴNG LỌC TRƯỚC SINH BẰNG TRIPLE TEST	375
119	VŨ VĂN TÂM	⇒ NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ CHUYỂN PHỔI ĐÔNG LẠNH TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG TRONG 5 NĂM 2010 – 2014	377
120	TRẦN THỊ NGÂN, NGUYỄN QUANG TẬP TRẦN THANH CẢNG, LÊ THỊ THÙY LINH NGUYỄN THỊ LIÊN HƯƠNG	⇒ XÁC ĐỊNH NHỮNG VẤN ĐỀ LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC (DRPS) SỬ DỤNG ĐƯỜNG TIÊM, TRUYỀN, ĐƯA QUA SONDE DẠ DÂY TẠI KHOA HỒI SỨC TÍCH CỰC NỘI VÀ CHỐNG ĐỘC CỦA MỘT BỆNH VIỆN ĐA KHOA TUYÊN TỈNH	380
121	NGUYỄN VĂN DƯƠNG	⇒ NGHIÊN CỨU KHẢ NĂNG KHÁNG KHUẨN, KHÁNG NẤM CỦA MỘT SỐ PHỨC CHẤT TẠO BỞI ION Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} và Zn^{2+} VỚI ALANIN	382
122	NGUYỄN VĂN HỌC, BÙI VĂN HIỂU, THÁI THỊ HUYỀN	⇒ MÔ TẢ DIỄN BIẾN NỒNG ĐỘ BHCG TRONG ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA CHỮA NGOÀI TỬ CUNG TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG	384
123	NGUYỄN THỊ PHƯƠNG MAI, NGÔ QUANG DƯƠNG, NGUYỄN THỊ TỰOÌ	⇒ BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ NỒNG ĐỘ KALI HUYẾT THANH CỦA BỆNH NHÂN ĐAI THẢO ĐƯỜNG TYP 2 TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT TIỆP	387
124	TRẦN THỊ LIÊN, NGÔ TẤT TRUNG, VŨ VIỆT SÁNG, LÊ HỮU SONG	⇒ SƠ SÁNH ĐỘ NHAY VÀ ĐỘ ĐẶC HIỆU CỦA 2 PHƯƠNG PHÁP CÂY MÁU VÀ REALTIME PCR.KC10.43 TRONG CHẨN ĐOÁN TÁC NHÂN GÂY NHIỄM KHUẨN HUYẾT	391
125	VŨ VĂN TÂM, PHẠM THỊ THU THÙY	⇒ TỶ LỆ PHẪU THAI TUỔI VỊ THÀNH NIÊN VÀ MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA CÁC ĐỐI TƯỢNG PHẪU THAI TUỔI VỊ THÀNH NIÊN TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG VÀ BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TÂM PHÚC TRONG 3 NĂM TỪ 2014 ĐẾN 2016	394
126	NGUYỄN HUY ĐIỆN, PHẠM THU XANH	⇒ NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TẾ HỌC VIÊM MŨI DJ ỨNG, HEN PHẾ QUẢN Ở LỬA TUỔI HỌC ĐƯỜNG TẠI HẢI PHÒNG VÀ ĐỀ XUẤT GIẢI PHÁP PHÒNG CHỐNG, QUẢN LÝ	398
127	NGUYỄN THỊ MAI PHƯƠNG	⇒ LÝ DO SINH CON LẦN 3 TRỞ LÊN TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG NĂM 2016	401
128	NGUYỄN THỊ THU HIẾN, PHẠM MINH KHUÊ, VŨ THANH HUYỀN	⇒ TÍNH HÌNH BỆNH NHÂN KHÂM VÀ NH ẠP VIỆN TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA QUẢNG YÊN – QUẢNG NINH NĂM 2015	403
129	ĐINH THỊ THANH MAI, PHẠM VĂN HƯNG	⇒ THỰC TRẠNG SỰ HẢI LÒNG CỦA NGƯỜI BỆNH TẠI KHOA KHÁM BỆNH BỆNH VIỆN ĐA KHOA HUYỆN NAM SÁCH, TỈNH HẢI DƯƠNG, NĂM 2016	405
130	BÙI THỊ THANH MAI, PHẠM THỊ THƯ	⇒ THỰC HÀNH VỀ CHẾ ĐỘ ĂN CỦA BỆNH NHÂN ĐAI THẢO ĐƯỜNG ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HẢI PHÒNG	409
131	NGUYỄN VĂN KHẢI, BÙI LÊ TUẤN	⇒ THỰC TRẠNG HỤT THUỐC LÁ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH TẠI THỊ TRẤN MINH ĐỨC, THỦY NGUYÊN, HẢI PHÒNG NĂM 2016	411
132	NGUYỄN MẠNH THĂNG	⇒ NHẬN XÉT ĐẶC ĐIỂM THỂ TÍCH TINH HOÀN ẨN Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH BẰNG THUỐC PRADER VÀ SIÊU ẨM	414

133	VŨ VĂN THÀNH, TRẦN QUANG CẢNH, VŨ THỊ LÃ	⇒ NHU CẦU ĐÀO TẠO NÂNG CAO TRÌNH ĐỘ ĐIỀU DƯỠNG TRONG CÁC CƠ SỞ SỬ DỤNG NHÂN LỰC ĐIỀU DƯỠNG	417
134	VŨ VĂN TÂM, DƯƠNG THỌ QUỲNH HƯƠNG, ĐỖ ĐIỂM HƯƠNG	⇒ KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU CÁC TRƯỜNG HỢP CHỌC HÚT NOÃN LÀN HAI TRONG CÙNG MỘT CHU KỶ TẠI TRUNG TÂM HỖ TRỢ SINH SẢN - BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG	420
135	NGŨ THỊ UYÊN, THÁI THỊ HUỲÊN, BÙI VĂN HIẾU	⇒ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TIỀN SẢN GIẬT TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG TRONG 2 NĂM 2014 - 2015	422
136	CAO MINH TIẾP, TRẦN THỊ LIÊN, PHẠM XUÂN HÙNG	⇒ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA 62 TRƯỜNG HỢP VIÊM PHỨC MẠC RUỘT THỪA TẠI BỆNH VIỆN VIỆT TIẾP HẢI PHÒNG	426
137	LÊ NGỌC SƠN, NGUYỄN MINH THỤY	⇒ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG BỆNH NHÂN ĐAU VAI GÁY DO THOÁI HÓA CỘT SỐNG CỔ ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HẢI PHÒNG NĂM 2016	429
138	LÊ VĂN THIỆU, PHẠM VĂN NHIÊN	⇒ NGHIÊN CỨU MỘT SỐ YẾU TỐ TIỀN LƯỢNG CHẢY MÁU TIÊU HÓA CAO ĐỘ GIẢN VỠ TÍNH MẠCH THỰC QUẢN DO XƠ GAN ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT TIẾP	431
139	VŨ VĂN THAI, TẠ THỊ TÍNH, ĐINH THỊ THANH MAI	⇒ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA CHLOROQUIN ĐỐI VỚI SỐT RÉT DO <i>P. vivax</i> TẠI NINH THUẬN VÀ BÌNH PHƯỚC (2015-2016)	435
140	ĐÀO VĂN TÙNG, NGUYỄN QUANG TẬP	⇒ ĐÁNH GIÁ VAI TRÒ NỒNG ĐỘ LACTATE VÀ PROCALCITONIN TRONG BỆNH LÝ NHIÊM KHUẨN HUYẾT	438
141	NGŨ THỊ MAI HƯƠNG, CAO ĐỨC TUẤN, NGUYỄN BẢO TRẦN, NGUYỄN HÙNG CƯỜNG, TRỊNH XUÂN KIỂM, PHẠM VĂN THỨC	⇒ ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG ỨNG CHẾ NGƯNG TẬP TIỂU CẦU CỦA DISINTEGRIN THU NHẬN TỪ NỌC RÀN CHOẢM QUÁP (<i>CALLOSELASMA RHODOSTOMA</i>)	440
142	PHẠM THỊ LỘC, NGŨ QUANG DƯƠNG	⇒ NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CẬN LÂM SÀNG VÀ CHẨN ĐOÁN THỂ BỆNH LXMC THEO F.A.B NĂM 1986 TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT TIẾP HẢI PHÒNG NĂM 2013- 2016	443
143	NGŨ QUANG DƯƠNG, ĐÀO THỊ HẢI YẾN	⇒ GIÁ TRỊ CỦA PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN TẾ BÀO HỌC CHỌC HÚT BĂNG KIM NHỎ TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH LÝ CỦA TUYẾN GIÁP	445
144	PHẠM THUY HẰNG, NGUYỄN THỊ THU HƯƠNG	⇒ THỰC TRẠNG SỬ DỤNG KHÁNG SINH ĐIỀU TRỊ NHIÊM TRÙNG HỒ HẤP TẠI NHÀ CHO TRẺ CỦA BÀ MẸ Ở PHÒNG KHÁM CẤP CỨU, BỆNH VIỆN NHI HẢI PHÒNG, TỪ THÁNG 04 - 09/2016	447
145	NGUYỄN THANH TÙNG, NGUYỄN VĂN DƯƠNG	⇒ GIÁM SÁT CHẤT LƯỢNG NƯỚC SẠCH SAU XỬ LÝ CỦA TRẠM CẤP NƯỚC NÔNG THÔN TẠI HUYỆN KIẾN THUY, HẢI PHÒNG NĂM 2015	449
146	ĐOÀN MỸ HẠNH, NGUYỄN THỊ THU HIỀN	⇒ THỰC TRẠNG SỬ DỤNG THUỐC NAM TẠI CÁC TRẠM Y TẾ XÃ HUYỆN THƯỜNG XUÂN VÀ NHƯ XUÂN TỈNH THANH HÓA	451
147	ĐỖ THỊ TUYẾT MAI, NGUYỄN THANH XUÂN, NGUYỄN THỊ ANH THƯ, LÊ THỊ NHUNG	⇒ THỰC TRẠNG CHĂM SÓC NGƯỜI BỆNH SAU MÓ VIÊM RUỘT THỪA NỘI SOI TẠI BỆNH VIỆN VIỆT TIẾP NĂM 2016	453
148	ĐINH THỊ THANH MAI, NGUYỄN VĂN KHÁI, VŨ THỊ THANH HOA	⇒ THỰC TRẠNG KIẾN THỨC VỀ GIAO TIẾP VỚI NGƯỜI BỆNH CỦA SINH VIÊN ĐIỀU DƯỠNG TRƯỜNG CAO ĐẲNG Y TẾ HẢI PHÒNG NĂM 2016	455
149	ĐINH THỊ THANH MAI, NGUYỄN THỊ THANH	⇒ THỰC TRẠNG TẬT KHÚC XA CỦA HỌC SINH TRUNG HỌC CƠ SỞ QUẬN HỒNG BANG THÀNH PHỐ HẢI PHÒNG, NĂM 2014	457



ISSN 1859 - 1663

JPM $\frac{8 (1077)}{2018}$

TẠP CHÍ Y HỌC THỰC HÀNH
JOURNAL OF PRACTICAL MEDICINE

CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HÀI PHÒNG



Năm thứ sáu ba Số 8 (1077) 2018. Bộ Y tế xuất bản và phát hành hằng tháng
The 63rd year No. 8 (1077) 2018. Ministry of health publishes and releases monthly

KẾT CỤC THAI KỲ CỦA NHỮNG SẢN PHỤ THIẾU MÁU VÀO ĐỀ TẠI BỆNH VIỆN KIẾN AN - HẢI PHÒNG TRONG 3 THÁNG 2017

NGÔ THỊ UYÊN, NGUYỄN THỊ HOÀNG TRANG, PHẠM VĂN THÀNH
Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định một số ảnh hưởng của thiếu máu đến bà mẹ khi đẻ và trẻ sơ sinh của họ tại bệnh viện đa khoa Kiến An từ 01/4 đến 30/6/2017.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh. Đối tượng nghiên cứu là 378 sản phụ có kết quả xét nghiệm máu lúc vào viện Hb <110g/L, có tuổi thai từ 22 tuần trở lên, một thai, thai sống. Loại trừ những trường hợp bị bệnh máu, các bệnh lý như tiền sản giật, rau tiền đạo, chấn thương mất máu... Tiêu chuẩn thiếu máu phân loại theo WHO: nhẹ (Hb: 90-110g/l, trung bình (Hb: 70-90g/l), nặng (Hb: <70 g/l).

Kết quả: 50% các trường hợp thiếu máu được mổ lấy thai. Tỷ lệ chảy máu sau đẻ ở nhóm sản phụ thiếu máu mức độ trung bình là 5,6%, cao hơn so với nhóm thiếu máu nhẹ (OR:9,3. 95%.CI: 5,3 - 18,3). Tỷ lệ nhiễm khuẩn sau đẻ của các sản phụ thiếu máu là 4,0%, ở nhóm thiếu máu trung bình là 7,4% (OR: 2,3. 95%.CI: 1,2-4,2). Tỷ lệ đẻ non của các sản phụ thiếu máu là 12,1%, ở nhóm thiếu máu trung bình là 29,6%, cao hơn so với nhóm thiếu máu nhẹ 9,3% (OR:3,2. 95%.CI: 1,3-8,7). Những trường hợp thiếu máu trung bình có nguy cơ sinh con CPTTC cao hơn thiếu máu nhẹ (OR: 1,4. 95%. CI:1,1-5,2). Không có sự khác biệt về chỉ số Apgar thấp giữa 2 nhóm thiếu máu nhẹ và trung bình.

Kết luận: Nguy cơ chảy máu sau đẻ, nhiễm khuẩn hậu sản, đẻ non, đẻ con CPTTC tăng tỉ lệ thuận với mức độ thiếu máu.

SUMMARY

MATERNAL ANEMIA DURING PREGNANCY AND ADVERSE BIRTH OUTCOMES AT KIEN AN HOSPITAL FROM 01/4 TO 30/6/2017.

Objective: to determine the effects of maternal anemia on adverse birth outcomes at Kien An hospital from 01/4/2017 to 30/6/2017.

Method: this is a case series study on 378 women who had anemia at admittance to hospital (Hb<110g/L), ≥22 weeks of gestational age, singleton and alive fetus. Women who suffered from leukemia, heamogynia, pre eclampsia, placental previa, trauma...were excluded. The severity of anemia was classified according to WHO.

Result: 50% of anemia were underwent C-section. The ratio of postpartum hemorrhage at moderate anemia group was 5.6%, higher on compared with

mild anemia group with OR:9,3. 95%.CI: 5,3 - 18,3. The ratio of postpartum infection at moderate anemia group and mild anemia group were 7.4% and 4.0%, respectively (OR: 2,3. 95%.CI: 1,2-4,2). The risk of preterm birth of moderate anemia women was higher than that of mild anemia women with the percentage 12,1% and 29,6% of each group, respectively. The risk of infant small for gestational age was higher at moderate anemia group in compared with the mild one. There was no difference of ratio between two anemia groups sinificantly.

Conclusion: The severity of maternal anemia increased the risk of postpartum hemorrhage, postpartum infection, preterm birth and small for gestational age.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu ở phụ nữ mang thai là tình trạng phổ biến trên thế giới, đặc biệt là ở các nước đang phát triển. Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), tỷ lệ phụ nữ có thai (PNCT) bị thiếu máu ở các nước đang phát triển là 56%, ở các nước phát triển tỷ lệ này là 16%. Ở Châu Phi, 60% người mẹ có thiếu máu trong thai kỳ, tỷ lệ này ở châu Mỹ Latinh là 39% và ở châu Âu là 17% [1]

Thiếu máu trong thời kỳ mang thai là trường hợp thai nghén nguy cơ cao, bởi đây là một trong những nguyên nhân gây sảy thai, đẻ non, thai chậm tăng trưởng trong tử cung, gia tăng nguy cơ trẻ nhẹ cân khi sinh hoặc trẻ bị thiếu máu [2]. Tỷ lệ tử vong khi sinh ở người mẹ thiếu máu cũng cao hơn so với người khỏe mạnh. Thiếu máu làm tăng tai biến chảy máu trong và sau đẻ, tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn hậu sản do đó dẫn đến chậm khả năng phục hồi sức khỏe của sản phụ sau đẻ [3].

Bệnh viện Kiến An là bệnh viện hạng một của Thành phố Hải Phòng, khoa sản bệnh viện Kiến An hàng năm tiếp nhận khoảng 5.000 bà mẹ đến sinh. Trong đó, chủ yếu là phụ nữ các huyện ngoại thành của Hải Phòng. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào được làm tại bệnh viện về tình trạng thiếu máu ảnh hưởng tới sức khỏe bà mẹ và trẻ sơ sinh khi đẻ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu để tài với mục tiêu: Xác định một số ảnh hưởng của thiếu máu đến bà mẹ khi đẻ và trẻ sơ sinh ở những sản phụ chuyển dạ đẻ tại Bệnh viện đa khoa Kiến An trong 3 tháng năm 2017.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Là những sản phụ chuyển dạ vào đẻ tại Khoa Sản, Bệnh viện đa khoa Kiến An, Hải Phòng, trong thời gian 03 tháng kể từ 01/4 đến 30/6/2017.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Tuổi thai ≥ 22 tuần (tính từ ngày đầu kỳ kinh cuối hoặc theo dự kiến sinh theo siêu âm trong 3 tháng đầu), một thai, ngôi đầu, thai sống, có kết quả xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi bằng máy Laser trước đẻ, trước mổ.

Tiêu chuẩn loại trừ

Thai < 22 tuần, đa thai, thai chết lưu, thai dị tật... Sản phụ đẻ ở nơi khác chuyển về. Mắc các bệnh toàn thân ảnh hưởng đến tạo máu hoặc mắc các bệnh lý thai kỳ hiện tại: tiền sản giật, rau tiền đạo, đái tháo đường thai kỳ... Mất máu cấp do chấn thương, tai nạn.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang

Cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận không xác suất, trong 03 tháng từ 01/4 đến 30/6/2017, chúng tôi thu thập được 378 trường hợp thiếu máu ở sản phụ thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.

Thu thập thông tin và dữ liệu: Lấy thông tin từ hồ sơ bệnh án của bệnh viện. Ghi chép thông tin vào phiếu thu thập dữ liệu của nghiên cứu.

Một số biến số nghiên cứu

- Đặc điểm của sản phụ: Tuổi, nơi ở, nghề nghiệp, số lần đẻ, kết quả xét nghiệm máu.

- Kết cục thai kỳ về phía mẹ: Cách đẻ, chảy máu sau đẻ, nhiễm khuẩn sau đẻ.

- Kết cục thai kỳ về phía con: Tuổi thai khi sinh, cân nặng khi sinh, sơ sinh chậm phát triển trong tử cung, Apgar phút thứ 1 và phút thứ 5 sau sinh, tử vong sơ sinh.

Một số tiêu chuẩn liên quan đến nghiên cứu: Theo hướng dẫn của WHO, thiếu máu ở PNCT là khi Hb < 110 g/l và được chia làm 3 mức độ: Nhẹ (Hb:

90-110g/l, trung bình (Hb: 70-90g/l), nặng (Hb: <70 g/l). Chảy máu sau đẻ khi lượng máu mất >500ml. Thai chậm tăng trưởng khi cân nặng dưới đường bách phân vị 10 so với tuổi thai tương ứng. Ngạt khi chỉ số Apgar < 7 điểm.

Xử lý số liệu: Sử dụng test χ^2 hoặc Fisher's exact test để kiểm định sự khác biệt giữa các tỷ lệ phần trăm, sử dụng t-test hoặc ANOVA test để kiểm định sự khác biệt giữa các giá trị trung bình, có ý nghĩa với $p < 0,05$.

Đạo đức nghiên cứu: Được sự đồng ý của đối tượng tham gia nghiên cứu. Thông tin cá nhân của ĐTNC được bảo đảm bí mật tuyệt đối. Nghiên cứu được hội đồng thông qua đề cương của Hội đồng khoa học, Trường Đại học Y Dược Hải Phòng phê chuẩn.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu		n	%
Tuổi mẹ	< 20	18	4,8
	20-29	280	74,1
	30-39	75	19,8
	≥ 40	5	1,3
Nghề	Nội trợ	108	28,6
	Công nhân	197	52,1
	Nông dân	16	4,2
	Cán bộ, công chức	31	8,2
	Nghề khác	26	6,9
Số lần đẻ	0	137	36,2
	1	197	52,1
	≥ 2	44	11,7
Tuổi thai	22-28	6	1,6
	29-32	15	4,0
	33-36	25	6,6
	≥ 37	332	87,8
Mức độ thiếu máu	Nhẹ	324	85,7
	Trung bình	54	14,3
	Nặng	0	0

Bảng 2. Cách đẻ của những sản phụ thiếu máu

Thiếu máu	Cách đẻ	Đẻ thường		Mổ lấy thai		Đẻ thủ thuật		P
		n	%	n	%	n	%	
Nhẹ		162	50,0	162	50,0	0	0	>0,05
Trung bình		26	48,1	27	50,0	1	1,9	
Tổng		188	49,7	189	50,0	1	0,3	

Nhận xét:

- Tỷ lệ đẻ thường trong nhóm thiếu máu nhẹ là 50,0%, cao hơn so với nhóm thiếu máu trung bình.
- Tỷ lệ mổ lấy thai là như nhau giữa nhóm thiếu máu nhẹ và thiếu máu trung bình.

Bảng 3. Tình trạng chảy máu sau đẻ của những sản phụ thiếu máu

Thiếu máu	Có chảy máu sau đẻ		Không chảy máu sau đẻ		OR	95% CI
	n	%	n	%		
Trung bình	3	5,6	51	94,4	9,3	5,3-18,3
Nhẹ	2	0,6	322	99,4		

- Nhận xét: Nguy cơ chảy máu sau đẻ ở những sản phụ thiếu máu mức độ trung bình cao gấp 5,3 lần so với thiếu máu mức độ nhẹ ($p < 0,01$).

Bảng 4. Tỷ lệ nhiễm khuẩn sau đẻ ở những sản phụ thiếu máu

Thiếu máu	NK sau đẻ	Có		Không		OR	95% CI
		N	%	N	%		
Trung bình	4	7,4	50	92,6	2,2	1,2-4,2	
Nhẹ	11	3,4	313	96,6			

Nhận xét:

- Tỷ lệ nhiễm khuẩn sau đẻ là 15/378 trường hợp thiếu máu, chiếm 4,0%.

- Tỷ lệ nhiễm khuẩn sau đẻ ở nhóm sản phụ thiếu máu trung bình là 7,4%, cao hơn so với thiếu máu nhẹ 3,4% với $P < 0,05$

Bảng 5. Tình trạng đẻ non ở những sản phụ thiếu máu

Thiếu máu	Tuổi thai (tuần)	< 37		≥ 37		OR	95% CI
		n	%	n	%		
Trung bình	16	29,6	38	70,4	3,2	1,3-8,7	
Nhẹ	30	9,3	294	90,7			
Tổng	46	12,1	332	87,9			

Nhận xét:

- Tỷ lệ đẻ non của các sản phụ thiếu máu là 12,1%.

- Tỷ lệ đẻ non của các trường hợp thiếu máu trung bình là 29,6%, cao hơn so với tỷ lệ này của nhóm thiếu máu nhẹ 9,3% với $p < 0,01$.

Bảng 6. Tình trạng sơ sinh chậm phát triển trong tử cung ở những sản phụ thiếu máu

Thiếu máu	Sơ sinh	CPTTT C		Không CPTTTC		OR	95% CI
		n	%	n	%		
Trung bình	11	20,0	43	80,0	1,4	1,1-5,2	
Nhẹ	48	14,8	276	85,2			
Tổng	59	84,4	319	15,6			

Nhận xét: Tỷ lệ thai chậm phát triển trong tử cung trong nhóm thiếu máu trung bình là 20%, cao hơn so với nhóm thiếu máu nhẹ với $p < 0,05$.

Bảng 7. Chỉ số Apgar của sơ sinh ở những sản phụ thiếu máu

Thiếu máu	Apgar phút 1 < 7		Apgar phút 1 ≥ 7	
	n	%	n	%
Trung bình	6	11,5	48	88,5
Nhẹ	28	8,6	296	91,4
Tổng	34	9,0	344	91,0

Nhận xét: Không có sự khác biệt về chỉ số Apgar ở phút thứ nhất của sơ sinh khi so sánh giữa hai nhóm sản phụ thiếu máu trung bình và thiếu máu nhẹ.

BÀN LUẬN

Tuổi của sản phụ được phân bố từ 16 đến 45 tuổi, trong đó nhóm sản phụ từ 20 - 30 chiếm tỷ lệ cao nhất (74,1%), tiếp đến là nhóm tuổi 30 - 40 (chiếm 19,8%), phù hợp với độ tuổi sinh đẻ.

Phần lớn sản phụ thiếu máu là công nhân (52,1%) hoặc nội trợ (28,6%), cán bộ công chức chỉ gặp ở 31 sản phụ chiếm 8,2%, đặc biệt chỉ có 16 trường hợp làm nghề nông chiếm 4,2%, có thể do người dân khu vực Kiến An, Hải Phòng dần dần chuyển sang làm cho các khu công nghiệp, có thể đó là lý do làm tỷ lệ các sản phụ làm công nhân cao nhất. Đa số là các trường hợp sinh con thứ hai chiếm 52,1%, tỷ lệ sinh con so chiếm 36,2%.

Tỷ lệ mổ lấy thai ở nhóm thiếu máu trung bình là 27/54 ca, chiếm 50,0%, bằng tỷ lệ mổ lấy thai ở nhóm thiếu máu nhẹ là 162/324 ca cũng chiếm 50,0%. Như vậy, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt về cách đẻ ở các sản phụ có mức độ thiếu máu khác nhau. Theo tác giả Phan Thị Ngọc Bích, tỷ lệ đẻ thường ở nhóm thiếu máu là 50,5%, ở nhóm không thiếu máu là 52,5% [4]. Nghiên cứu của Broek năm 2000 trên 615 sản phụ cho thấy tỷ lệ mổ lấy thai ở nhóm sản phụ bị thiếu máu cao hơn [5]. Trung tâm dự phòng và kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ CDC khuyến cáo, những sản phụ bị thiếu máu thiếu sắt sẽ có quá trình chuyển dạ khó khăn hơn do chất lượng cơ co tử cung bị ảnh hưởng, do khả năng chịu đựng chuyển dạ của người mẹ bị giảm sút và do khả năng co bóp cầm máu sau đẻ của tử cung suy giảm [6].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 03/54 trường hợp được chẩn đoán thiếu máu trung bình khi vào viện có chảy máu sau đẻ chiếm 5,6%, trong khi tỷ lệ chảy máu sau đẻ trong nhóm thiếu máu nhẹ chỉ là 0,6%. Như vậy, nguy cơ chảy máu sau đẻ ở nhóm thiếu máu trung bình cao hơn so với nhóm thiếu máu nhẹ. Nghiên cứu của Engstrom J.L tại Đại học Illinois, Chiacgo cho thấy tai biến chảy máu sau

đề có liên quan mật thiết đến thiếu máu khi có thai [7], mức độ thiếu máu càng nặng thì số lượng máu mất trong cuộc đẻ càng cao và nguy cơ băng huyết càng lớn.

Chúng tôi thấy nhiễm khuẩn sau đẻ gặp ở 15/378 trường hợp thiếu máu, chiếm 4,0%. Tỷ lệ nhiễm khuẩn sau đẻ ở nhóm sản phụ thiếu máu trung bình là 7,4%, cao hơn so với thiếu máu nhẹ 3,4% với $p < 0,05$.

Theo khuyến cáo của WHO [8] về dự phòng và điều trị nhiễm khuẩn hậu sản, cứ 1000 ca đẻ thì có 34 trường hợp mẹ bị nhiễm khuẩn sau sinh, nếu người mẹ còn có tình trạng thiếu máu trước đẻ thì tỷ lệ nhiễm khuẩn hậu sản tăng lên đến 5,3%.

Thiếu máu mẹ là tình trạng phổ biến trong sản khoa, đặc biệt là những quốc gia đang phát triển. Đã có nhiều công trình nghiên cứu khẳng định thiếu máu mẹ làm tăng một số nguy cơ cho sơ sinh, trong đó có đẻ non. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đẻ non ở nhóm sản phụ bị thiếu máu là 12,1%, tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Phan Thị Ngọc Bích tại BV PS TW năm 2007 là 12,3%. Cũng theo tác giả này, nguy cơ đẻ non ở những sản phụ bị thiếu máu cao gấp 1,99 lần so với sản phụ không bị thiếu máu (95%CI: 1,54 – 2,57) [4].

Có mối liên quan giữa tình trạng thiếu máu của mẹ với tỷ lệ chậm phát triển trong tử cung của sơ sinh. Tỷ lệ thai chậm phát triển trong tử cung trong nhóm thiếu máu trung bình là 20%, cao hơn so với nhóm thiếu máu nhẹ là 14,8% với $p < 0,05$. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hương Linh thực hiện năm 2006 cũng cho thấy nguy cơ sinh con CPTTTC ở nhóm thai phụ thiếu máu cao gấp 1,88 lần so với nhóm thai phụ không thiếu máu 95%CI: 1,1-3,16) [9]. Khi người phụ nữ mang thai cần có nhu cầu dinh dưỡng cao hơn để nuôi thai phát triển và chuẩn bị năng lượng dự trữ cho nuôi con sau khi đẻ. Khi thai phụ bị thiếu máu, cơ thể mẹ sẽ không cung cấp đủ dinh dưỡng cho thai nhi phát triển do đó làm tăng tình trạng thai CPTTTC.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.16 của chúng tôi cho thấy, có 34/378 trường hợp sơ sinh sinh ra từ các bà mẹ thiếu máu có Apgar phút thứ nhất < 7 điểm, chiếm tỷ lệ 9,0%, tuy nhiên không có sự khác biệt về chỉ số Apgar ở phút thứ nhất của sơ sinh khi so sánh giữa hai nhóm sản phụ thiếu máu trung bình và thiếu máu nhẹ. Tỷ lệ sơ sinh có Apgar phút thứ nhất < 7 ở nhóm thiếu máu trung bình là 11,5%, tương tự như ở nhóm thiếu máu nhẹ là 8,6% ($p > 0,05$).

Tuy nhiên, nghiên cứu của Karim S.A ở Pakistan năm 2004 cho thấy, nguy cơ chỉ số Apgar thấp ở phút thứ nhất của sơ sinh sinh ra từ những bà mẹ thiếu máu cao gấp 1,7 lần so với sơ sinh sinh ra từ những bà mẹ không thiếu máu [10].

KẾT LUẬN

- 50,0% các trường hợp thiếu máu được mổ lấy thai, không có sự khác biệt giữa nhóm thiếu máu trung bình và thiếu máu nhẹ.

- Tỷ lệ chảy máu sau đẻ ở nhóm sản phụ thiếu máu mức độ trung bình là 5,6%, cao gấp 9,3 lần so với nhóm thiếu máu nhẹ ($p < 0,010$).

- Tỷ lệ nhiễm khuẩn sau đẻ của các sản phụ thiếu máu là 4,0%, ở nhóm thiếu máu trung bình là 7,4%, cao hơn so với thiếu máu nhẹ 3,4% ($p < 0,05$).

- Tỷ lệ đẻ non của các sản phụ thiếu máu là 12,1%, ở nhóm thiếu máu trung bình là 29,6%, cao hơn so với nhóm thiếu máu nhẹ 9,3% ($p < 0,01$).

- Tỷ lệ thai chậm phát triển trong tử cung của các sản phụ thiếu máu là 15,6%, ở nhóm thiếu máu trung bình là 20%, cao hơn so với nhóm thiếu máu nhẹ 14,8% ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO global database on anaemia, Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. pp 26 -29
2. Levy A., Fraser D. et al (2005). "Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery" Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005, 122(2): pp 182-6.
3. Gwinyai Masukume et al. (2015). Risk Factors and Birth Outcomes of Anaemia in Early Pregnancy in a Nulliparous Cohort. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0122729 April 15, 2015
4. Phan Thị Bích Ngọc (2008). Nghiên cứu tình trạng thiếu máu ở thai phụ đẻ tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương năm 2007. Luận văn thạc sĩ y học, Trường đại học Y Hà Nội 2008.
5. Broek N.R, Rogerson S.J (2000). "Anemia in pregnancy in South Malawi". BIOG. 107(4), pp 445-451.
6. Center for disease control and prevention (1998). "Recommendation to prevent and control iron deficiency in the US". MMWR Morb Mortal Wkly Rep 47(3), pp 1-29.
7. Engstrom J.L, Sittler C.P. (1994). "Nurse - Midwifery management of Iron deficiency anemia during pregnancy" J. Nurse - Midwifery 39, pp 20-34.
8. WHO Recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections: evidence base. 2015, Vol 1, p.3.
9. Nguyễn Thị Hương Linh (2006). "Nghiên cứu một số yếu tố liên quan thai chậm phát triển trong tử cung tại BVPSTU năm 2006". Luận văn thạc sĩ Y hãc - Trường Đại học Y Hà Nội.
10. Karim S.A et al (2004). "Anaemia in pregnancy its cause in the underprivileged class of Karachi," JPMA Journal of the Medical Association of Pakistan, 34(4); pp 90-92.



ISSN 1859 - 1663

JPM $\frac{8 (1077)}{2018}$

TẠP CHÍ Y HỌC THỰC HÀNH

JOURNAL OF PRACTICAL MEDICINE

CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HÀI PHÒNG



Năm thứ sáu ba Số 8 (1077) 2018. Bộ Y tế xuất bản và phát hành hàng tháng
The 63rd year No. 8 (1077) 2018. Ministry of health publishes and releases monthly

KẾT CỤC THAI KỲ CỦA NHỮNG SẢN PHỤ THIẾU MÁU VÀO ĐỀ TẠI BỆNH VIỆN KIẾN AN - HẢI PHÒNG TRONG 3 THÁNG 2017

NGÔ THỊ UYÊN, NGUYỄN THỊ HOÀNG TRANG, PHẠM VĂN THÀNH
Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định một số ảnh hưởng của thiếu máu đến bà mẹ khi đẻ và trẻ sơ sinh của họ tại bệnh viện đa khoa Kiến An từ 01/4 đến 30/6/2017.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh. Đối tượng nghiên cứu là 378 sản phụ có kết quả xét nghiệm máu lúc vào viện Hb <110g/L, có tuổi thai từ 22 tuần trở lên, một thai, thai sống. Loại trừ những trường hợp bị bệnh máu, các bệnh lý như tiền sản giật, rau tiền đạo, chấn thương mất máu... Tiêu chuẩn thiếu máu phân loại theo WHO: nhẹ (Hb: 90-110g/l, trung bình (Hb: 70-90g/l), nặng (Hb: <70 g/l).

Kết quả: 50% các trường hợp thiếu máu được mổ lấy thai. Tỷ lệ chảy máu sau đẻ ở nhóm sản phụ thiếu máu mức độ trung bình là 5,6%, cao hơn so với nhóm thiếu máu nhẹ (OR:9,3. 95%.CI: 5,3 - 18,3). Tỷ lệ nhiễm khuẩn sau đẻ của các sản phụ thiếu máu là 4,0%, ở nhóm thiếu máu trung bình là 7,4% (OR: 2,3. 95%.CI: 1,2-4,2). Tỷ lệ đẻ non của các sản phụ thiếu máu là 12,1%, ở nhóm thiếu máu trung bình là 29,6%, cao hơn so với nhóm thiếu máu nhẹ 9,3% (OR:3,2. 95%.CI: 1,3-8,7). Những trường hợp thiếu máu trung bình có nguy cơ sinh con CPTTC cao hơn thiếu máu nhẹ (OR: 1,4. 95%. CI:1,1-5,2). Không có sự khác biệt về chỉ số Apgar thấp giữa 2 nhóm thiếu máu nhẹ và trung bình.

Kết luận: Nguy cơ chảy máu sau đẻ, nhiễm khuẩn hậu sản, đẻ non, đẻ con CPTTC tăng tỉ lệ thuận với mức độ thiếu máu.

SUMMARY

MATERNAL ANEMIA DURING PREGNANCY AND ADVERSE BIRTH OUTCOMES AT KIEN AN HOSPITAL FROM 01/4 TO 30/6/2017.

Objective: to determine the effects of maternal anemia on adverse birth outcomes at Kien An hospital from 01/4/2017 to 30/6/2017.

Method: this is a case series study on 378 women who had anemia at admittance to hospital (Hb<110g/L), ≥22 weeks of gestational age, singleton and alive fetus. Women who suffered from leukemia, heamogynia, pre eclampsia, placental previa, trauma...were excluded. The severity of anemia was classified according to WHO.

Result: 50% of anemia were underwent C-section. The ratio of postpartum hemorrhage at moderate anemia group was 5.6%, higher on compared with

mild anemia group with OR:9,3. 95%.CI: 5,3 - 18,3. The ratio of postpartum infection at moderate anemia group and mild anemia group were 7.4% and 4.0%, respectively (OR: 2,3. 95%.CI: 1,2-4,2). The risk of preterm birth of moderate anemia women was higher than that of mild anemia women with the percentage 12,1% and 29,6% of each group, respectively. The risk of infant small for gestational age was higher at moderate anemia group in compared with the mild one. There was no difference of ratio between two anemia groups sinificantly.

Conclusion: The severity of maternal anemia increased the risk of postpartum hemorrhage, postpartum infection, preterm birth and small for gestational age.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu ở phụ nữ mang thai là tình trạng phổ biến trên thế giới, đặc biệt là ở các nước đang phát triển. Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), tỷ lệ phụ nữ có thai (PNCT) bị thiếu máu ở các nước đang phát triển là 56%, ở các nước phát triển tỷ lệ này là 16%. Ở Châu Phi, 60% người mẹ có thiếu máu trong thai kỳ, tỷ lệ này ở châu Mỹ Latinh là 39% và ở châu Âu là 17% [1]

Thiếu máu trong thời kỳ mang thai là trường hợp thai nghén nguy cơ cao, bởi đây là một trong những nguyên nhân gây sảy thai, đẻ non, thai chậm tăng trưởng trong tử cung, gia tăng nguy cơ trẻ nhẹ cân khi sinh hoặc trẻ bị thiếu máu [2]. Tỷ lệ tử vong khi sinh ở người mẹ thiếu máu cũng cao hơn so với người khỏe mạnh. Thiếu máu làm tăng tai biến chảy máu trong và sau đẻ, tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn hậu sản do đó dẫn đến chậm khả năng phục hồi sức khỏe của sản phụ sau đẻ [3].

Bệnh viện Kiến An là bệnh viện hạng một của Thành phố Hải Phòng, khoa sản bệnh viện Kiến An hàng năm tiếp nhận khoảng 5.000 bà mẹ đến sinh. Trong đó, chủ yếu là phụ nữ các huyện ngoại thành của Hải Phòng. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào được làm tại bệnh viện về tình trạng thiếu máu ảnh hưởng tới sức khỏe bà mẹ và trẻ sơ sinh khi đẻ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu để tài với mục tiêu: Xác định một số ảnh hưởng của thiếu máu đến bà mẹ khi đẻ và trẻ sơ sinh ở những sản phụ chuyển dạ đẻ tại Bệnh viện đa khoa Kiến An trong 3 tháng năm 2017.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Là những sản phụ chuyển dạ vào đẻ tại Khoa Sản, Bệnh viện đa khoa Kiến An, Hải Phòng, trong thời gian 03 tháng kể từ 01/4 đến 30/6/2017.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Tuổi thai ≥ 22 tuần (tính từ ngày đầu kỳ kinh cuối hoặc theo dự kiến sinh theo siêu âm trong 3 tháng đầu), một thai, ngôi đầu, thai sống, có kết quả xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi bằng máy Laser trước đẻ, trước mổ.

Tiêu chuẩn loại trừ

Thai < 22 tuần, đa thai, thai chết lưu, thai dị tật... Sản phụ đẻ ở nơi khác chuyển về. Mắc các bệnh toàn thân ảnh hưởng đến tạo máu hoặc mắc các bệnh lý thai kỳ hiện tại: tiền sản giật, rau tiền đạo, đái tháo đường thai kỳ... Mất máu cấp do chấn thương, tai nạn.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang

Cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận không xác suất, trong 03 tháng từ 01/4 đến 30/6/2017, chúng tôi thu thập được 378 trường hợp thiếu máu ở sản phụ thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.

Thu thập thông tin và dữ liệu: Lấy thông tin từ hồ sơ bệnh án của bệnh viện. Ghi chép thông tin vào phiếu thu thập dữ liệu của nghiên cứu.

Một số biến số nghiên cứu

- Đặc điểm của sản phụ: Tuổi, nơi ở, nghề nghiệp, số lần đẻ, kết quả xét nghiệm máu.

- Kết cục thai kỳ về phía mẹ: Cách đẻ, chảy máu sau đẻ, nhiễm khuẩn sau đẻ.

- Kết cục thai kỳ về phía con: Tuổi thai khi sinh, cân nặng khi sinh, sơ sinh chậm phát triển trong tử cung, Apgar phút thứ 1 và phút thứ 5 sau sinh, tử vong sơ sinh.

Một số tiêu chuẩn liên quan đến nghiên cứu: Theo hướng dẫn của WHO, thiếu máu ở PNCT là khi Hb < 110 g/l và được chia làm 3 mức độ: Nhẹ (Hb:

90-110g/l, trung bình (Hb: 70-90g/l), nặng (Hb: <70 g/l). Chảy máu sau đẻ khi lượng máu mất >500ml. Thai chậm tăng trưởng khi cân nặng dưới đường bách phân vị 10 so với tuổi thai tương ứng. Ngạt khi chỉ số Apgar < 7 điểm.

Xử lý số liệu: Sử dụng test χ^2 hoặc Fisher's exact test để kiểm định sự khác biệt giữa các tỷ lệ phần trăm, sử dụng t-test hoặc ANOVA test để kiểm định sự khác biệt giữa các giá trị trung bình, có ý nghĩa với $p < 0,05$.

Đạo đức nghiên cứu: Được sự đồng ý của đối tượng tham gia nghiên cứu. Thông tin cá nhân của ĐTNC được bảo đảm bí mật tuyệt đối. Nghiên cứu được hội đồng thông qua đề cương của Hội đồng khoa học, Trường Đại học Y Dược Hải Phòng phê chuẩn.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu		n	%
Tuổi mẹ	< 20	18	4,8
	20-29	280	74,1
	30-39	75	19,8
	≥ 40	5	1,3
Nghề	Nội trợ	108	28,6
	Công nhân	197	52,1
	Nông dân	16	4,2
	Cán bộ, công chức	31	8,2
	Nghề khác	26	6,9
Số lần đẻ	0	137	36,2
	1	197	52,1
	≥ 2	44	11,7
Tuổi thai	22-28	6	1,6
	29-32	15	4,0
	33-36	25	6,6
	≥ 37	332	87,8
Mức độ thiếu máu	Nhẹ	324	85,7
	Trung bình	54	14,3
	Nặng	0	0

Bảng 2. Cách đẻ của những sản phụ thiếu máu

Thiếu máu	Cách đẻ	Đẻ thường		Mổ lấy thai		Đẻ thủ thuật		P
		n	%	n	%	n	%	
Nhẹ		162	50,0	162	50,0	0	0	>0,05
Trung bình		26	48,1	27	50,0	1	1,9	
Tổng		188	49,7	189	50,0	1	0,3	

Nhận xét:

- Tỷ lệ đẻ thường trong nhóm thiếu máu nhẹ là 50,0%, cao hơn so với nhóm thiếu máu trung bình.
- Tỷ lệ mổ lấy thai là như nhau giữa nhóm thiếu máu nhẹ và thiếu máu trung bình.

Bảng 3. Tình trạng chảy máu sau đẻ của những sản phụ thiếu máu

Thiếu máu	Có chảy máu sau đẻ		Không chảy máu sau đẻ		OR	95% CI
	n	%	n	%		
Trung bình	3	5,6	51	94,4	9,3	5,3-18,3
Nhẹ	2	0,6	322	99,4		

- Nhận xét: Nguy cơ chảy máu sau đẻ ở những sản phụ thiếu máu mức độ trung bình cao gấp 5,3 lần so với thiếu máu mức độ nhẹ ($p < 0,01$).

Bảng 4. Tỷ lệ nhiễm khuẩn sau đẻ ở những sản phụ thiếu máu

Thiếu máu	NK sau đẻ		Không		OR	95% CI
	N	%	N	%		
Trung bình	4	7,4	50	92,6	2,2	1,2-4,2
Nhẹ	11	3,4	313	96,6		

Nhận xét:

- Tỷ lệ nhiễm khuẩn sau đẻ là 15/378 trường hợp thiếu máu, chiếm 4,0%.

- Tỷ lệ nhiễm khuẩn sau đẻ ở nhóm sản phụ thiếu máu trung bình là 7,4%, cao hơn so với thiếu máu nhẹ 3,4% với $P < 0,05$

Bảng 5. Tình trạng đẻ non ở những sản phụ thiếu máu

Thiếu máu	Tuổi thai (tuần)		OR		95% CI	
	< 37	≥ 37	n	%		
Trung bình	16	29,6	38	70,4	3,2	1,3-8,7
Nhẹ	30	9,3	294	90,7		
Tổng	46	12,1	332	87,9		

Nhận xét:

- Tỷ lệ đẻ non của các sản phụ thiếu máu là 12,1%.

- Tỷ lệ đẻ non của các trường hợp thiếu máu trung bình là 29,6%, cao hơn so với tỷ lệ này của nhóm thiếu máu nhẹ 9,3% với $p < 0,01$.

Bảng 6. Tình trạng sơ sinh chậm phát triển trong tử cung ở những sản phụ thiếu máu

Thiếu máu	Sơ sinh		OR		95% CI	
	CPTTC	Không CPTTC	n	%		
Trung bình	11	20,0	43	80,0	1,4	1,1-5,2
Nhẹ	48	14,8	276	85,2		
Tổng	59	84,4	319	15,6		

Nhận xét: Tỷ lệ thai chậm phát triển trong tử cung trong nhóm thiếu máu trung bình là 20%, cao hơn so với nhóm thiếu máu nhẹ với $p < 0,05$.

Bảng 7. Chỉ số Apgar của sơ sinh ở những sản phụ thiếu máu

Thiếu máu	Apgar phút 1 < 7		Apgar phút 1 ≥ 7	
	n	%	n	%
Trung bình	6	11,5	48	88,5
Nhẹ	28	8,6	296	91,4
Tổng	34	9,0	344	91,0

Nhận xét: Không có sự khác biệt về chỉ số Apgar ở phút thứ nhất của sơ sinh khi so sánh giữa hai nhóm sản phụ thiếu máu trung bình và thiếu máu nhẹ.

BÀN LUẬN

Tuổi của sản phụ được phân bố từ 16 đến 45 tuổi, trong đó nhóm sản phụ từ 20 - 30 chiếm tỷ lệ cao nhất (74,1%), tiếp đến là nhóm tuổi 30 - 40 (chiếm 19,8%), phù hợp với độ tuổi sinh đẻ.

Phần lớn sản phụ thiếu máu là công nhân (52,1%) hoặc nội trợ (28,6%), cán bộ công chức chỉ gặp ở 31 sản phụ chiếm 8,2%, đặc biệt chỉ có 16 trường hợp làm nghề nông chiếm 4,2%, có thể do người dân khu vực Kiến An, Hải Phòng dần dần chuyển sang làm cho các khu công nghiệp, có thể đó là lý do làm tỷ lệ các sản phụ làm công nhân cao nhất. Đa số là các trường hợp sinh con thứ hai chiếm 52,1%, tỷ lệ sinh con so chiếm 36,2%.

Tỷ lệ mổ lấy thai ở nhóm thiếu máu trung bình là 27/54 ca, chiếm 50,0%, bằng tỷ lệ mổ lấy thai ở nhóm thiếu máu nhẹ là 162/324 ca cũng chiếm 50,0%. Như vậy, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt về cách đẻ ở các sản phụ có mức độ thiếu máu khác nhau. Theo tác giả Phan Thị Ngọc Bích, tỷ lệ đẻ thường ở nhóm thiếu máu là 50,5%, ở nhóm không thiếu máu là 52,5% [4]. Nghiên cứu của Broek năm 2000 trên 615 sản phụ cho thấy tỷ lệ mổ lấy thai ở nhóm sản phụ bị thiếu máu cao hơn [5]. Trung tâm dự phòng và kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ CDC khuyến cáo, những sản phụ bị thiếu máu thiếu sắt sẽ có quá trình chuyển dạ khó khăn hơn do chất lượng cơ co tử cung bị ảnh hưởng, do khả năng chịu đựng chuyển dạ của người mẹ bị giảm sút và do khả năng cơ bóp cầm máu sau đẻ của tử cung suy giảm [6].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 03/54 trường hợp được chẩn đoán thiếu máu trung bình khi vào viện có chảy máu sau đẻ chiếm 5,6%, trong khi tỷ lệ chảy máu sau đẻ trong nhóm thiếu máu nhẹ chỉ là 0,6%. Như vậy, nguy cơ chảy máu sau đẻ ở nhóm thiếu máu trung bình cao hơn so với nhóm thiếu máu nhẹ. Nghiên cứu của Engstrom J.L tại đại học Illinois, Chiacgo cho thấy tại bệnh viện thiếu máu sau

đề có liên quan mật thiết đến thiếu máu khi có thai [7], mức độ thiếu máu càng nặng thì số lượng máu mất trong cuộc đẻ càng cao và nguy cơ băng huyết càng lớn.

Chúng tôi thấy nhiễm khuẩn sau đẻ gặp ở 15/378 trường hợp thiếu máu, chiếm 4,0%. Tỷ lệ nhiễm khuẩn sau đẻ ở nhóm sản phụ thiếu máu trung bình là 7,4%, cao hơn so với thiếu máu nhẹ 3,4% với $p < 0,05$.

Theo khuyến cáo của WHO [8] về dự phòng và điều trị nhiễm khuẩn hậu sản, cứ 1000 ca đẻ thì có 34 trường hợp mẹ bị nhiễm khuẩn sau sinh, nếu người mẹ còn có tình trạng thiếu máu trước đẻ thì tỷ lệ nhiễm khuẩn hậu sản tăng lên đến 5,3%.

Thiếu máu mẹ là tình trạng phổ biến trong sản khoa, đặc biệt là những quốc gia đang phát triển. Đã có nhiều công trình nghiên cứu khẳng định thiếu máu mẹ làm tăng một số nguy cơ cho sơ sinh, trong đó có đẻ non. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đẻ non ở nhóm sản phụ bị thiếu máu là 12,1%, tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Phan Thị Ngọc Bích tại BV PS TW năm 2007 là 12,3%. Cũng theo tác giả này, nguy cơ đẻ non ở những sản phụ bị thiếu máu cao gấp 1,99 lần so với sản phụ không bị thiếu máu (95%CI: 1,54 - 2,57) [4].

Có mối liên quan giữa tình trạng thiếu máu của mẹ với tỷ lệ chậm phát triển trong tử cung của sơ sinh. Tỷ lệ thai chậm phát triển trong tử cung trong nhóm thiếu máu trung bình là 20%, cao hơn so với nhóm thiếu máu nhẹ là 14,8% với $p < 0,05$. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hương Linh thực hiện năm 2006 cũng cho thấy nguy cơ sinh con CPTTC ở nhóm thai phụ thiếu máu cao gấp 1,88 lần so với nhóm thai phụ không thiếu máu 95%CI: 1,1-3,16 [9]. Khi người phụ nữ mang thai cần có nhu cầu dinh dưỡng cao hơn để nuôi thai phát triển và chuẩn bị năng lượng dự trữ cho nuôi con sau khi đẻ. Khi thai phụ bị thiếu máu, cơ thể mẹ sẽ không cung cấp đủ dinh dưỡng cho thai nhi phát triển do đó làm tăng tình trạng thai CPTTC.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.16 của chúng tôi cho thấy, có 34/378 trường hợp sơ sinh sinh ra từ các bà mẹ thiếu máu có Apgar phút thứ nhất < 7 điểm, chiếm tỷ lệ 9,0%, tuy nhiên không có sự khác biệt về chỉ số Apgar ở phút thứ nhất của sơ sinh khi so sánh giữa hai nhóm sản phụ thiếu máu trung bình và thiếu máu nhẹ. Tỷ lệ sơ sinh có Apgar phút thứ nhất < 7 ở nhóm thiếu máu trung bình là 11,5%, tương tự như ở nhóm thiếu máu nhẹ là 8,6% ($p > 0,05$).

Tuy nhiên, nghiên cứu của Karim S.A ở Pakistan năm 2004 cho thấy, nguy cơ chỉ số Apgar thấp ở phút thứ nhất của sơ sinh sinh ra từ những bà mẹ thiếu máu cao gấp 1,7 lần so với sơ sinh sinh ra từ những bà mẹ không thiếu máu [10].

KẾT LUẬN

- 50,0% các trường hợp thiếu máu được mổ lấy thai, không có sự khác biệt giữa nhóm thiếu máu trung bình và thiếu máu nhẹ.

- Tỷ lệ chảy máu sau đẻ ở nhóm sản phụ thiếu máu mức độ trung bình là 5,6%, cao gấp 9,3 lần so với nhóm thiếu máu nhẹ ($p < 0,010$).

- Tỷ lệ nhiễm khuẩn sau đẻ của các sản phụ thiếu máu là 4,0%, ở nhóm thiếu máu trung bình là 7,4%, cao hơn so với thiếu máu nhẹ 3,4% ($p < 0,05$).

- Tỷ lệ đẻ non của các sản phụ thiếu máu là 12,1%, ở nhóm thiếu máu trung bình là 29,6%, cao hơn so với nhóm thiếu máu nhẹ 9,3% ($p < 0,01$).

- Tỷ lệ thai chậm phát triển trong tử cung của các sản phụ thiếu máu là 15,6%, ở nhóm thiếu máu trung bình là 20%, cao hơn so với nhóm thiếu máu nhẹ 14,8% ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO global database on anaemia, Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. pp 26 -29
2. Levy A., Fraser D. et al (2005). "Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery" Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005, 122(2): pp 182-6.
3. Gwinyai Masukume et al. (2015). Risk Factors and Birth Outcomes of Anaemia in Early Pregnancy in a Nulliparous Cohort. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0122729 April 15, 2015
4. Phan Thị Bích Ngọc (2008). Nghiên cứu tình trạng thiếu máu ở thai phụ đẻ tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương năm 2007. Luận văn thạc sĩ y học, Trường đại học Y Hà Nội 2008.
5. Broek N.R, Rogerson S.J (2000). "Anemia in pregnancy in South Malawi". BIOG. 107(4), pp 445-451.
6. Center for disease control and prevention (1998). "Recommendation to prevent and control iron deficiency in the US". MMWR Morb Mortal Wkly Rep 47(3), pp 1-29.
7. Engstrom J.L, Sittler CP. (1994). "Nurse - Midwifery management of Iron deficiency anemia during pregnancy" J. Nurse - Midwifery 39, pp 20-34.
8. WHO Recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections: evidence base. 2015, Vol 1, p.3.
9. Nguyễn Thị Hương Linh (2006). "Nghiên cứu một số yếu tố liên quan thai chậm phát triển trong tử cung tại BVPSTƯ năm 2006". Luận văn thạc sĩ Y hắc - Trường Đại học Y Hà Nội.
10. Karim S.A et al (2004). "Anaemia in pregnancy its cause in the underprivileged class of Karachi," JPMA Journal of the Medical Association of Pakistan, 34(4); pp 90-92.



ISSN 1859 - 1663

JPM **8** (1077)
2018

TẠP CHÍ Y HỌC THỰC HÀNH

JOURNAL OF PRACTICAL MEDICINE

CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HÀI PHÒNG



Năm thứ sáu ba Số 8 (1077) 2018. Bộ Y tế xuất bản và phát hành hằng tháng
The 63rd year No. 8 (1077) 2018. Ministry of health publishes and releases monthly

5. Phạm Thị Thu Hương, Nguyễn Thị Lâm, Nguyễn Lương Hạnh, Nguyễn Trọng Hưng (2004), "Kết quả bệnh loãng xương và các yếu tố nguy cơ ở phụ nữ Hà Nội 2004", Hội nghị Loãng xương... Bệnh lý âm thầm, Viện Dinh dưỡng - Hội Thấp khớp học Việt Nam - Anlene.

6. Vũ Thị Thanh Thủy (2006), "Bệnh loãng xương, chẩn đoán và điều trị", Tài liệu tập huấn Chuyên đề cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai, tr. 25-31.

7. Cooper C, Campion G, Melton LJ (1992). "Hip fractures in the elderly: A world-wide projection". Osteoporos Int. 2: 285- 289.

8. Fransen M, L. Bridgett, L. March et al (2004). The epidemiology of osteoarthritis in Asia. *JRheum Dis*, 14 (2), 113-121

9. Manal Hasan R.S (2010). Clinical features and pathogenetic mechanisms of osteoarthritis of the hip and knee. *BC MEDICAL JOURNAL*, 52 (08), 393-398.

10. Felson D.T, R. C. Lawrence, P. A. Dieppe et al (2000). Osteoarthritis: new insights. Part 1: disease and its risk factors. *Ann Intern Med*, 133: 635-646.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG TRONG CHẨN ĐOÁN CHỮA NGOÀI TỬ CUNG SỚM TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG

BÙI VĂN HIẾU, THÁI THỊ HUYẾN, ĐÀO THỊ HẢI YẾN, NGUYỄN THỊ HOÀNG TRẦN
Đại học Y Dược Hải Phòng

TÓM TẮT

Nghiên cứu nhằm mục tiêu: Mô tả triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng trong chẩn đoán sớm CNTC chưa vỡ tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng. Nghiên cứu cắt ngang mô tả theo dõi dọc trên 100 bệnh nhân chẩn đoán là chữa ngoài tử cung chưa vỡ tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng trong thời gian từ 12/2016 - 3/2017. Kết quả cho thấy đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân CNTC chưa vỡ gồm 3 triệu chứng: chậm kinh, đau bụng, ra máu âm đạo với tỷ lệ lượt là 79%; 80% và 75%. Số bệnh nhân có cả 3 triệu chứng chiếm 41%. Đau bụng chủ yếu là tăng dần và giữ nguyên điểm đau chiếm 91,25% với điểm đau trung bình trước mổ lần lượt là $5,59 \pm 0,89$ và $4,33 \pm 1,56$. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ β hCG tăng từ $0 - < 66\%$ chiếm 61,54%, tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ β hCG giảm $< 35\%$ chiếm 23,07%. Đa số bệnh nhân có niêm mạc tử cung $< 12\text{mm}$ chiếm tỷ lệ 72%.

Kết luận: Trong CNTC chưa vỡ đa số bệnh nhân có điểm đau trung bình và triệu chứng đau tăng dần hoặc giữ nguyên. Nồng độ β hCG thường tăng hoặc giảm ít.

Từ khóa: Chữa ngoài tử cung chưa vỡ.

SUMMARY

DESCRIBE CLINICAL AND PARA CLINICAL CHARACTERISTICS INEARLY ECTOPIC PREGNANCY PATIENTS AT HOSPITAL OF OBSTETRIC AND GYNOCOLOGI

Objectives: Describe clinical and Para clinical characteristics inearly ectopic pregnancy patients at Haiphong Hospital of Obs&Gyn from Dec 2016 to Mar

2017. **Subjects and method:** a descriptive cross sectional study was conducted 100 patients with diagnosis of early ectopic pregnancy. **Results:** Symptoms of ectopic pregnancy included: late per abdominal pain, vaginal bleeding with the following rate 79%, 80% and 75%. Rate of patients who had three symptoms was 41%. Mean of pain score before surgery was 5.59 ± 0.89 and 4.33 ± 1.56 . Rate of increasing serum β hCG level from 0 to $< 66\%$ was 61.54% and rate of decreasing serum β hCG level than 35% was 23.07%. Rate of patients with endometrial thickness of less than 12mm was 72%.

Conclusions: In early ectopic cases, all patients have mild pain score. Serum β hCG level fluctuated lightly.

Keywords: early ectopic pregnancy

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chửa ngoài tử cung (CNTC) là một cấp cứu khoa sản suất 1/100 tổng số trường hợp có thai gặp, ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe, khả năng sinh sản. Ở những bệnh nhân chẩn đoán muộn khi những ảnh hưởng đến tính mạng, sức khỏe của bệnh nhân mà còn tăng chi phí cho điều trị, thời gian nằm viện dài, khả năng hồi phục chậm. Theo thống kê CNTC ngày càng tăng tại Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội, tỷ lệ CNTC có chiều hướng gia tăng rõ rệt, năm 2004 tỷ lệ CNTC/ tổng số đẻ thường là 2,09% (316/15098), năm 2007 tỷ lệ này là 2,76% (631/22880), đến năm 2017 tỷ lệ này đã tăng lên là 3,66% (1095/29917). Hiện

cùng với sự phát triển của hệ thống chăm sóc sức khỏe sinh sản, việc áp dụng các phương tiện hiện đại trong chẩn đoán như siêu âm đầu dò âm đạo, định lượng β HCG, đặc biệt là nội soi chẩn đoán, CNTC ngày càng được chẩn đoán sớm, giúp cho các thầy thuốc lâm sàng phát hiện và xử trí ngay từ giai đoạn chưa rõ. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Mô tả diễn biến triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân CNTC chưa vỡ tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng.

ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* Tiêu chuẩn lựa chọn

+ Tất cả bệnh nhân CNTC chưa vỡ được điều trị phẫu thuật nội soi và kết quả mô bệnh học trả lời thấy gai rau ở bệnh phẩm.

+ Có đầy đủ các thông tin nghiên cứu.

+ Bệnh nhân được giải thích và đồng ý tham gia nghiên cứu.

* Tiêu chuẩn loại trừ

+ Bệnh nhân CNTC vỡ, CNTC thể huyết tụ thành nang.

+ Bệnh nhân phẫu thuật không quan sát thấy khối chứa ngoài buồng tử cung.

+ CNTC chưa vỡ nhưng được điều trị nội khoa.

+ Không đầy đủ thông tin nghiên cứu.

+ Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: cắt ngang mô tả.

- Các bước tiến hành nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán theo dõi CNTC nhập viện theo

dõi và xử trí: Sẽ được lấy thông tin về tiền sử, dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng, quá trình theo dõi trước, đánh giá điểm đau khi bệnh nhân có dấu hiệu đau bụng theo thang điểm đau pain scale. Bệnh nhân sẽ được chỉ định phẫu thuật khi được chẩn đoán là CNTC. Nếu còn nghi ngờ bệnh nhân sẽ được theo dõi tiếp làm lại β HCG sau 48h, hoặc siêu âm lại, chọc dò túi cùng, hoặc hút buồng tử cung khi có chỉ định. Khi được chẩn đoán là CNTC bệnh nhân sẽ được phẫu thuật, trước khi phẫu thuật bệnh nhân đánh giá lại điểm đau theo thang điểm đau. Bệnh nhân sẽ bị loại ra khỏi nhóm nghiên cứu khi không quan sát thấy khối chứa ngoài buồng tử cung. Khi quan sát thấy khối chứa ngoài buồng tử cung đánh giá lượng máu trong ổ bụng, vị trí, kích thước khối chứa và cách xử trí.

- Cỡ mẫu: chọn mẫu thuận tiện ngẫu nhiên không xác suất.

- Thu thập số liệu dựa trên mẫu phiếu thu thập số liệu đã thiết kế sẵn.

- Thu thập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu 100 bệnh nhân chưa ngoài tử cung chưa vỡ chúng tôi thấy: Tỷ lệ bệnh nhân có một trong tam chứng CNTC cao, tỷ lệ bệnh nhân chậm kinh 79%, tỷ lệ bệnh nhân đau bụng 80%, có 75% bệnh nhân ra máu bất thường.

Bảng 1. Bảng tương quan giữa số ngày đau bụng và điểm đau.

Số ngày đau bụng	n	%	Điểm đau (X \pm SD)	P
Không đau	20	20%		< 0,05
1 - \leq 3	52	52%	4,83 \pm 1,56	
Trên 3 - \leq 5	12	12%	5,17 \pm 1,19	
Trên 5 - \leq 10	8	8%	4,5 \pm 1,93	
> 10	8	8%	3,5 \pm 1,19	
X \pm SD	2,32 \pm 0,11			

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân đau bụng > 5 ngày chiếm tỷ lệ thấp 16% thường có mức độ đau thấp, bệnh nhân đau bụng 1 - 3 ngày chiếm tỷ lệ cao 52%, đây là nhóm đối tượng có điểm đau cao 4,83 \pm 1,56 sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Bảng 2. Diễn biến đau bụng của bệnh nhân:

Tình chất đau	n	%	Bắt đầu (X \pm SD)	Trước mổ (X \pm SD)	P
Tăng dần	34	42,5%	2,59 \pm 1,13	5,59 \pm 0,89	< 0,01
Giữ nguyên	39	48,75%	4,26 \pm 1,6	4,33 \pm 1,56	
Giảm đi	7	8,75%	4,57 \pm 0,98	2,57 \pm 1,13	

Nhận xét: Có 7 bệnh nhân triệu chứng đau bụng giảm dần chiếm tỷ lệ 8,75%, đa số triệu chứng đau thường giữ nguyên hoặc tăng lên chiếm tỷ lệ 91,25%.

- Nhóm bệnh nhân có đau bụng tăng dần điểm đau điểm đau trung bình trước mổ cao $5,59 \pm 0$ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê điểm đau khi bắt đầu đau bụng và trước mổ. Thời gian ra máu trung bình là $6,51 \pm 8,44$ ngày trong đó tỷ lệ thời gian rong máu <10 ngày chiếm tỷ lệ đa số 43%. Hầu hết bệnh nhân CNTC khám đều có dấu hiệu bất thường, tỷ lệ bệnh nhân phần phụ nề ấn đau 90%, triệu chứng đi đờ cứng đau (53%) và cứng độ đau 51%.

2. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Trong 100 bệnh nhân, tỷ lệ bệnh nhân có khối bất thường bên phần phụ là 93% chỉ có 7% bệnh nhân có ảnh hưởng ngoài buồng tử cung.

Bảng 3. Niêm mạc tử cung trong siêu âm

Niêm mạc tử cung	n	%	X ± SD
≤ 8 mm	39	39%	9,92 ± 0,41 (3 - 2)
Trên 8 - ≤ 12mm	33	33%	
> 12 mm	28	28%	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có niêm mạc tử cung ≤ 12mm là 72%, trong đó chủ yếu nhóm bệnh nhân niêm mạc tử cung < 8 mm. Niêm mạc tử cung mỏng nhất là 3mm và dày nhất là 22mm, giá trị trung bình là $9,92 \pm 0,41$.

Bảng 4. Liên quan giữa nồng độ βhCG và niêm mạc tử cung (n=100)

Niêm mạc tử cung	βhCG (X ± SD)	min	max	P
≤ 8 mm	1942,85 ± 2513,27	132,5	13449	> 0,05
Trên 8 - ≤ 12 mm	6089,82 ± 11774,79	238,4	58838	
> 12mm	5268,11 ± 6925,8	688,6	29649	

Nhận xét: Nồng độ βhCG cao tương ứng với sự tăng độ dày của niêm mạc tử cung không có ý nghĩa thống kê với P > 0,05.

Bảng 5. Diễn biến nồng độ βhCG

Diễn biến βhCG trước mổ	n	%
Tăng từ 0 - < 66%	24	61,54%
Tăng ≥ 66%	3	7,695%
Giảm < 35%	9	23,07%
Giảm ≥ 35%	3	7,695%
Tổng	39	100%

Nhận xét: - Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ βhCG tăng < 66% chiếm 61,54%. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ βhCG giảm < 35% là 23,07%.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đa số bệnh nhân có 1 trong 3 tam chứng chửa ngoài tử cung, tỷ lệ bệnh nhân có cả 3 triệu chứng là 41%. Số ngày đau bụng trên 5 ngày chiếm tỷ lệ thấp 16% thường có mức độ đau thấp. Có lẽ do mức độ đau thấp bệnh nhân chịu đựng được nên thường đến viện muộn khi triệu chứng đau kéo dài dai dẳng hoặc đau tăng lên hoặc kèm với các triệu chứng bất thường khác như chậm kinh, ra máu âm đạo khiến bệnh nhân phải đi khám. Tỷ lệ bệnh nhân có số ngày đau bụng từ 1 - ≤ 3 ngày chiếm tỷ lệ cao

nhất 52% có điểm đau trung bình cao $4,83 \pm$. Có thể do mức độ đau nhiều khiến bệnh nhân phải đi khám sớm hay ngưỡng đau này làm bệnh nhân không chịu được phải nhập viện. Vì trường hợp chửa ở đoạn kẽ vòi tử cung triệu chứng đau bụng thường âm ỉ, kéo dài và càng tăng [1]. Có 7 bệnh nhân có triệu chứng bụng giảm dần chiếm tỷ lệ 8,75%, đa số triệu chứng đau thường tăng lên hoặc giữ nguyên chiếm tỷ lệ 91,25%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,01.

Số ngày ra máu: Số ngày ra máu trung bình $6,51 \pm 8,44$, tỷ lệ bệnh nhân có số ngày ra máu dưới 10 ngày chiếm tỷ lệ cao hơn 43%. Ra máu biểu hiện đầu tiên của tổn thương vòi tử cung vòi tử cung bắt đầu bị tổn thương và rụng trứng nhưng lúc đầu chỉ ra ít một làm biến đổi dịch đạo. Khi khối thai lớn hơn và vòi tử cung bị rụng nhiều hơn máu sẽ ra nhiều hơn và sẽ có màu đỏ hoặc đỏ thẫm. Số ngày ra máu còn phụ thuộc vị trí làm tổ của thai và khả năng chịu đựng của bệnh nhân [1]. Nếu thai làm tổ ở vị trí trật hẹp eo vòi tử cung hoặc đoạn kẽ số ngày ra máu có thể thấp hơn nhưng sớm hơn do khối thai phát triển làm vòi tử cung bị căng giãn nhiều gây chảy máu nhiều, dọa vỡ còn nếu làm tổ ở đoạn bóng

đoạn loa vòi tử cung là những vị trí rộng hơn nên khối thai có thể phát triển lâu hơn.

2. Cận Lâm Sàng

Niêm mạc tử cung trong siêu âm: Tỷ lệ bệnh nhân có niêm mạc tử cung $\leq 12\text{mm}$ là 72% trong đó chủ yếu là nhóm bệnh nhân có niêm mạc tử cung $\leq 8\text{mm}$ (39%). Niêm mạc tử cung trung bình là $9,92 \pm 0,41$. Trong đó mỏng nhất là 3 mm và dày nhất là 22mm. Trong CNTC do khối thai làm tổ ở ngoài buồng tử cung nên gai rau kém phát triển, sự chế tiết βhCG có thể bị hạn chế làm nồng độ estrogen và progesterone thấp dẫn đến niêm mạc tử cung kém phát triển, cũng có thể chẩn đoán sớm nên niêm mạc chưa có biến đổi nhiều hoặc cả hai.

Đặc điểm nồng độ βhCG trong CNTC: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của tác giả Vũ Thị Đức (2012 - 2013). Điều này phù hợp với thực tế tại các cơ sở sản phụ khoa hiện đại nói chung và bệnh viện Phụ sản Hải Phòng nói riêng, chứng tỏ trong những năm gần đây CNTC ngày càng được chẩn đoán và xử trí sớm. Hàm lượng βhCG có độ lệch chuẩn rất lớn từ 132,5 đến 58838 mIU/ml. Điều này phù hợp với nhận định của các tác giả trong nước cũng như quốc tế là giá trị tuyệt đối của hàm lượng βhCG không có giá trị nhiều trong chẩn đoán CNTC và không có mối tương quan với kích thước của khối thai vì nồng độ βhCG phụ thuộc vào vị trí làm tổ của phôi và khả năng nuôi dưỡng rau của từng người bệnh.

Diễn biến của nồng độ βhCG : Trong một nghiên cứu năm 2004 [3] với 287 bệnh nhân có đau và ra máu bất thường, nồng độ βhCG ở những trường hợp thai sống trong tử cung tăng ít nhất là 24% trong vòng 24h và 53% trong vòng 48h [34]. Gần đây, hầu hết các nhà thực hành lâm sàng chấp nhận mức tăng tối thiểu của nồng độ βhCG trong thai bình thường là từ 50 - 66% trong vòng 48h. Nồng độ βhCG giảm nhiều trong 2 ngày, từ 21 - 35% trở lên thường là dấu hiệu của sảy thai hoặc CNTC thể thoái triển [5]. Nồng độ βhCG tăng tương ứng với niêm mạc tử cung không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Theo lý thuyết nồng độ βhCG tăng sẽ kích thích tiết nhiều estrogen và progesterone làm niêm mạc tử cung phát triển có nghĩa là nồng độ βhCG sẽ tăng tỷ lệ thuận với độ dày niêm mạc tử cung. Tuy nhiên kết quả này tùy thuộc vào kinh nghiệm của người làm siêu âm. Vì vậy cần có một nghiên cứu lớn hơn

để xác định máu muộn hơn và số ngày ra máu có thể nhiều hơn.

KẾT LUẬN

- Kết quả nghiên cứu cho thấy đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân CNTC chưa vỡ gồm 3 triệu chứng: chậm kinh, đau bụng, ra máu âm đạo với tỷ lệ lần lượt là 79%; 80% và 75%. Số bệnh nhân có cả 3 triệu chứng chiếm 41%. Đau bụng chủ yếu là tăng dần và giữ nguyên điểm đau chiếm 91,25% với điểm đau trung bình trước mổ lần lượt là $5,59 \pm 0,89$ và $4,33 \pm 1,56$. Tỷ lệ bệnh nhân đau bụng > 5 ngày chiếm tỷ lệ thấp 16% thường có mức độ đau thấp, bệnh nhân đau bụng 1 - 3 ngày chiếm tỷ lệ cao 52%, đây là nhóm đối tượng có điểm đau cao $4,83 \pm 1,56$ sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Tỷ lệ bệnh nhân có niêm mạc tử cung $\leq 12\text{mm}$ là 72%, trong đó chủ yếu nhóm bệnh nhân có niêm mạc tử cung $< 8\text{mm}$. Niêm mạc tử cung mỏng nhất là 3 mm và dày nhất là 22 mm, giá trị trung bình là $9,92 \pm 0,41$. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ βhCG tăng từ 0 - < 66% chiếm 61,54%, tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ βhCG giảm < 35% chiếm 23,07%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Anh Tuấn (2003), "Hút điều hòa kinh nguyệt có biến chứng sớm và hậu quả CNTC ở 3 bệnh viện Phụ sản tại Hà Nội", *Tạp chí y học thực hành số 482, tháng 7/2004, tr 16 - 19.*
2. Phạm Yến Vân (2012), "Nghiên cứu về chẩn đoán và điều trị CNTC tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng", *Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp 2, Đại học Y Hải Phòng.*
3. Hồ Văn Việt (2009), "Nghiên cứu chẩn đoán và xử trí CNTC năm 2008 và 2003 tại BVPSTW", *Luận văn tốt nghiệp Thạc sĩ y học, trường Đại học Y Hà Nội.*
4. Barnhart KT SM2 (2012), "Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined", *Obstet Gynecol, 104: 50 - 55.*
5. Bouyer J et al (2003), "Risk factors for ectopic pregnancy: A comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France". 2012. *Am J Epidemiol; 157: 185 - 194. Ref Type: Generic.*
6. Bukovic D, Simic M, Kopjar M, Zadro M, Fures M, Viskovic J, Unusic J (2000), "Early diagnosis and treatment of ectopic pregnancy" *Coll Antrapol 2000 Dec, 24(2): 391-5.*
7. Burry KA TAS - Ltea (2010), "Transvaginal ultrasonographic findings in surgically verified ectopic pregnancy" *Am J Obstet Gynecol 168: 1796, 1993 2010.*



ISSN 1859 - 1663

JPM **8** (1077)
2018

TẠP CHÍ Y HỌC THỰC HÀNH

JOURNAL OF PRACTICAL MEDICINE

CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HÀI PHÒNG



Năm thứ sáu ba Số 8 (1077) 2018. Bộ Y tế xuất bản và phát hành hàng tháng
The 63rd year No. 8 (1077) 2018. Ministry of health publishes and releases monthly

2. Kết quả điều trị

+ Lâm sàng: sau 4 tuần điều trị, đa số triệu chứng lâm sàng được cải thiện (88,6 % không còn triệu chứng đau bụng), và hầu như không còn các triệu chứng khác của VLDDTT.

+ Có 22/35 (62,9%) bệnh nhi vẫn còn vi khuẩn Helicobacter Pylory, gợi ý đến tình trạng gia tăng kháng kháng sinh của vi khuẩn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Nguyễn Văn Bằng (2005), "Một số đặc điểm dịch tễ học nhiễm Helicobacter pylori ở trẻ em Việt Nam", Tạp chí nghiên cứu y học, 35(2), tr. 14-19.
- [2] Nguyễn Thị Việt Hà, Phan Thị Hiền, Trần Văn Quang và cộng sự. (2010), "Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của viêm, loét dạ dày tá tràng do Helicobacter pylori ở trẻ em", Tạp chí Nhi khoa, 3(3&4), tr. 204-210.
- [3] Nguyễn Thị Việt Hà và Nguyễn Gia Khánh (2010), "Nghiên cứu tình trạng kháng kháng sinh ở trẻ em bị viêm dạ dày tá tràng có nhiễm Helicobacter pylori tại bệnh viện Nhi trung ương", Tạp chí Nhi khoa, 3(3&4), tr. 211-217.
- [4] Tống Quang Hưng (2010), "Đánh giá hiệu quả diệt Helicobacter pylori của hai phác đồ điều trị

viêm dạ dày mạn tính ở trẻ em", Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.

[5] Nguyễn Gia Khánh (2010), "Nhiễm Helicobacter pylori ở trẻ em, đặc điểm lâm sàng, điều trị", Tạp chí Nhi khoa, 3(3&4), tr. 21-28.

[6] Nguyễn Văn Ngoan (2004), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, nội soi, mô bệnh học và kết quả điều trị viêm dạ dày mạn tính có nhiễm Helicobacter pylori ở trẻ em", Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.

[7] Nguyễn Thị Cẩm Tú, Phạm Thị Ngọc Tuyết, Nguyễn Anh Tuấn (2011), "Viêm, loét dạ dày - tá tràng do Helicobacter pylori ở trẻ em: đặc điểm lâm sàng, nội soi và hiệu quả tiết trùng của phác đồ OAC", Tạp chí Nhi khoa, 4(1), tr. 14-22.

[8] Nguyễn Thị Út (2016), "Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng viêm loét dạ dày tá tràng do Helicobacter Pylori kháng kháng sinh ở trẻ em tại bệnh viện Nhi trung ương", Tạp chí nghiên cứu Y học 101(3), tr 74-78.

[9] Khademi F., Poursina F., Hosseini E. et al. (2015), "Helicobacter pylori in Iran: A systematic review on the antibiotic resistance", Iran J Basic Med Sci. 18(1), pp. 2-7.

[10] Robert W, F. J., John Clemens, (2003) "Helicobacter in developping country". Microbe and infection, 5, 705-713.

NGHIÊN CỨU CHẨN ĐOÁN, XỬ TRÍ VÀ TAI BIẾN CỦA RAU TIẾN ĐẠO Ở NHỮNG SẢN PHỤ CÓ VẾT MỔ ĐỂ CŨ TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG NĂM 2016

NGÔ THỊ UYÊN, NGUYỄN THỊ HOÀNG TRANG
Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét về chẩn đoán và xử trí rau tiến đạo trên sản phụ có vết mổ đẻ cũ (VMĐC) tại bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng năm 2016 và so sánh các nguy cơ và biến chứng của những sản phụ rau tiến đạo có VMĐC với những sản phụ không có VMĐC.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu có so sánh. Đối tượng nghiên cứu là hồ sơ những trường hợp có chẩn đoán là RTĐ với tiền sử có VMĐC. Các sản phụ này được thu thập thông tin về triệu chứng lâm sàng, kết quả siêu âm, các biến chứng chảy máu phải truyền máu trong mổ, các can thiệp cầm máu trong mổ, rau cài răng lược, tổn thương các tạng xung quanh và so sánh với nhóm RTĐ không có VMĐC.

Kết quả: Trong năm 2016, có 51 trường hợp RTĐ có VMĐC và 63 trường hợp RTĐ không có VMĐC. Triệu chứng lâm sàng chủ yếu của RTĐ có VMĐC là ra máu âm đạo trong 3 tháng cuối của thai kỳ, chiếm 76,4%. Vị trí rau bám trên siêu âm không có sự khác biệt giữa 2 nhóm RTĐ có VMĐC và RTĐ không có sẹo mổ cũ. Lượng máu truyền trung bình trong và sau mổ lấy thai ở nhóm RTĐ có VMĐC cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm RTĐ không có sẹo mổ cũ ($287,5 \pm 543,0$ ml so với $174,9 \pm 345,6$ ml). Tỷ lệ thắt động mạch tử cung ở nhóm RTĐ có VMĐC là 31,3%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm RTĐ không có sẹo mổ cũ. Tỷ lệ cắt TC để cầm máu ở nhóm RTĐ có VMĐC là 9,8%, cao hơn nhóm RTĐ không có VMĐC là 3,1% không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ RCRL ở nhóm có VMĐC là 9,8%, ở nhóm RTĐ không có

VMĐC 3,1%. Trong đó số ca tổn thương bàng quang/RCRL là 3/5 ca.

Kết luận: Về triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của RTĐ có VMĐC không có khác biệt so với RTĐ không có VMĐC, tuy nhiên tỉ lệ các biến chứng như chảy máu nhiều trong mổ, tỉ lệ phải can thiệp các biện pháp cầm máu, tỉ lệ RCRL và tổn thương bàng quang cao hơn so với nhóm RTĐ không có VMĐC.

SUMMARY

STUDY ON DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND COMPLICATION OF PLACENTA PRAEVIA WITH PREVIOUS CAESAREAN SECTION AT HAI PHONG OBSTETRIC & GYNEACOLOGY HOSPITAL IN 2016

A cross sectional study was undertaken to determine the relationship between previous caesarean section (CS), placenta praevia and placenta praevia accreta at HaiPhong Obstetric & Gynecology Hospital.

Of 114 cases of placenta praevia, 63 occurred in the unscar uterus and 51 occurred after previous CS. Placenta praevia complicated with heamorrhage which the amount of tranfusion blood is higher with a previous caesarean section compared with cases with no scar ($287,5 \pm 543,0$ ml compare with $174,9 \pm 345,6$ ml). In patients with placenta praevia occurring with a previous scar, 5 were complicated by placenta accreta (9.8%) compared with only 2 (3.1%) in unscarred uteri. The risk of hysterectomy with placenta praevia and uterine scar was 9.8%. There was no maternal death in the placenta praevia accreta group.

Conclusion: In patients with placenta praevia occurring with a previous scar, the risk of complication is higher than that of placenta praevia with no scar.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rau tiền đạo (RTĐ) là bệnh lý bất thường về vị trí rau bám, gây chảy máu nhiều vào 3 tháng cuối của thai kỳ.

Những năm gần đây, các tác giả nhận thấy có sự thay đổi về dịch tễ học và lâm sàng của RTĐ, trong đó nguyên nhân quan trọng phải kể đến là mổ đẻ.

Thực tế lâm sàng sản khoa hiện nay cho thấy tỉ lệ mổ lấy thai ngày càng tăng không chỉ trong nước mà trên toàn thế giới. Tỉ lệ mổ lấy thai trên thế giới những năm 80-90 khoảng 14%, tại Việt Nam là 15,27%. Tỉ lệ này năm 2004 tại Mỹ là 29,1%, tại Việt Nam năm 2005 là 39,7% [3]. Các nghiên cứu đã nhận thấy tỉ lệ mổ lấy thai tăng là nguyên nhân gây ra sự làm tổ bất thường của bánh rau ở những thai kỳ sau, trong đó có thai bám ở sẹo mổ đẻ và rau tiền đạo - rau cài răng lược. Mổ đẻ có liên quan rõ rệt với tỉ lệ RTĐ. Mổ lấy thai 1 lần tăng nguy cơ RTĐ tăng 4,5 lần, mổ lấy thai 2 lần nguy cơ tăng 7,4 lần [1].

RTĐ bám trên sẹo mổ đẻ làm tăng nguy cơ rau cài răng lược (RCRL) do sự thiếu oxy mô và mạch máu nuôi bất thường tại vùng sẹo mổ cũ. Trong 155,6 trường hợp sanh tại bệnh viện Nam California: Tỷ lệ RCRL là 9.3% ở RTĐ, và 0.004% ở trường hợp không phải RTĐ. Các tai biến trong chuyển dạ và mổ đẻ ở RTĐ bao gồm chảy máu ồ ạt, nguy cơ cắt tử cung, cầm máu cao, nguy cơ tổn thương vào các tạng lân cận như bàng quang, ruột. Các nghiên cứu nhận thấy RTĐ ở các trường hợp mổ đẻ có nguy cơ cao bị các biến trên, đặc biệt trong trường hợp RTĐ kèm theo RCRL[2]. Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng những năm gần đây cũng đã có ghi nhận những trường hợp RCRL trên RTĐ có sẹo mổ đẻ cũ, tuy nhiên chưa có thống kê đầy đủ về vấn đề này. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với 2 mục tiêu:

1. Nhận xét về chẩn đoán và xử trí rau tiền đạo trên sản phụ có sẹo mổ đẻ tại bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng năm 2016.

2. So sánh các nguy cơ và biến chứng của những sản phụ rau tiền đạo có sẹo mổ đẻ với những sản phụ không có sẹo mổ đẻ.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: tất cả hồ sơ lưu trữ của các sản phụ được chẩn đoán là rau tiền đạo mà có sẹo mổ đẻ cũ vào điều trị tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng năm 2016.

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả hồi cứu có so sánh.

Cỡ mẫu: thuận tiện.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Thai 28 tuần trở lên, có sẹo mổ đẻ, được chẩn đoán RTĐ qua lâm sàng và siêu âm.

- Được mổ đẻ tại bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng trong thời gian nghiên cứu

- Để làm nổi bật các nguy cơ và tai biến của RTĐ trên sẹo mổ đẻ cũ so với những trường hợp RTĐ không có sẹo mổ đẻ, chúng tôi chọn nhóm so sánh là tất cả các sản phụ RTĐ thỏa các tiêu chuẩn trên ngoại trừ có sẹo mổ đẻ vào điều trị cùng thời điểm nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Các sản phụ RTĐ nhưng hồ sơ bệnh án không đầy đủ các thông tin cần thiết cho nghiên cứu. Các sản phụ được chẩn đoán trước đẻ là RTĐ nhưng chẩn đoán sau đẻ không phải RTĐ.

Kỹ thuật thu thập số liệu: hồi cứu dựa trên thu thập các số liệu sẵn có tại hồ sơ bệnh án được lưu trữ tại phòng Kế Hoạch Tổng Hợp BVPSHP trong năm 2016.

Các biến số cần thu thập:

- Các thông tin cơ bản của sản phụ: tên, tuổi, địa chỉ.

- Tiền sử sản khoa: số lần đẻ, mổ đẻ, nạo, hút, sảy.
- Các triệu chứng lâm sàng: ra máu, đau bụng, thiếu máu
- Siêu âm: loại rau tiền đạo, hình ảnh RCRL.
- Xử trí sản khoa: mổ lấy thai
- Phương pháp cầm máu: khâu mũi chữ X, thắt động mạch tử cung, cắt tử cung.
- Các tai biến trong mổ: số đơn vị máu truyền, tổn thương bàng quang.

Xử lý số liệu:

Kiểm định χ^2 , test Fisher để xác định mức độ khác nhau khi so sánh 2 tỷ lệ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.- Kiểm định t - test khi so sánh 2 giá trị trung bình.

KẾT QUẢ

Trong năm 2016, có 51 trường hợp RTĐ có sẹo mổ cũ chiếm 44,7% và 63 trường hợp RTĐ không có sẹo mổ cũ, chiếm tỉ lệ 55,3%.

Bảng 1. Các đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Các đặc điểm		RTĐ có sẹo mổ đẻ (51)		RTĐ không có sẹo mổ (63)	
		n	%	n	%
Tuổi của sản phụ	<20	0	0	4	6,4
	20-35	37	72,5	44	69,8
	>35	14	26,4	15	23,8
Nơi ở	Nông thôn	23	45	26	41,3
	Thành thị	28	55	37	58,7
Tiền sử nạo hút thai	Có	18	35,3	24	38
	Không	33	64,7	39	62

Nhận xét: không có sự khác biệt về tuổi, nơi ở và tiền sử nạo hút thai giữa 2 nhóm RTĐ có VMĐC và không có VMĐC

Bảng 2. Các đặc điểm lâm sàng của rau tiền đạo có VMĐC và không có VMĐC

Các đặc điểm lâm sàng	RTĐ có sẹo mổ đẻ (51)		RTĐ không có sẹo mổ (63)	
	n	%	n	%
Ra máu 3 tháng cuối	39	76,4	43	68,2
Đau bụng	12	23,5	17	26,9
Ngồi bất thường	26	50,1	31	49,2
Thiếu máu	23	45,1	29	46

Nhận xét: Không có sự khác biệt về các đặc điểm lâm sàng giữa 2 nhóm RTĐ có VMĐC và không có VMĐC.

Bảng 3. Phân loại rau tiền đạo trên siêu âm

Loại RTĐ	RTĐ có VMĐC		RTĐ không có VMĐC		p
	n	%	n	%	
Bám thấp	12	23,5	11	17,4	> 0,05
Bám mép	7	13,7	16	25,4	< 0,05
Bám trung tâm	2	3,9	5	7,9	> 0,05
Trung tâm hoàn toàn	30	58,9	31	49,3	> 0,05
Tổng	51	100	63	100	

Nhận xét: Tỷ lệ RTĐ bám mép ở nhóm có VMĐC thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có VMĐC.

Bảng 4. Lượng máu truyền trung bình trong và sau mổ lấy thai

Nhóm	Lượng máu truyền trung bình	p
RTĐ có VMĐC	287,5 ± 543,0 ml (max: 3300ml, min: 0ml)	< 0,01
RTĐ không có VMĐC	174,9 ± 345,6 ml (max: 2600ml, min: 0ml)	

Nhận xét: Lượng máu truyền trung bình trong và sau mổ lấy thai ở nhóm có VMĐC cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có VMĐC (P<0,01).

Bảng 5. Tỷ lệ rau cài răng lược các tai biến của rau cài răng lược

Tính chất rau bám	RTĐ có VMĐC (51)		RTĐ không có VMĐC (63)	
	n	%	n	%
Rau cài răng lược	5	9,8	2	3,1
Tổn thương bàng quang	3	1,9	0	0

Nhận xét: Tỷ lệ rau cài răng lược ở nhóm có VMĐC là 9,8%, cao hơn so với nhóm không có VMĐC là 3,1%.

Bảng 6. Các biện pháp cầm máu.

Loại RTĐ	RTĐ có VMĐC		RTĐ không có VMĐC		p
	n	%	n	%	
Không can thiệp	6	11,8	21	33,3	< 0,05
Khâu cầm máu	21	41,3	28	44,5	< 0,05
Thắt ĐMTC	16	31,3	11	17,4	< 0,05
Khâu mũi B-Lynch	2	3,9	1	1,7	> 0,05
Thắt ĐMHV	1	1,9	0	0,0	
Cắt tử cung	5	9,8	2	3,1	< 0,05
Tổng	51	100	63	100	

Nhận xét: Tỷ lệ phải can thiệp khâu cầm máu, thắt động mạch tử cung, khâu mũi B-Lynch ở nhóm có VMĐC cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có VMĐC.

BÀN LUẬN

Về đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Tuổi của sản phụ RTĐ chủ yếu trong độ tuổi sinh đẻ từ 20-35 tuổi. Số sản phụ sống ở thành thị cao hơn ở nông thôn. 35,3% sản phụ RTĐ có sẹo

mổ đẻ có tiền sử nạo hút, tỉ lệ này là 38% ở nhóm RTĐ không có sẹo mổ cũ.

Về đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng ra máu trong 3 tháng cuối của thai kỳ thai nghén gặp nhiều nhất, chiếm 76,4% nhóm RTĐ có sẹo mổ đẻ và 68,2% ở nhóm không có sẹo mổ đẻ. Đặc biệt tình trạng thiếu máu trước mổ chiếm 45,1% ở nhóm RTĐ có sẹo mổ đẻ.

Tỉ lệ các loại RTĐ

Tỷ lệ các loại RTĐ bám thấp (23,5%), bán trung tâm (3,9%) và trung tâm hoàn toàn (58,9%) ở sản phụ RTĐ có VMĐC có sự khác biệt nhỏ so với tỷ lệ các loại RTĐ này ở sản phụ RTĐ không có VMĐC (17,4%, 7,9% và 49,3%) và sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê do p > 0,05, chỉ có tỷ lệ RTĐ bám mép (13,7% và 25,4%) là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Như vậy, kết quả so sánh về tỷ lệ các loại RTĐ giữa sản phụ RTĐ có VMĐC và sản phụ RTĐ không có VMĐC có sự khác nhau giữa các tác giả. Sự khác biệt này có thể do đối tượng nghiên cứu khác nhau.

Lượng máu truyền

Tình trạng huyết động trước mổ và lượng máu mất trong mổ lấy thai ở sản phụ RTĐ có VMĐC đã dự đoán được lượng máu phải truyền bù lại nhiều hơn so với sản phụ RTĐ không có VMĐC. Bảng 4 cho thấy lượng máu truyền trung bình trong và sau mổ lấy thai của sản phụ RTĐ có VMĐC là 287,5 ± 543,0 ml (nhiều nhất: 3300ml, thấp nhất: 0ml) cao hơn rõ rệt so với lượng máu truyền trung bình trong và sau mổ lấy thai của sản phụ RTĐ không có VMĐC (174,9 ± 345,6ml nhiều nhất: 2600ml, thấp nhất: 0ml). Nghiên cứu của Phạm Thị Phương Lan thấy tỷ lệ phải truyền từ 3 đơn vị máu trở lên ở sản phụ RTĐ có sẹo mổ cũ là 9,8% tăng gấp 8,71 lần so với tỷ lệ này trong nhóm sản phụ RTĐ không có sẹo mổ cũ [4]. Liang-kun Ma và cộng sự cho biết ảnh hưởng của VMĐC đến vấn đề truyền máu trong và sau mổ sản phụ RTĐ có VMĐC tương đối rõ, theo tác giả thì tỷ lệ sản phụ RTĐ có VMĐC phải truyền máu trong và sau mổ là 51,7% cao hơn nhiều so với tỷ lệ này ở nhóm sản phụ RTĐ không có VMĐC (4,9%) [5].

Các phương pháp cầm máu

Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ sản phụ RTĐ có VMĐC không phải tiến hành các thủ thuật ngoại khoa để cầm máu diện rau bám là rất thấp (11,8%). Khi so sánh về tỷ lệ không phải can thiệp ngoại khoa cầm máu diện rau bám trong mổ lấy thai ở sản phụ RTĐ có sẹo mổ cũ và không có sẹo mổ cũ, Phạm Thị Phương Lan

[4] thấy ở nhóm sản phụ có sẹo mổ cũ thì tỷ lệ này thấp hơn nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của chúng tôi lại thấy tỷ lệ này thấp hơn một cách rõ ràng ở nhóm sản phụ có VMĐC và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Khâu cầm máu diện rau bám và thắt động mạch tử cung là hai biện pháp ngoại khoa hay được sử dụng để cầm máu trong mổ lấy thai ở sản phụ RTĐ. Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ sản phụ RTĐ có VMĐC phải tiến hành khâu cầm máu diện rau bám (41,3%) và thắt động mạch tử cung (31,3%) tương đối cao. Nghiên cứu của Grobman W.A và cộng sự về phương pháp cầm máu thắt động mạch tử cung ở sản phụ RTĐ cũng cho kết quả tương tự. Theo tác giả thì tỷ lệ thắt động mạch tử cung để cầm máu ở sản phụ RTĐ không có VMĐC là 3,0% tăng lên 7,0% ở sản phụ RTĐ có VMĐC 1 lần, 21,0% ở sản phụ RTĐ có VMĐC 2 lần và 29,0% ở sản phụ RTĐ có VMĐC từ 3 lần trở lên [6]. Kết quả trên chứng tỏ VMĐC đã làm cho sự chảy máu trong mổ lấy thai ở sản phụ RTĐ trở nên phức tạp và nặng nề hơn nhiều.

Rau cài răng lược

Rau cài răng lược là một biến chứng ít gặp nhưng lại là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến cắt tử cung ở sản phụ RTĐ. Bảng 5 cho thấy tỷ lệ rau cài răng lược ở sản phụ RTĐ có VMĐC (9,8%) cao hơn tỷ lệ này trong nhóm sản phụ RTĐ không có VMĐC (3,1%). Phạm Thị Phương Lan cũng nhận thấy sản phụ RTĐ có VMĐC có tỷ lệ rau cài răng lược là 12,2% cao hơn tỷ lệ này ở nhóm RTĐ không có VMĐC (2,2%) và theo tác giả thì VMĐC đã làm tăng nguy cơ bị rau cài răng lược lên 6,23 lần (OR = 6,23; 95%CI: 3,01 - 12,98) [4]. Như vậy, VMĐC ở sản phụ RTĐ là một yếu tố nguy cơ cao gây ra rau cài răng lược.

Tổn thương tạng và tử vong mẹ là hai biến chứng hiếm gặp ở sản phụ RTĐ, chủ yếu do biến chứng rau cài răng lược và mất máu quá nhiều gây ra. Nghiên cứu của chúng tôi thấy trong số 5 trường hợp rau cài răng lược ở nhóm sản phụ RTĐ có VMĐC thì 3 trường hợp có tổn thương bàng quang trong khi mổ lấy thai trong khi đó 11 trường hợp rau cài răng lược ở sản phụ RTĐ không có VMĐC thì không có trường hợp nào có tổn thương tạng xung quanh.

KẾT LUẬN

- Triệu chứng lâm sàng chủ yếu của RTĐ có VMĐC là ra máu âm đạo trong 3 tháng cuối của thai kỳ, chiếm 76,4%

- Về đặc điểm siêu âm: vị trí rau bám trên siêu âm không có sự khác biệt giữa 2 nhóm RTĐ có VMĐC và RTĐ không có sẹo mổ cũ.

- Lượng máu truyền trung bình trong và sau mổ lấy thai ở nhóm RTĐ có VMĐC cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm RTĐ không có sẹo mổ cũ ($287,5 \pm 543,0$ ml so với $174,9 \pm 345,6$ ml).

- Tỷ lệ thắt động mạch tử cung ở nhóm RTĐ có VMĐC là 31,3%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm RTĐ không có sẹo mổ cũ. Tỷ lệ cắt TC để cầm máu ở nhóm RTĐ có VMĐC là 9,8%, cao hơn nhóm RTĐ không có VMĐC là 3,1%.

- Tỷ lệ RCRL ở nhóm có VMĐC là 9,8%, cao hơn so với nhóm RTĐ không có VMĐC 3,1%. Trong đó số ca tổn thương bàng quang/RCRL là 3/5 ca.

Tóm lại, về triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của RTĐ có VMĐC không có khác biệt so với RTĐ không có VMĐC, tuy nhiên tỷ lệ các biến chứng như chảy máu nhiều trong mổ, tỷ lệ phải can thiệp các biện pháp cầm máu, tỷ lệ RCRL và tổn thương bàng quang cao hơn so với nhóm RTĐ không có VMĐC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ananth C.V. et al (1997) The association of placenta with history of cesarean delivery and abortion: A metanalysis. Am J Obstets Gynecol. November 177 (5) 1071-1077.

2. Xa Thị Minh Hoa (2013), Nhận xét chẩn đoán, thái độ xử trí ở những sản phụ rau tiền đạo được mổ lấy thai tại bệnh viện Phụ Sản Hà nội năm 2012. Luận văn bác sĩ chuyên khoa II, trường đại học Y Hà Nội.

3. Hyattsville MD (2004) Prelimilery birth for 2004: Infant and maternal health. National center for Health Statistics.

4. Phạm Thị Phương Lan (2007), Biến chứng của rau tiền đạo ở những sản phụ có sẹo mổ tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 1/2002 - 12/2006, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

5. Liang-kun Ma et al (2012), Clinical analysis of placenta previa complicated with previous cesarean section, *Chin Med Sci J*, Vol. 27, No. 3: 129-133.

6. Grobman W.A et al (2007), Pregnancy outcomes for women with placenta previa in relation to the number of prior cesarean deliveries, *Obstetrics & Gynecology*, Vol. 110, No. 6:1249-55.

Phân bố số đo góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16 đến 24 tuần

Nguyễn Thị Hoàng Trang^{1*}, Nguyễn Vũ Quốc Huy², Vũ Văn Tâm³

(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế, chuyên ngành Sản phụ khoa

(2) Bộ môn Phụ Sản, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(3) Bộ môn Phụ Sản, Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Tóm tắt

Góc cổ tử cung gần đây đã được nghiên cứu như một thông số siêu âm tiềm năng dự báo nguy cơ sinh non tự nhiên. **Mục tiêu:** mô tả sự phân bố số đo góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16 đến 24 tuần. **Đối tượng và phương pháp:** Siêu âm đường âm đạo đo góc cổ tử cung được thực hiện trên 754 thai phụ đơn thai, thai sống, tuổi thai từ 16 - 24 tuần tại Khoa Quản lý thai nghén & Chẩn đoán trước sinh, Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng trong thời gian 09 tháng từ 09/2019 đến 06/2020. Sử dụng phân tích hồi quy tuyến tính để đánh giá dãy giá trị của góc cổ tử cung theo tuổi thai. $P < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. **Kết quả:** Số đo góc cổ tử cung tuân theo quy luật phân phối chuẩn. Dãy giá trị bình thường của góc cổ tử cung (bách phân vị 5 và 95) từ $46,99^\circ$ (KTC 95%: $35,45^\circ - 44,31^\circ$) đến $125,38^\circ$ (KTC 95%: $128,92^\circ - 139,32^\circ$), với sự thay đổi đáng kể theo tuổi thai trong khoảng tuổi thai này (tăng $2,0^\circ$ mỗi tuần, $p < 0,001$). Phần lớn các trường hợp sinh non trước 37 tuần, số đo góc cổ tử cung nằm trên đường bách phân vị 75 (38/47 trường hợp, chiếm 80,85%). **Kết luận:** Số đo góc cổ tử cung tăng đáng kể theo tuổi thai từ 16 - 24 tuần. Do đó nên có sự theo dõi và đánh giá góc cổ tử cung, đặc biệt trên những thai kỳ nguy cơ cao sinh non.

Từ khóa: góc cổ tử cung, sinh non, đơn thai.

Distribution of uterocervical angles in singleton pregnancy at gestational age 16 - 24 weeks

Nguyen Thi Hoang Trang^{1*}, Nguyen Vu Quoc Huy², Vu Van Tam³

(1) PhD. student, Dept. of Obstetrics and Gynecology, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Department of Obstetrics and Gynecology, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(3) Department of Obstetrics and Gynecology, Haiphong University of Medicine and Pharmacy

Abstract

The uterocervical angle (UCA) has recently been studied as a parameter to identify women at risk for spontaneous preterm birth (PTB). **Objective:** This study aimed to investigate the distribution of UCA values by transvaginal sonography (TVS) at gestational age (GA) 16 - 24 weeks of singleton pregnancy. **Study design:** TVS was performed in 1.039 singleton pregnancies, viable fetuses at gestational age (GA) 16 - 24 weeks, at the Department of Pregnancy Management & Prenatal Diagnosis, Hai Phong Obstetric and Gynecology Hospital from September 2019 to June 2020. The UCA distribution by GA was visualized using a scatter plot. The range of UCA values and their relationship with GA were assessed using quantile regression analysis. $P < 0.05$ was considered statistically significant. **Results:** The normal range of UCA (5th and 95th percentiles) was from 46.99 degrees (95% CI: $35.45^\circ - 44.31^\circ$) to 125.38 degrees (95% CI: $128.92^\circ - 139.32^\circ$) with significant changes during this GA period (2.0 degrees per week, $p < 0.001$). **Conclusion:** The value of the UCA increases significantly with gestational age from 16 - 24 weeks, so it is advisable to monitor and evaluate the UCA, especially in pregnant women at high risk for PTB.

Keywords: uterocervical angle, preterm birth, singleton pregnancy.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ VÀ MỤC TIÊU

Sinh non theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) định nghĩa là khi cuộc sinh diễn ra ở tuần thứ 20⁰⁷ - 36⁰⁷ của thai kỳ. Ước tính hàng năm trên thế giới có

khoảng 15 triệu trẻ sinh non ra đời, hơn 60% trong số này diễn ra ở khu vực Châu Phi và Nam Á [1]. Tại Việt Nam, số liệu năm 2014 cho thấy tỷ lệ sinh non là 9%, đứng hàng thứ 21 trên thế giới (UNICEF, 2014).

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Hoàng Trang. Email: nhttrang@hpmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 8/6/2023; Ngày đồng ý đăng: 25/11/2023; Ngày xuất bản: 25/12/2023

DOI: 10.34071/jmp.2023.7.14

Sinh non tự phát chiếm hai phần ba tổng số các trường hợp sinh non, cho đến nay vẫn là một thách thức trong sản khoa. Đây là nguyên nhân chính gây bệnh tật và tử vong chu sinh, hầu hết do cơ quan hô hấp chưa trưởng thành, xuất huyết não và nhiễm trùng, có thể dẫn đến những di chứng thần kinh lâu dài như suy giảm trí tuệ, bại não, bệnh phổi mãn tính, điếc và mù loà [2]. Để giảm các biến chứng của sinh non, nhiều chiến lược dự báo sớm sinh non đã được đề xuất, nhờ đó có thể sử dụng các biện pháp dự phòng sinh non để cải thiện kết cục thai kì, cũng như giảm gánh nặng tài chính cho xã hội, cải thiện nguồn nhân lực cho đất nước về sau. Phép đo chiều dài cổ tử cung bằng siêu âm đường âm đạo cho đến hiện nay vẫn được chứng minh là chiến lược sàng lọc hiệu quả và tiết kiệm chi phí trong dự báo sinh non tự phát [3]. Đối với đơn thai, ngưỡng chiều dài cổ tử cung ≤ 25 mm được coi là ngưỡng của sự gia tăng nguy cơ sinh non, tuy nhiên, tỷ lệ phát hiện sinh non tự phát trước 34 tuần chỉ xấp xỉ 55%, với tỷ lệ dương tính giả là 10% [4]. Vì vậy, cần có thêm thông số sàng lọc để tìm ra các thai phụ có nguy cơ sinh non nhằm đưa ra các biện pháp dự phòng kịp thời.

Gần đây, góc cổ tử cung đã được đề xuất như một thông số siêu âm tiềm năng sàng lọc sinh non. Góc cổ tử cung càng tù, trọng lực của tử cung và thai nhi tác động xuống lỗ trong có xu hướng dọc theo chiều cổ tử cung có thể dẫn đến cổ tử cung ngắn dần và đây là một trong các yếu tố gây sinh non. Do vậy dựa vào tác dụng của vòng nâng cổ tử cung vừa có tác dụng đỡ cổ tử cung làm phân tán đều lực tử tử cung, mặt khác làm thay đổi góc cổ tử cung từ góc tù thành góc nhọn, thay đổi lực của tử cung thành hướng xuống cùng đồ sau tránh làm cổ tử cung ngắn lại. Nghiên cứu của Dziadosz (2016) nhận thấy việc kết hợp đo góc cổ tử cung với chiều dài cổ tử cung mang lại khả năng dự báo sinh non mạnh hơn [5]. Tuy nhiên, cho đến nay vẫn còn thiếu các nghiên cứu chuyên sâu đánh giá vấn đề này, và chưa có sự thống nhất về tuổi thai thích hợp để thực hiện phép đo góc cổ tử cung để xác định thai phụ có nguy cơ sinh non.

Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu chính là mô tả sự phân bố số đo của góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16-24 tuần, mục tiêu phụ là xác định tỷ lệ phần trăm số thai phụ sinh non trước 37 tuần có số đo góc cổ tử cung nằm trên đường bách phân vị 75.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16 - 24 tuần, khám và quản lý thai tại Khoa Quản lý thai nghén &

Chẩn đoán trước sinh Bệnh viện Phụ Sản Hải phòng, được đo góc cổ tử cung (CTC) bằng siêu âm đường âm đạo từ tháng 09/2019 - 06/2020.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn:

- Đơn thai, thai sống.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Thai phụ đang có các bệnh mạn tính, cấp tính, ác tính.
- Thai phụ đang có dấu hiệu dọa sảy, dọa sinh non.
- Thai phụ có chiều dài CTC ngắn (≤ 25 mm), tiền sử sinh non, tiền sử phẫu thuật/thủ thuật trên CTC (khoét chóp, LEEP).
- Thai dị tật.
- Trong quá trình theo dõi mẹ mắc bệnh lý phải kết thúc thai nghén sớm như rau tiền đạo, tiền sản giật, đa ối, thiếu ối...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu ngang mô tả.

2.2.2. Cỡ mẫu

$$\text{Công thức tính cỡ mẫu: } N = \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 S^2}{(\bar{X} \cdot d)^2} \times L$$

Trong đó:

L: số lớp tuổi thai, có 08 lớp từ 16 đến 24 tuần
 $Z_{(1-\alpha/2)}^2 = 1,96$, biểu thị độ tin cậy. d: Khoảng sai lệch, chọn $d = 0,025$

X: Giá trị trung bình của nghiên cứu góc CTC. S: độ lệch chuẩn. Lấy $X = 110,57\text{mm}$ và $S = 13,46\text{mm}$ (theo Emrah Dagdeviren 2018) để thay vào công thức trên:

$$N = \frac{1,96^2 \cdot 13,46^2}{(110,57 \cdot 0,025)^2} \times 8 = 729$$

Như vậy số lượng đối tượng nghiên cứu tối thiểu là 729 trường hợp.

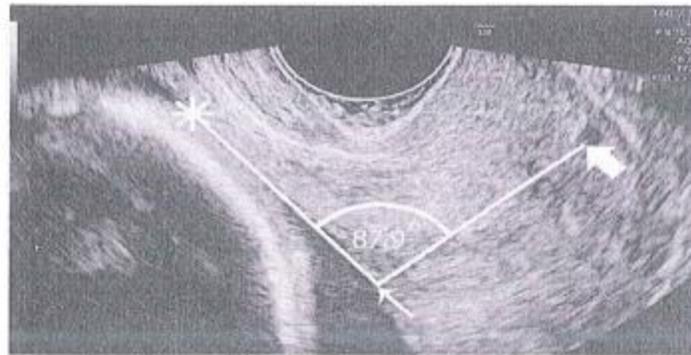
2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Bước 1: Khám lâm sàng, chọn đối tượng đúng tiêu chuẩn nghiên cứu.

- Bước 2: Siêu âm đo góc cổ tử cung.

Góc CTC được đo bởi một Bác sỹ siêu âm duy nhất được chứng nhận bởi Hiệp hội Y khoa thai nhi (FMF). Máy siêu âm Samsung Medison WS80A (Korea) được sử dụng trong nghiên cứu.

Góc CTC là góc được tạo bởi 2 đường thẳng: 1 đường nối từ lỗ trong - lỗ ngoài CTC và đường nối từ lỗ trong lên khoảng 3cm song song với mặt trước thân tử cung. Mặt cắt siêu âm đo góc CTC cũng chính là mặt cắt để đo chiều dài CTC. Đo trên mặt phẳng đứng dọc giữa, với bàn quang trống, đo 3 lần và lấy kết quả góc CTC có số đo lớn nhất trong số 3 lần đo trên.



Hình 1. Đo góc cổ tử cung bằng siêu âm ngã âm đạo: lỗ ngoài CTC (mũi tên đậm), lỗ trong CTC (mũi tên mảnh), điểm đánh dấu thành trước đoạn dưới tử cung (dấu hoa thị) cách lỗ trong 3 cm (Dziadosz & Cs, 2016) [5]

- Bước 3: Theo dõi kết quả thai kỳ đến lúc sinh. Trong quá trình theo dõi, loại khỏi nghiên cứu những trường hợp thai dị tật nặng, biến chứng về mẹ, thai hoặc phần phụ thai phải kết thúc thai kỳ sớm, mất dấu nghiên cứu.

- Bước 4: Thiết lập biểu đồ bách phân vị của số đo góc CTC ở thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16 - 24 tuần.

- Bước 5: So sánh giá trị trung bình của góc CTC ở hai nhóm: sinh đủ tháng và sinh non trước 34 tuần.

- Bước 6: Phân bố giá trị góc CTC trung bình của nhóm sinh non trên biểu đồ bách phân vị góc CTC đã xây dựng.

- Bước 7: Tính tỷ lệ % thai phụ sinh non trước 37 tuần có số đo góc CTC nằm trên đường bách phân vị 75.

Tổng số 820 thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16-24 tuần thỏa mãn các tiêu chuẩn nghiên cứu. Mỗi thai phụ được siêu âm đo góc CTC một lần lúc khám thai, và được theo dõi thai kỳ đến lúc sinh. Thai phụ sinh ở Bệnh viện khác được liên lạc qua điện thoại để thu thập thông tin về cuộc sinh. Sau khi loại trừ 66 thai phụ sinh non do chỉ định, thai dị tật, hoặc mất dấu, 754 thai phụ còn lại được đưa vào phân tích cuối cùng (sơ đồ nghiên cứu).

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 25.0.

- T (test) đánh giá sự khác nhau giữa hai số trung bình, có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

- Tính mối tương quan giữa hai đại lượng theo từng hàm số $y = f(x)$ (y là các đại lượng nhân trắc, x là tuổi thai), có mối tương quan khi $r > 0,5$.

- Phép tính xác định hệ số nhọn (Kurtosis) và hệ số lệch (Skewness) để xác định sự phân phối số đo góc CTC theo tuổi thai.

Nếu phân phối chuẩn, các giá trị phân bố tương ứng với các đường bách phân vị 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 được tính theo các công thức sau:

+ Đường bách phân vị 10, 90 = $\pm 1,28.SD$

+ Đường bách phân vị 5, 95 = $\pm 1,645.SD$

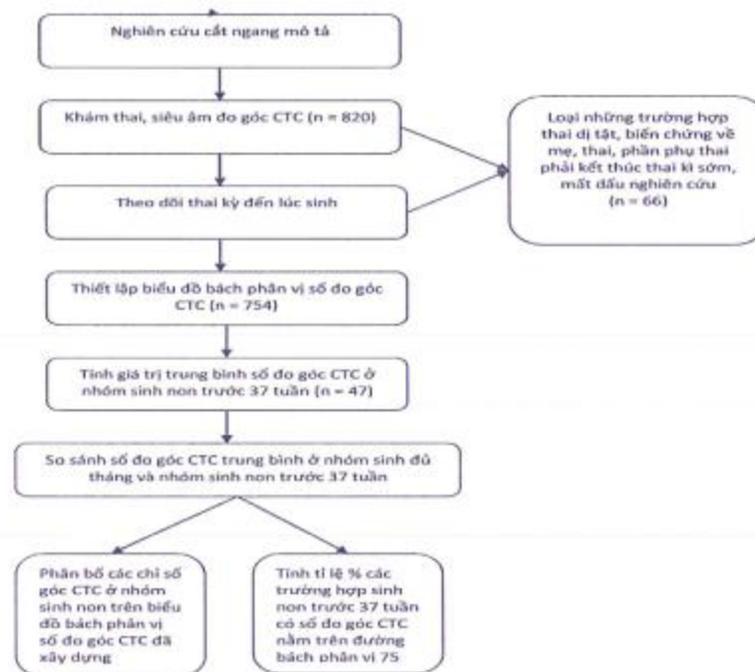
+ Đường bách phân vị 25, 75 = $\pm 1,88.SD$

Các giá trị trung bình được xác định sau khi giải phương trình chọn lọc (có r cao nhất) và các giá trị tương ứng với các bách phân vị được tính theo công thức trên sẽ cơ sở để lập biểu đồ bách phân vị của số đo góc CTC theo tuổi thai.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế và Hội đồng khoa học Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng thông qua.

2.6. Sơ đồ nghiên cứu



3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

	Sinh đủ tháng (≥ 37 tuần) (n = 707)	Sinh non < 37 tuần (n = 47)	P
Đặc điểm mẹ			
Tuổi	28,69 \pm 5,15	28,62 \pm 4,98	0,93
BMI (kg/cm ²)	20,38 \pm 2,17	20,13 \pm 1,96	0,75
Tuổi thai lúc siêu âm (tuần)	19,93 \pm 2,47	21,06 \pm 1,95	< 0,001
Chiều dài cổ tử cung (mm)	36,20 \pm 5,03	32,20 \pm 3,96	< 0,001
Góc CTC (độ)	82,04 \pm 22,20	122,55 \pm 19,50	< 0,001
Góc CTC $\geq 105^\circ$ (n,%)	112 (15,8)	37 (78,7)	< 0,001
Đặc điểm thai nhi và kết cục chu sinh			
Tuổi thai lúc sinh (tuần)	38,72 \pm 0,87	35,02 \pm 1,73	< 0,001
Trọng lượng thai (gram)	3191,23 \pm 279	2442,55 \pm 432	< 0,001
Mổ lấy thai	298 (42,1%)	8 (17,0%)	0,001
Tử vong	0	1	-

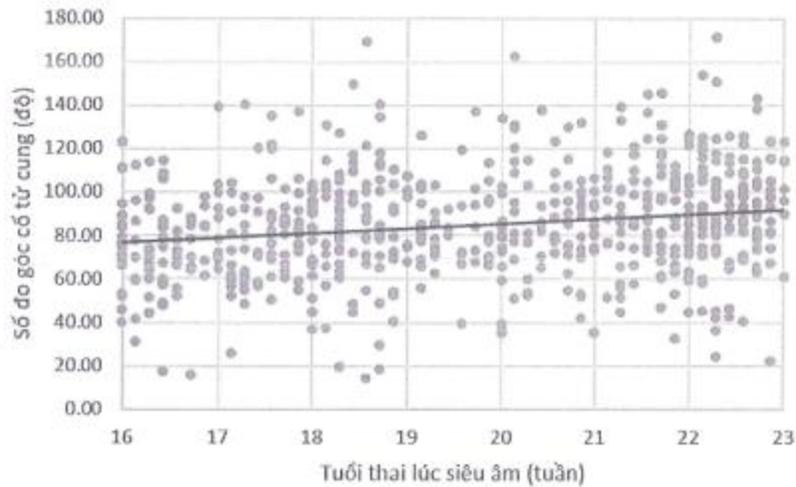
Thai phụ sinh non có số đo góc CTC lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với thai phụ sinh đủ tháng (p < 0,001).

Bảng 2. Giá trị trung bình thô của góc cổ tử cung ở tuổi thai 16 - 24 tuần

Tuổi thai	N	Giá trị trung bình thô	Độ lệch chuẩn
16	91	74,88	21,56
17	86	80,22	21,59
18	103	83,61	27,23

19	56	84,98	17,94
20	79	87,06	25,52
21	98	90,00	23,35
22	152	89,66	24,54
23	89	90,56	22,53

p < 0,001

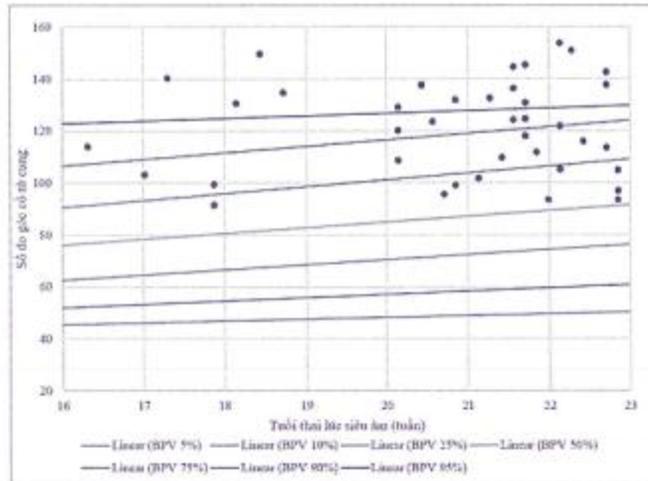


Hình 2. Biểu đồ phân bố số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai 16 - 24 tuần

Phân tích hồi quy tuyến tính cho thấy có sự thay đổi đáng kể dãy số đo góc CTC trong khoảng tuổi thai 16 - 24 tuần (tăng 2,0° mỗi tuần, p < 0,001; Hình 2).

Bảng 3.3. Số đo góc cổ tử cung tương ứng với đường bách phân vị 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 theo tuổi thai 16 - 24 tuần

Tuổi thai	N	Phân bố số đo góc cổ tử cung theo đường bách phân vị						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
16	91	40,87	48,09	60,24	74,38	88,18	106,36	112,87
17	86	53,15	56,68	63,44	80,08	91,06	105,90	130,26
18	103	37,13	48,76	67,25	81,42	101,34	114,12	129,92
19	56	61,48	66,55	71,92	81,81	97,67	107,30	120,31
20	79	42,38	53,34	71,29	85,18	101,92	129,09	134,10
21	98	51,31	58,10	75,03	88,00	104,83	118,65	132,82
22	152	44,95	61,47	72,82	88,87	105,01	121,79	125,42
23	89	51,89	58,21	73,88	91,25	108,09	120,05	125,04
Tổng	754	46,99	56,02	70,57	84,54	101,21	115,95	125,38



Hình 3. Phân bố số đo góc cổ tử cung của những thai phụ sinh non trước 37 tuần trên biểu đồ bách phân vị số đo góc cổ tử cung

Dãy giá trị góc cổ tử cung ở đường bách phân vị thứ 5 đến 95 dao động từ 46,99° đến 125,38°. 100% trường hợp sinh non trước 37 tuần có số đo góc CTC nằm trên đường bách phân vị 50, trong đó có 38/47 (80,85%) trường hợp sinh non có số đo góc CTC nằm trên đường bách phân vị thứ 75.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi về sự phân bố số đo góc CTC ở 754 thai phụ đơn thai, tuổi thai từ 16 - 24 tuần tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng trong thời gian từ tháng 09/2019 đến tháng 06/2020 nhận thấy có sự thay đổi đáng kể về số đo góc CTC trong khoảng tuổi thai này (tăng 2,0° mỗi tuần, $p < 0,001$). Dây giá trị góc CTC ở đường bách phân vị thứ 5 đến 95 dao động từ 46,99° (KTC 95%: 35,45° - 44,31°) đến 125,38° (KTC 95%: 128,92° - 139,32°).

Nghiên cứu của Alba Farràs Llobet & Cs (2019) [6] trên 275 thai phụ đơn thai cũng nhận thấy số đo góc CTC trung bình tăng từ quý 1 đến quý 2 một cách có ý nghĩa thống kê (84,2° so với 94,5°, $p = 0,019$). Rapphon Sawaddisana & Cs (2020) [7] nghiên cứu trên 372 thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16 - 24 tuần cũng cho thấy có sự thay đổi về số đo góc CTC theo tuổi thai trong khoảng tuổi thai trên nhưng sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê (tăng 0,3° mỗi tuần, $p = 0,757$). Điều này có thể được giải thích là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi bao gồm tất cả các thai phụ đơn thai không chọn lọc, còn trong nghiên cứu của Rapphon Sawaddisana & Cs, tác giả chỉ chọn những trường hợp thai phụ nguy cơ sinh non thấp (không có tiền sử sinh non, sinh mổ trước đó, chuyển dạ đủ tháng, chiều dài CTC > 25 mm).

Theo kết quả Bảng 1, số đo góc cổ tử cung trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi lớn hơn một cách có ý nghĩa ở nhóm thai phụ sinh non trước 37

tuần so với nhóm sinh đủ tháng ($82,04 \pm 22,20$ so với $122,55 \pm 19,50$ độ, $p < 0,001$). Nghiên cứu của Alba Farràs Llobet & Cs (2019) [6] với mục đích tìm hiểu mối tương quan của góc CTC với sinh non nhận thấy góc CTC ở quý 2 ở nhóm thai phụ sinh non lớn hơn so với nhóm sinh đủ tháng ($105,16^\circ$ so với $94,53^\circ$, $p = 0,015$, $RR = 0,821$ (95% CI: 0,74 - 0,97)).

Cũng theo kết quả Bảng 3.1, so với nhóm thai phụ sinh đủ tháng, phần lớn các trường hợp sinh non có số đo góc CTC $\geq 105^\circ$ (15,8% so với 78,7%, $p < 0,001$).

Gần đây, một số nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra góc cổ tử cung có thể hữu ích trong tiên lượng sinh non [8, 9]. Nghiên cứu của Dziadosz & Cs (2016) nhận thấy nhóm thai phụ có số đo góc cổ tử cung $\geq 105^\circ$ ở tuổi thai 16 - 24 tuần có xu hướng chuyển dạ sinh non trước 34 tuần, với độ nhạy cao là 81%, giá trị tiên đoán âm tính là 99% [5]. George Daskalakis & Cs (2018) nghiên cứu trên 3.018 sản phụ đơn thai thấy nhóm có góc CTC $\geq 105^\circ$ thì tỷ lệ sinh non trước 34 tuần cao hơn nhóm có góc cổ tử cung $< 105^\circ$ [10]. Điều này có thể được giải thích là do khi góc CTC là góc tù thì trọng lực của tử cung và thai nhi tác động lên lỗ trong và có xu hướng dọc theo kênh CTC, có thể dẫn đến CTC ngắn dần và đây là một trong các yếu tố gây sinh non. Do vậy, dựa vào tác dụng của vòng nâng CTC tác dụng làm lực từ tử cung đẩy xuống phân tán đều, mặt khác sự điều chỉnh góc CTC bằng vòng nâng có thể làm thay đổi góc CTC từ góc

từ thành góc nhọn, làm thay đổi lực của tử cung ban đầu theo hướng xuống lõ trong thành hướng xuống cùng đồ sau nên sẽ không làm CTC ngắn lại.

Để thể hiện tính ứng dụng lâm sàng của biểu đồ bách phân vị số đo góc CTC đã thiết lập trong nghiên cứu ở trên, chúng tôi biểu thị sự phân bố số đo góc CTC của nhóm sinh non trước 34 tuần lên biểu đồ bách phân vị số đo góc CTC của thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16 - 24 tuần cho kết quả như sau: trong số 47 trường hợp sinh non trước 37 tuần trong nghiên cứu, phần lớn các trường hợp (38 thai phụ) có số đo góc CTC nằm trên đường bách phân vị 75. Từ kết quả nghiên cứu này, chúng tôi có chung nhận định so với một số các tác giả trên thế giới cho thấy: số đo góc cổ tử cung rộng hơn ở thai sinh non so với thai bình thường; tỷ lệ sinh non tăng lên ở những thai phụ có số đo góc CTC lớn. Như vậy, câu hỏi được đặt ra là đường bách phân vị 75 của biểu đồ bách phân vị số đo góc CTC đã xây dựng ở trên có thể chọn làm giới hạn để tiên đoán thai sinh non trên đối tượng thai phụ có chiều dài cổ tử cung ngắn hay không? Cần thêm nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng với cỡ mẫu lớn về giá trị tiên lượng sinh non của góc CTC khi phối hợp với chiều dài CTC, đặc biệt

trên những thai phụ có chiều dài CTC ngắn.

Trong thực hành lâm sàng, đo chiều dài cổ tử cung bằng siêu âm đường âm đạo ở tuổi thai 16 - 24 tuần là phương pháp sàng lọc sinh non hiện tại được khuyến cáo [3]. Đo góc CTC cùng thời điểm đo chiều dài CTC (16 - 24 tuần) bằng siêu âm đường âm đạo có thể làm tăng hiệu quả sàng lọc sinh non, mặt khác sẽ thuận tiện trong thực hành lâm sàng và tiết kiệm chi phí khi đo cả hai thông số trên ở cùng một thời điểm trong thai kỳ.

5. KẾT LUẬN

Số đo góc cổ tử cung thay đổi đáng kể trong khoảng tuổi thai từ 16 - 24 tuần ở thai phụ đơn thai (tăng 2,0° mỗi tuần, $p < 0,001$).

Dãy giá trị góc cổ tử cung ở đường bách phân vị thứ 5 đến 95 dao động từ 46,99° (KTC 95%: 35,45°- 44,31°) đến 125,38° (KTC 95%: 128,92°- 139,32°).

Số đo góc cổ tử cung ở nhóm sinh non trước 37 tuần lớn hơn đáng kể nhóm thai phụ sinh đủ tháng ($82,04 \pm 22,20$ so với $122,55 \pm 19,50$ độ, $p < 0,001$).

Trong phần lớn các trường hợp sinh non trước 37 tuần, số đo góc cổ tử cung nằm trên đường bách phân vị 75 (38/47 trường hợp, 80,85%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Romero, R., S.K. Dey, and S.J. Fisher, *Preterm labor: one syndrome, many causes*. Science, 2014. **345**(6198): p. 760-5.
2. Harrison, M.S. and R.L. Goldenberg, *Global burden of prematurity*. Semin Fetal Neonatal Med, 2016. **21**(2): p. 74-9.
3. Coutinho, C.M., et al., *ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2022. **60**(3): p. 435-456.
4. Crane, J.M. and D. Hutchens, *Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **31**(5): p. 579-87.
5. Dziadosz, M., et al., *Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **215**(3): p. 376.e1-7.
6. Farràs Llobet, A., et al., *The uterocervical angle and its relationship with preterm birth*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2018. **31**(14): p. 1881-1884.
7. Sawaddisan, R., et al., *Uterocervical angle measurement for preterm birth prediction in singleton pregnant women with no history of preterm birth and normal cervical length: A prospective cohort study*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2020. **252**: p. 30-35.
8. Goldstein, M.J., J.M. Bailer, and V.M. Gonzalez-Brown, *Uterocervical angle in predicting spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis*. AJOG Glob Rep, 2023. **3**(3): p. 100240.
9. Hessami, K., et al., *The novel ultrasonographic marker of uterocervical angle for prediction of spontaneous preterm birth in singleton and twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis*. Fetal Diagnosis and Therapy, 2021. **48**(2): p. 81-87.
10. Daskalakis, G., et al., *Assessment of Uterocervical Angle Width as a Predictive Factor of Preterm Birth: A Systematic Review of the Literature*. Biomed Res Int, 2018. **2018**: p. 1837478.

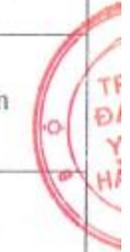
**MINH CHỨNG HỒ SƠ GIẢNG VIÊN THAM GIA ĐÀO TẠO
THẠC SĨ SẢN PHỤ KHOA**

TS. ĐỖ QUANG ANH

LÝ LỊCH KHOA HỌC



1. Họ và tên: ĐỖ QUANG ANH			
2. Năm sinh: 1984		3. Giới tính: Nam	
4. Nơi sinh: Lưu Kiếm, Thủy Nguyên, Hải Phòng			
5. Nguyên Quán: Lưu Kiếm, Thủy Nguyên, Hải Phòng			
6. Địa chỉ liên hệ: 299 Phan Đăng Lưu, Bắc Sơn, Kiến An, Hải Phòng Điện thoại: NR..... Mobile: 0976134682 Fax: Email: dqanh@hpmu.edu.vn			
7. Học hàm, học vị: Tiến sĩ Năm được công nhận TS: 2023 Nơi cấp bằng: Đại học Y Đài Bắc, Đài Loan Năm được phong GS/PGS: Nơi phong:			
8. Cơ quan công tác: Tên cơ quan: Trường Đại học Y Dược Hải Phòng Khoa/Phòng, Bộ môn, Trung tâm...: Bộ môn Sản Phụ khoa Địa chỉ cơ quan: 72A, Nguyễn Bình Khiêm, Ngô Quyền, Hải Phòng Điện thoại: Fax: Email:			
9. Quá trình đào tạo			
Bậc đào tạo	Nơi đào tạo	Chuyên ngành/Tên khóa luận, luận văn, luận án	Năm tốt nghiệp
Đại học	ĐH Y Dược Hải Phòng	Bác sĩ đa khoa	2009
Thạc sĩ	Đại học Y Hà Nội	Sản phụ khoa	2014
Tiến sĩ	Đại học Y Đài Bắc, Đài Loan	Y khoa	2023
10. Các khoá đào tạo khác (nếu có)			
Văn bằng	Tên khoá đào tạo	Nơi đào tạo	Thời gian đào tạo



11. Trình độ ngoại ngữ								
Tên ngoại ngữ		Văn bằng/Chứng chỉ			Năm			
Tiếng anh		Cử nhân Ngôn ngữ Anh			2009			
12. Quá trình công tác (trước khi về Trường và sau khi về Trường)								
Thời gian (Từ năm ... đến năm...)		Vị trí công tác	Cơ quan công tác		Địa chỉ cơ quan			
12/2009 đến nay		Giảng viên	Đại học Y Dược Hải Phòng		72 A Nguyễn Bình Khiêm, Ngô Quyền, Hải Phòng			
12/2009 đến nay		Bác sĩ	Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng		19 Trần Quang Khải, Hoàng Văn Thụ, Hồng Bàng, Hải Phòng			
13. Các công trình khoa học đã công bố								
13.1. Bài báo khoa học:								
- Tên tác giả: tên các tác giả của bài báo								
- Tác giả chính: là Tác giả thứ nhất (first author) hoặc Tác giả liên hệ (corresponding author)								
- Danh mục: WoS/Scopus hoặc Tạp chí trong nước được HDGSNN tính điểm								
TT	Tên bài báo	Tên tác giả	Tác giả chính	Tạp chí	Ngày XB	Số, trang	Danh mục	ISSN (DOI)
1	Cervical Secretion Methylation Is Associated with the Pregnancy Outcome of Frozen-Thawed Embryo Transfer	Đỗ Quang Anh	Đồng tác giả	International Journal of Molecular Sciences	15/01/2023	1726		https://doi.org/10.3390/ijms24021726
2	DNA Methylation of Window of Implantation Genes in Cervical Secretions Predicts Ongoing Pregnancy in Infertility Treatment	Đỗ Quang Anh	Tác giả chính	International Journal of Molecular Sciences	15/01/2023	5598		https://doi.org/10.3390/ijms24065598
3	Fear, anxiety and depression among pregnant women during COVID-19 pandemic: impacts	Đỗ Quang Anh	Đồng tác giả	Annals Of Medicine	11/11/2021	2120–2131		https://doi.org/10.1080/078

	of healthy eating behaviour and health literacy							5389 0.202 1.200 1044
4	Genome-wide analysis of cervical secretions obtained during embryo transfer reveals the association between deoxyribonucleic acid methylation and pregnancy outcomes	Đỗ Quang Anh	Đồng tác giả	F&S Science	31/12/2021	74 - 83		https://doi.org/10.1016/j.xfss.2021.12.004
5	Nghiên cứu về điều trị chửa ngoài tử cung tại bệnh viện phụ sản Hải Phòng năm 2005 và năm 2010	Đỗ Quang Anh	Đồng tác giả	Y học thực hành	2017	73-75		
6	Đặc điểm lâm sàng của chửa ngoài tử cung ở bệnh viện phụ sản hải phòng trong năm 2005 và năm 2010	Đỗ Quang Anh	Đồng tác giả	Y học thực hành	2017	73-75		
7	Nghiên cứu về chẩn đoán chửa ngoài tử cung tại bệnh viện phụ sản Hải Phòng trong năm 2005 và 2010	Đỗ Quang Anh	Đồng tác giả	Y học thực hành	2017	101-104		
8	Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của chửa trứng tại bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng	Đỗ Quang Anh	Đồng tác giả	Y học Việt Nam	2017	68-73		
9	Nghiên cứu xử trí chửa trứng tại Bệnh viện Phụ Sản Hải	Đỗ Quang Anh	Đồng tác giả	Y học Việt Nam	2017	74-80		



	Phòng						
10	Xử trí và biện chứng của rau bong non tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng	Đỗ Quang Anh	Đồng tác giả	Tạp chí Phụ sản	2017	36-49	

13.2. Sách chuyên khảo, giáo trình – tài liệu dạy học:

- Tên tài liệu: Sách/ Chương sách
- Loại hình: Chuyên khảo/ Tham khảo/ Giáo trình/ Tài liệu hướng dẫn

TT	Tên tài liệu	Tên tác giả	Chủ biên/Đồng chủ biên	Nhà xuất bản	Năm xuất bản	Loại hình	ISBN
1	Module Sinh dục sinh sản	Đỗ Quang Anh	Bùi Văn Hiểu	Y học	2022	Giáo trình	
2	Tài liệu giảng dạy Sản Phụ khoa tập 1, tập 2	Đỗ Quang Anh	Lê Thanh Bình		2020	Giáo trình	

14. Báo cáo Hội nghị - hội thảo khoa học

Kỷ yếu: Tóm tắt/ Toàn văn

TT	Tên báo cáo	Tên tác giả	Tác giả chính	Tên hội nghị	Thời gian báo cáo (tháng/năm)	Kỷ yếu	ISBN
1	Cập nhật chẩn đoán, sàng lọc, quản lý các rối loạn tăng huyết áp thai kỳ và tiền sản giật	Đỗ Quang Anh	x	Hội thảo khoa học kỷ niệm 10 năm thành lập Bệnh viện Sản Nhi Tỉnh Quảng Ninh	02-08-2024		
2	Sàng lọc và dự phòng các hội chứng đại sản khoa: cập nhật bằng chứng từ y văn và thực tế áp dụng trong lâm sàng	Đỗ Quang Anh	x	Hội thảo khoa học quốc tế Kỷ niệm 45 năm thành lập ĐH YD Hải Phòng	15/11/2024		

15. Bằng sở hữu trí tuệ đã được cấp

Liệt kê các văn bằng bảo hộ: độc quyền sáng chế, giải pháp hữu ích, kiểu dáng công nghiệp, thiết kế bố trí, giống cây trồng...

TT	Tên và nội dung văn bằng	Số, Mã, Ký hiệu	Nơi cấp	Năm cấp
1				

16. Công trình KH&CN được ứng dụng, chuyển giao

TT	Tên công trình	Hình thức	Quy mô	Địa chỉ áp dụng	Giá trị	Thời gian		
1								
17. Nhiệm vụ KH&CN các cấp - Loại hình: Đề tài/ Dự án / Đề án - Tình trạng nhiệm vụ: Đã nghiệm thu/ Chưa nghiệm thu/ Không hoàn thành 17.1. Nhiệm vụ KH&CN đã và đang chủ trì								
Tên nhiệm vụ	Mã số	Loại hình	Cơ quan quản lý nhiệm vụ, thuộc Chương trình (nếu có)	Tình trạng nhiệm vụ	Ngày			Kinh phí
					Phê duyệt	Đăng ký kết quả (nếu có)	Công nhận kết quả	
17.2. Nhiệm vụ KH&CN đã và đang tham gia								
Tên nhiệm vụ	Mã số	Loại hình	Cơ quan quản lý nhiệm vụ, thuộc Chương trình (nếu có)	Tình trạng nhiệm vụ	Ngày			Kinh phí
					Nghiệm thu	Công nhận kết quả	Đăng ký kết quả	
Nghiên cứu xây dựng qui trình sàng lọc và điều trị thiếu vitamin D ở phụ nữ mang thai đến khám, quản lý thai nghén và sinh con tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng	ĐT.Y D.202 2.904.		Đề tài cấp Thành phố	Chưa nghiệm thu				
Nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật nội soi buồng tử cung kết hợp giải trình tự gen trong tầm soát, điều trị bệnh nhân viêm nội mạc tử cung mạn tính trên các đối tượng vô sinh tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng	ĐT.Y D.202 2.908		Đề tài cấp Thành phố	Chưa nghiệm thu				

18. Giải thưởng về KH&CN trong và ngoài nước						
TT	Tên giải thưởng	Hình thức khen thưởng	Cấp khen thưởng	Năm tặng thưởng		
1	Giải khuyến khích Hội nghị Khoa học công nghệ tuổi trẻ các trường Y Dược toàn quốc			2007		
2	Giải báo cáo viên xuất sắc tại Hội nghị nghiên cứu khoa học của nghiên cứu sinh khoa Liệu pháp tế bào và Y học tái tạo			2022		
19. Đào tạo sau đại học						
+ Vai trò hướng dẫn: hướng dẫn 1/ hướng dẫn 2						
+ .Bậc đào tạo: Tiến sĩ/Thạc sĩ/BS Nội Trú/CKII...						
TT	Họ tên học viên	Vai trò	Bậc đào tạo	Chuyên ngành	Nơi đào tạo	Năm cấp bằng
1	Nguyễn Huy Tường	Hướng dẫn 2	BSNT	Sản Phụ khoa	Đại học Y Dược Hải Phòng	Chưa nghiệm thu
2	Nguyễn Gia Lộc	Hướng dẫn 2	BSNT	Sản Phụ khoa	Đại học Y Dược Hải Phòng	Chưa nghiệm thu
3	Nguyễn Thị The	Hướng dẫn 2	BSNT	Sản Phụ khoa	Đại học Y Dược Hải Phòng	Chưa nghiệm thu
NHỮNG THÔNG TIN KHÁC VỀ CÁC HOẠT ĐỘNG KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ						
(Tham gia các tổ chức hiệp hội ngành nghề; thành viên Ban biên tập các Tạp chí khoa học trong và ngoài nước; Thành viên các hội đồng quốc gia, quốc tế; ...)						

....., ngày tháng..... năm

XÁC NHẬN CỦA ĐƠN VỊ

NGƯỜI KHAI

(Họ tên và chữ ký)



PHÓ HIỆU TRƯỞNG
PGS. TS. *Dinh Thị Thanh Mai*

Đỗ Quốc Anh

Cơ quan quản lý viên chức.....Số hiệu viên chức.....



n chức

SƠ YẾU LÝ LỊCH VIÊN CHỨC

- 1) Họ và tên khai sinh (viết chữ in hoa): **ĐỖ QUANG ANH**
- 2) Tên gọi khác:
- 3) Sinh ngày 08 tháng 07 năm 1984 . Giới tính (nam, nữ): Nam
- 4) Nơi sinh: Xã/Phường: Lưu Kiếm, Huyện/Quận: Thủy Nguyên Tỉnh/Thành phố:Hải Phòng
- 5) Quê quán: Lưu Kiếm, Thủy Nguyên, Hải Phòng
- 6) Dân tộc: Kinh 7) Tôn giáo: Không
- 8) Nơi đăng ký hộ khẩu thường trú: Lưu Kiếm, Thủy Nguyên, Hải Phòng
- 9) Nơi ở hiện nay: 299 Phan Đăng Lưu, Bắc Sơn, Kiến An, Hải Phòng
- 10) Nghề nghiệp khi được tuyển dụng: Bác sĩ đa khoa
- 11) Ngày tuyển dụng: , Cơ quan, đơn vị tuyển dụng: Trường Đại học Y Dược Hải Phòng
- 12.1- Chức danh (chức vụ) công tác hiện tại: Giảng viên
(Về chính quyền hoặc Đảng, đoàn thể)
- 12.2- Chức danh (chức vụ) kiêm nhiệm:
- 13) Công việc chính được giao: Giảng viên
- 14) Chức danh nghề nghiệp viên chức: Giảng viên Mã số:.....
- Bậc lương: 6 hệ số: 3,99 Ngày hưởng 01/01/2025 Phụ cấp chức vụ:, Phụ cấp khác:.....
- 15.1-Trình độ giáo dục phổ thông (đã tốt nghiệp lớp mấy/ thuộc hệ nào?): 12/12
- 15.2-Trình độ chuyên môn cao nhất: Tiến sĩ Y khoa
(TSKH, TS, Ths, cử nhân, kỹ sư, cao đẳng, trung cấp, sơ cấp: chuyên ngành)
- 15.3- Lý luận chính trị:, 15.4-Quản lý nhà nước:
- (Cử nhân, cao cấp, trung cấp, sơ cấp) (Chuyên viên cao cấp, chuyên viên chính, chuyên viên, cán sự.)
- 15.5- Trình độ nghiệp vụ theo chuyên ngành: Tiến sĩ Y khoa
- 15.6-Ngoại ngữ: Cử nhân Ngôn ngữ Anh 15.7-Tin học: Chứng chỉ tin học văn phòng cơ bản
(Tên ngoại ngữ + Trình độ: TS, Ths, DH, Bậc 1 đến bậc 6) (Trình độ: TS, Ths, DH, Kỹ năng 01 đến Kỹ năng 15)
- 16) Ngày vào Đảng Cộng sản Việt Nam: 17/01/2009 Ngày chính thức: 17/01/2010
- 17) Ngày tham gia tổ chức chính trị - xã hội:.....
(Ngày tham gia tổ chức: Đoàn, Hội, ... và làm việc gì trong tổ chức đó)
- 18) Ngày nhập ngũ: Ngày xuất ngũ: Quân hàm cao nhất:
- 19.1- Danh hiệu được phong tặng cao nhất:.....
(Anh hùng lao động, anh hùng lực lượng vũ trang: nhà giáo, thầy thuốc, nghệ sĩ nhân dân ưu tú,...)
- 19.2- Học hàm được phong (Giáo sư, Phó giáo sư):..... Năm được phong:.....
- 20) Sở trường công tác: Giảng dạy
- 21) Khen thưởng:..... 22) Kỷ luật :
- (Hình thức cao nhất, năm nào?) (Về đảng, chính quyền, đoàn thể hình thức cao nhất, năm nào?)
- 21) Tình trạng sức khỏe: Tốt, Chiều cao: 167 cm , Cân nặng: 75 kg, Nhóm máu: A
- 24) Lã thương binh hạng:...../....., Lã con gia đình chính sách:.....
(Con thương binh, con liệt sĩ, người nhiễm chất độc da cam, Dioxin)
- 23) Số chứng minh nhân dân: 031084024591 Ngày cấp: 24/08/2022 Số BHXH



27) ĐÀO TẠO, BỒI DƯỠNG VỀ CHUYÊN MÔN NGHIỆP VỤ, LÝ LUẬN CHÍNH TRỊ, NGOẠI NGỮ, TIN HỌC

Tên trường hoặc cơ sở đào tạo, bồi dưỡng	Chuyên ngành đào tạo, bồi dưỡng	Từ tháng, năm đến tháng, năm	Hình thức đào tạo, bồi dưỡng	Văn bằng, chứng chỉ
1. Trường Đại học Y Dược Hải Phòng	Bác sĩ đa khoa	09/2003 – 06/2009	Tập trung	Bác sĩ đa khoa
2. Trường Đại học Y Hà Nội	Thạc sĩ chuyên ngành Sản Phụ khoa	09/2012 – 09/2014	Tập trung	Thạc sĩ
3. Trường Đại học Y Đài Bắc, Đài Loan	Tiến sĩ Y khoa	09/2019 – 08/2023	Tập trung	Tiến sĩ

Ghi chú:

- Hình thức đào tạo: Chính quy, tại chức, chuyên tu, từ xa, liên thông, bồi dưỡng.
- Văn bằng, chứng chỉ: TSKH, TS, chuyên khoa II, Ths, chuyên khoa I, đại học, cao đẳng, trung cấp, sơ cấp, chứng chỉ,...

28) TÓM TẮT QUÁ TRÌNH CÔNG TÁC

Từ tháng, năm đến tháng, năm	Chức danh, chức vụ, đơn vị công tác (đang, chính quyền, đoàn thể, tổ chức xã hội) kể cả thời gian được đào tạo, bồi dưỡng về chuyên môn, nghiệp vụ, ...
Trước 1990	Còn nhỏ, ở nhà cùng gia đình
09/1990 – 06/1995	Học sinh trường Tiểu học Lưu Kỳ
09/1995 – 06/1999	Học sinh trường trung học cơ sở Lưu Kiếm
09/1999 – 06/2002	Học sinh trường Phổ thông Bạch Đằng
09/2003 – 06/2009	Sinh viên Trường Đại học Y Hải Phòng
12/2009 – 09/2012	Giảng viên Bộ môn Sản Phụ khoa, trường Đại học Y Dược Hải Phòng
09/2012 – 09/2014	Học thạc sĩ tập trung tại trường Đại học Y Hà Nội
09/2014 – 09/2019	Giảng viên Bộ môn Sản Phụ khoa, trường Đại học Y Dược Hải Phòng
09/2019 – 08/2023	Học Tiến sĩ Y khoa Trường Đại học Y Đài Bắc, Đài Loan
08/2023 đến nay	Giảng viên Bộ môn Sản Phụ khoa, trường Đại học Y Dược Hải Phòng

29) ĐẶC ĐIỂM LỊCH SỬ BẢN THÂN

- Khai rõ: bị bắt, bị tù (từ ngày tháng năm nào đến ngày tháng năm nào, ở đâu?), đã khai báo cho ai, những vấn đề gì? Bản thân có làm việc trong chế độ cũ (cơ quan, đơn vị nào, địa điểm, chức danh, chức vụ, thời gian làm việc...):

- Tham gia hoặc có quan hệ với các tổ chức chính trị, kinh tế, xã hội nào ở nước ngoài (làm gì, tổ chức nào, đặt trụ sở ở đâu...?):

- Có thân nhân (Cha, Mẹ, Vợ, Chồng, con, anh chị em ruột) ở nước ngoài (làm gì, địa chỉ...)?

30) QUAN HỆ GIA ĐÌNH

a) Về bản thân: Cha, Mẹ, Vợ (hoặc chồng), các con, anh chị em ruột

Mối quan hệ	Họ tên, năm sinh, quê quán, nghề nghiệp, đặc điểm lịch sử (có bị bắt, bị tù, làm việc trong chế độ cũ, nguy quân, nguy quyền không); hiện đang làm gì (ghi rõ chức vụ hoặc chức danh nếu có, tên và địa chỉ cơ quan, đơn vị công tác ở trong hoặc ngoài nước), nơi cư trú.
Bố đẻ	Đỗ Quang Lâm Sinh năm: 1957 Nơi ở: Lưu Kỳ- Thủy Nguyên- Hải Phòng Nghề nghiệp: Nông nghiệp
Mẹ đẻ	Nguyễn Thị Nguyễn Sinh năm: 1959 Nơi ở: Lưu Kỳ- Thủy Nguyên- Hải Phòng Nghề nghiệp: Nông nghiệp
Vợ	Phạm Thị Huyền Châm Sinh năm: 1991 Nơi ở: Số 299 Phan Đăng Lưu- Bắc Sơn- Kiến An- Hải Phòng Nghề nghiệp: Bác sĩ
Con trai	Đỗ Quang Minh Sinh năm: 2016 Nơi ở: Lưu Kỳ- Thủy Nguyên- Hải Phòng Nghề nghiệp: Học sinh
Con gái	Đỗ Phạm Châm Anh Sinh năm: 2023 Nơi ở: Lưu Kỳ- Thủy Nguyên- Hải Phòng Nghề nghiệp: Học sinh
Em gái	Đỗ Thị Thủy Trinh Sinh năm: 1986 Nơi ở: Lưu Kỳ- Thủy Nguyên- Hải Phòng Nghề nghiệp: Giáo viên

b) Về bên vợ (hoặc chồng): Cha, Mẹ, anh chị em ruột

Mối quan hệ	Họ tên, năm sinh, quê quán, nghề nghiệp, đặc điểm lịch sử (có bị bắt, bị tù, làm việc trong chế độ cũ, nguy quân, nguy quyền không); hiện đang làm gì (ghi rõ chức vụ hoặc chức danh nếu có, tên và địa chỉ cơ quan, đơn vị công tác ở trong hoặc ngoài nước), nơi cư trú.
Bố vợ	Phạm Văn Trịnh Sinh năm: 1966 Nơi ở: Số 299 Phan Đăng Lưu- Bắc Sơn- Kiến An- Hải Phòng Nghề nghiệp: Phó Tổng giám đốc công ty TNHH MTV Công trình công cộng và xây dựng Hải Phòng

Mẹ vợ	Đoàn Thị Chín Sinh năm: 1968 Nơi ở: Số 299 Phan Đăng Lưu- Bắc Sơn- Kiến An- Hải Phòng Nghề nghiệp: Bác sĩ đã nghỉ hưu
Em gái vợ	Phạm Kiều Trang Sinh năm: 2001 Nơi ở: Số 299 Phan Đăng Lưu- Bắc Sơn- Kiến An- Hải Phòng Nghề nghiệp: Sinh viên trường Đại học Y Hà Nội

31) DIỄN BIẾN QUÁ TRÌNH LƯƠNG CỦA VIÊN CHỨC

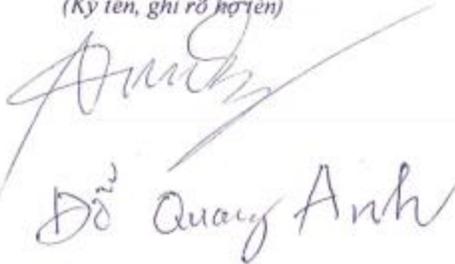
Tháng/năm	2009	2025							
Mã số									
Bậc lương	1	6							
Hệ số lương	2.34	3.99							

32) NHẬN XÉT, ĐÁNH GIÁ CỦA ĐƠN VỊ SỬ DỤNG VIÊN CHỨC

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Người khai

Tôi xin cam đoan những lời
khai trên đây là đúng sự thật
(Ký tên, ghi rõ họ tên)


Đỗ Quang Anh

....., Ngày.....tháng.....năm 20.....
Thủ trưởng đơn vị sử dụng viên chức
(Ký tên, đóng dấu)




PHÓ HIỆU TRƯỞNG
PGS. TS. Đinh Thị Thanh Mai

**CHỨNG CHỈ HÀNH NGHỀ
KHÁM BỆNH, CHỮA BỆNH**

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

Căn cứ Luật khám bệnh, chữa bệnh ngày 23/11/2009;
Căn cứ Nghị định số 87/2011/NĐ-CP ngày 27/9/2011 của Chính phủ quy định chi tiết và hướng dẫn thi hành một số điều của Luật khám bệnh, chữa bệnh;
Căn cứ Thông tư số 41/2011/TT-BYT ngày 14/11/2011 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn cấp chứng chỉ hành nghề đối với người hành nghề và cấp giấy phép hoạt động đối với cơ sở khám bệnh, chữa bệnh;
Xét đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý khám, chữa bệnh - Bộ Y tế,

CẤP CHỨNG CHỈ HÀNH NGHỀ KHÁM BỆNH, CHỮA BỆNH



Họ và tên: **ĐỖ QUANG ANH.**
Ngày tháng năm sinh: 08/7/1984.
Giấy chứng minh nhân dân số: 031361782.
Ngày cấp: 09/11/2012. Nơi cấp: Công an Hải Phòng.
Chỗ ở hiện nay: Thôn Hàm Long, xã Lưu Kỳ, huyện Thủy Nguyên, Hải Phòng.
Văn bằng chuyên môn: Bác sỹ.
Phạm vi hoạt động chuyên môn: Khám bệnh, chữa bệnh chuyên khoa Sản Phụ khoa.

Hà Nội, ngày 28 tháng 8 năm 2015

**KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG**



Nguyễn Thị Xuyên

Số: 421/QĐ-YDHP

Hải Phòng, ngày 10 tháng 6 năm 2025

QUYẾT ĐỊNH

Về việc công nhận chuyên ngành đào tạo tiến sĩ

HIỆU TRƯỞNG TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

Căn cứ Quyết định số 2153/QĐ-TTg ngày 11/11/2013 của Thủ tướng Chính phủ về việc đổi tên Trường Đại học Y Hải Phòng thành Trường Đại học Y Dược Hải Phòng;

Căn cứ Thông tư số 12/2024/TT-BGDĐT ngày 10/10/2024 của Bộ Giáo dục và Đào tạo sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư số 02/2022/TT-BGDĐT ngày 18/01/2022 của Bộ trưởng Bộ Giáo dục và Đào tạo Quy định điều kiện, trình tự, thủ tục mở ngành đào tạo, đình chỉ hoạt động của ngành đào tạo trình độ đại học, thạc sĩ, tiến sĩ;

Căn cứ Quy chế Tổ chức và hoạt động của Trường Đại học Y Dược Hải Phòng ban hành theo Nghị quyết số 02/NQ – HĐT – YDHP ngày 02/02/2021 của Hội đồng trường Trường Đại học Y Dược Hải Phòng nhiệm kỳ 2020 - 2025;

Căn cứ Thông báo số 625/TB-BGDĐT ngày 21/4/2024 về Kết luận của Thứ trưởng Hoàng Minh Sơn tại cuộc họp xử lý một số vấn đề về điều kiện tự chủ mở ngành và đảm bảo ngành đào tạo các trình độ của giáo dục đại học;

Căn cứ Biên bản họp Hội đồng Khoa học và Đào tạo ngày 31/3/2025 về việc thông qua việc xác định ngành đào tạo đối với tiến sĩ trong nước, nước ngoài năm học 2024-2025;

Theo đề nghị của ông Trưởng phòng Tổ chức cán bộ,

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Công nhận chuyên ngành đào tạo tiến sĩ đối với ông Đỗ Quang Anh, Tiến sĩ, Giảng viên Bộ môn Sản- Phụ khoa, Khoa Y Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, cụ thể như sau:

1. Ngành đào tạo ghi trên bằng: Doctor of Philosophy.
2. Chuyên ngành thông qua: Sản phụ khoa.

Điều 2. Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký ban hành.

Điều 3. Các ông (bà) Trưởng: Phòng Tổ chức cán bộ, Quản lý Đào tạo Đại học, Quản lý Đào tạo Sau đại học, Quản lý khoa học, Bộ môn Sản- Phụ khoa, Khoa Y, các đơn vị có liên quan và ông Đỗ Quang Anh chịu trách nhiệm thi hành quyết định này.

Nơi nhận:

- Như điều 3;
- Lưu: VT, TCCB.

HIỆU TRƯỞNG

HIỆU TRƯỞNG
TS. Nguyễn Văn Hải

Số: 1018/QĐ-YDHP

Hải Phòng, ngày 01 tháng 11 năm 2016

QUYẾT ĐỊNH

Về việc bổ nhiệm chức danh nghề nghiệp Giảng viên (hạng III)

HIỆU TRƯỞNG TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

Căn cứ Quyết định số 2153/QĐ-TTg ngày 11/11/2013 của Thủ tướng Chính phủ về việc đổi tên Trường Đại học Y Hải Phòng thành Trường Đại học Y Dược Hải Phòng;

Căn cứ Quyết định số 10/QĐ-BYT ngày 06/01/2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành Quy chế tổ chức và hoạt động của trường Đại học Y Dược Hải Phòng;

Căn cứ Nghị định số 204/2004/NĐ-CP ngày 12/12/2004 của Chính Phủ về chế độ tiền lương đối với cán bộ, công chức, viên chức và lực lượng vũ trang;

Căn cứ Thông tư Liên tịch số 28/2015/TTLT-BGDĐT-BNV ngày 06/11/2015 của Bộ Giáo dục và Đào tạo và Bộ Nội vụ hướng dẫn thực hiện bổ nhiệm và sắp xếp lương chức danh nghề nghiệp đối với viên chức giảng dạy trong các cơ sở giáo dục đại học công lập;

Căn cứ Quyết định số 1500/QĐ-BYT ngày 22 tháng 4 năm 2016 của Bộ Y tế về việc phân cấp thẩm quyền bổ nhiệm chức danh nghề nghiệp;

Quyết định số 3341/QĐ-BYT ngày 04/7/2016 ngày 04/7/2016 Của Bộ Y tế về việc phê duyệt phương án bổ nhiệm chức danh nghề nghiệp của Trường Đại học Y Dược Hải Phòng;

Xét đề nghị của ông Trưởng phòng Tổ chức Cán bộ,

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Bổ nhiệm ông Đỗ Quang Anh, Thạc sĩ, Giảng viên Bộ môn Sản - Phụ khoa Trường Đại học Y Dược Hải Phòng vào chức danh nghề nghiệp Giảng viên (hạng III) – Mã số: V.07.01.03 và xếp lương: bậc 2, hệ số 2,34.

Mức tính nâng lương lần sau được tính kể từ ngày 01-07-2013.

Điều 2. Các ông (bà) Trưởng các phòng: Tổ chức cán bộ, Tài chính kế toán, các đơn vị và cá nhân có tên trong Điều 1 căn cứ Quyết định thi hành.

HIỆU TRƯỞNG

Nơi nhận:

- Như điều 2;

- Lưu: HCTH, TCCB.

SAO LỤC

HẢI PHÒNG, NGÀY...../...../20.....

TL. HIỆU TRƯỞNG



HIỆU TRƯỞNG

GS.TS. Phạm Văn Chức



PHÓ TRƯỞNG PHÒNG HCTH

CN. Vũ Ngọc Đào

GIẤY CÔNG NHẬN

CỤC TRƯỞNG CỤC QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG

CÔNG NHẬN

Văn bằng của Trường Đại học Y Đài Bắc, Đài Loan (Trung Quốc)

Số hiệu: 1111059; cấp tháng 6 năm 2023 cho:

Ông Đỗ Quang Anh

Sinh ngày 08 tháng 7 năm 1984

Là văn bằng: Tiến sĩ

Ngành/chuyên ngành đào tạo: Liệu pháp tế bào và Y học tái tạo

Thời gian đào tạo: 04 năm

Hình thức đào tạo: Trực tiếp tại Đài Loan (Trung Quốc)

Nhận xét: Trình độ đào tạo tương đương Bậc 8 trong Khung trình độ quốc gia Việt Nam.

Hà Nội, ngày 27 tháng 3 năm 2024



Huỳnh Văn Chương



Số vào sổ cấp giấy công nhận: 01721/2024/TS

Địa chỉ cổng thông tin điện tử truy cập để kiểm tra: <https://naric.edu.vn/front/tra-cuu-van-bang>



臺北醫學大學博士學位證書

Taipei Medical University

亮醫(111)博字第11111059號

學生 DO QUANG ANH，中華民國73年07月08日生，在本校細胞治療與再生醫學國際博士學位學程修業期滿成績及格准予畢業，依學位授予法之規定授予理學博士學位。此證

on the recommendation of the faculty of the International Ph.D. Program for Cell Therapy and Regeneration Medicine

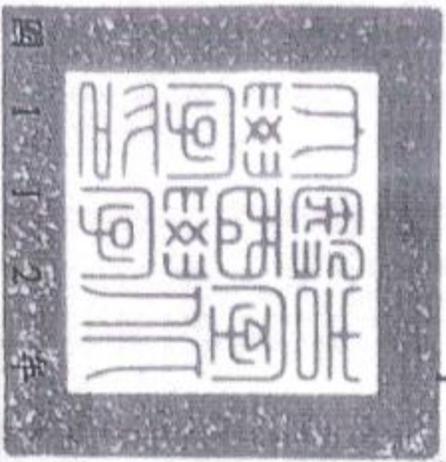
has conferred upon DO QUANG ANH

the degree of Doctor of Philosophy

together with all the honors, rights and privileges belonging to that degree. In witness thereof, this diploma is issued with the seal of the University.

June, 2013

校長 林達煌



中華民國 111 年 6 月

Chien-Huang Lin
CHIEN-HUANG LIN, Ph.D.
President

No. 11111059

THE SOCIALIST REPUBLIC OF VIETNAM

THE PRESIDENT OF
HANOI MEDICAL UNIVERSITY

confers

THE DEGREE OF MASTER
In Obstetrics - Gynaecology

Upon: (Mr., Ms) *Do Quang Anh*

Born on: 08.7.1984

Given under the seal of
Hanoi Medical University

10.02.2015

Serial number:
Reference number:

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM



HIỆU TRƯỞNG
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



Cho: *Đỗ Quang Anh*

Sinh ngày 08.7.1984

Hà Nội, ngày 10 tháng 02 năm 2015

HIỆU TRƯỞNG



Nguyễn Đức Hình

Số hiệu: A 106486

Số vào sổ cấp bằng: 3490



CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Căn cứ vào quy chế về văn bằng bậc đại học ban hành
theo quyết định số 1994/QĐ-DH ngày 23-11-1990 của
Bộ trưởng Giáo dục và Đào tạo, Hiệu trưởng trường
Đại học y Hải Phòng

cấp

BẰNG TỐT NGHIỆP ĐẠI HỌC

loại hình đào tạo CHÍNH QUY

ngành *Y*

hạng *Khá* năm tốt nghiệp *2009*

và công nhận danh hiệu

Bác sỹ đa khoa

Số hiệu bằng

A *373829*

Số vào sổ

02



Chữ ký của người được cấp bằng

cho *Đỗ Quang Anh*

sinh ngày *08-7-1984* tại *Hải Phòng*

Hải Phòng ngày *18* tháng *8* năm *2009*

Hiệu trưởng **AI PHÔNG**

Khoa trường

HIỆU TRƯỞNG

Phạm Văn Đức
PGS.TS. *Phạm Văn Đức*



CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Căn cứ vào quy chế về văn bằng bậc đại học ban hành
theo quyết định số 1994/QĐ-ĐH ngày 23-11-1990 của
Bộ trưởng Giáo dục và Đào tạo. Hiệu trưởng trường
Đại học Hải Phòng
cấp

**BẰNG TỐT NGHIỆP
ĐẠI HỌC**

loại hình đào tạo **TẠI CHỨC**

ngành *Kinh doanh*

hạng *Khá* năm tốt nghiệp **2009**

và công nhận danh hiệu



Số hiệu bằng

A 214001

Số vào sổ

659

Chữ ký của người được cấp bằng

Lữ nhân ngoại ngữ
Đỗ Quang Anh
cho.....
sinh ngày *01.01.1984* tại *Hải Phòng*



Hiệu trưởng *Hồng Quỳnh* ngày **09** tháng **09** năm **2009**

HIỆU TRƯỞNG

GS.TS *Trương Loan Thủy*

Số: 479 /QĐ-YHP

Hải Phòng, ngày 19 tháng 10 năm 2009

QUYẾT ĐỊNH
Về việc tuyển dụng công chức, viên chức

HIỆU TRƯỞNG TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HẢI PHÒNG

- Căn cứ Quyết định số 06/1999/QĐ-TTg ngày 25-01-1999 của Thủ tướng Chính phủ về việc thành lập Trường Đại học Y Hải Phòng;
- Căn cứ Nghị định số 116/2003/NĐ-CP ngày 10-10-2003 và Nghị định số 121/2006/NĐ-CP ngày 23/10/2006 của Chính phủ về tuyển dụng, sử dụng và quản lý công chức trong đơn vị sự nghiệp của nhà nước;
- Căn cứ Thông tư số 10/2004/TT-BNV ngày 10/10/2004 và Thông tư số 04/2007/TT-BNV ngày 21/6/2007 của Bộ Nội vụ hướng dẫn thực hiện Nghị định số 116/2003/NĐ-CP và nghị định số 121/2006/NĐ-CP của Chính phủ;
- Căn cứ Quyết định số 3895/QĐ-BYT ngày 13/10/2009 của Bộ Y tế về việc công nhận kết quả tuyển dụng viên chức năm 2009 của Trường Đại học Y Hải Phòng;
- Theo đề nghị của ông Trưởng phòng Tổ chức-Cán bộ.

QUYẾT ĐỊNH

Điều 1: Tuyển dụng và bố trí ông Đỗ Quang Anh

Sinh ngày: 08/7/1984

tại: Hải Phòng

Viên chức loại A1 ngạch: Giảng viên Mã ngạch: 15.111

Đến nhận công tác tại Bộ môn Sản - Phụ khoa kể từ ngày 13/10/2009.

Công việc cụ thể do ông (bà) Trưởng Bộ môn Sản - Phụ khoa phân công theo chức trách, nhiệm vụ của Giảng viên thử việc.

Điều 2: ông Đỗ Quang Anh phải thực hiện chế độ thử việc trong thời gian 9 tháng, kể từ ngày 13/10/2009. Trong thời gian thử việc, ông Đỗ Quang Anh được hưởng lương hệ số: 85% x 2,34 Bạc 1, ngạch: Giảng viên và các khoản phụ cấp kèm theo lương (nếu có).

Điều 3: Các ông bà : Trưởng phòng Tổ chức - Cán bộ, Tài chính kế toán, Đào tạo Đại học, Bộ môn Sản - Phụ khoa và ông (bà) có tên trong điều 1 căn cứ quyết định thi hành.

Nơi nhận:

- Như điều 3.
- Lưu TCCB.
- Lưu HC TH

SÀO LỤC

HẢI PHÒNG, NGÀY / 10 / 2009

TL. HIỆU TRƯỞNG



PHÓ TRƯỞNG PHÒNG HC TH

CN. Vũ Ngọc Đào

HIỆU TRƯỞNG



HIỆU TRƯỞNG

PGS.TS. Phạm Văn Chức



Article

Cervical Secretion Methylation Is Associated with the Pregnancy Outcome of Frozen-Thawed Embryo Transfer

Yi-Xuan Lee ^{1,2,3}, Po-Hsuan Su ^{3,4}, Anh Q. Do ^{5,6}, Chii-Ruei Tzeng ^{2,7}, Yu-Ming Hu ²,
Chi-Huang Chen ^{7,8}, Chien-Wen Chen ⁴, Chi-Chun Liao ⁴, Lin-Yu Chen ^{3,7}, Yu-Chun Weng ³,
Hui-Chen Wang ^{4,9} and Hung-Cheng Lai ^{1,3,4,7,8}

- ¹ Graduate Institute of Clinical Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei 11030, Taiwan
 - ² Taipei Fertility Center, Taipei 11030, Taiwan
 - ³ Translational Epigenetics Center, Shuang Ho Hospital, Taipei Medical University, New Taipei 23504, Taiwan
 - ⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, Shuang Ho Hospital, Taipei Medical University, New Taipei 23504, Taiwan
 - ⁵ International Ph.D. Program for Cell Therapy and Regeneration Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei 11030, Taiwan
 - ⁶ Department of Obstetrics and Gynecology, Hai Phong University of Medicine and Pharmacy, Hai Phong 04254, Vietnam
 - ⁷ Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei 11030, Taiwan
 - ⁸ Division of Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Taipei Medical University Hospital, Taipei 11030, Taiwan
 - ⁹ Department of Obstetrics and Gynecology, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei 11490, Taiwan
- * Correspondence: hclai@tmu.edu.tw or hclai30056@gmail.com; Tel.: +886-2-2249-0088 (ext. 8866)



Citation: Lee, Y.-X.; Su, P.-H.; Do, A.Q.; Tzeng, C.-R.; Hu, Y.-M.; Chen, C.-H.; Chen, C.-W.; Liao, C.-C.; Chen, L.-Y.; Weng, Y.-C.; et al. Cervical Secretion Methylation Is Associated with the Pregnancy Outcome of Frozen-Thawed Embryo Transfer. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 1726. <https://doi.org/10.3390/ijms24021726>

Academic Editor: Thomas D'Floughie

Received: 14 December 2022

Revised: 6 January 2023

Accepted: 10 January 2023

Published: 15 January 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The causes of implantation failure remain a black box in reproductive medicine. The exact mechanism behind the regulation of endometrial receptivity is still unknown. Epigenetic modifications influence gene expression patterns and may alter the receptivity of human endometrium. Cervical secretions contain endometrial genetic material, which can be used as an indicator of the endometrial condition. This study evaluates the association between the cervical secretion gene methylation profile and pregnancy outcome in a frozen-thawed embryonic transfer (FET) cycle. Cervical secretions were collected from women who entered the FET cycle with a blastocyst transfer (36 pregnant and 36 non-pregnant women). The DNA methylation profiles of six candidate genes selected from the literature review were measured by quantitative methylation-specific PCR (qMSP). Bioinformatic analysis of six selected candidate genes showed significant differences in DNA methylation between receptive and pre-receptive endometrium. All candidate genes showed different degrees of correlation with the pregnancy outcomes in the logistic regression model. A machine learning approach showed that the combination of candidate genes' DNA methylation profiles could differentiate pregnant from non-pregnant samples with an accuracy as high as 86.67% and an AUC of 0.81. This study demonstrated the association between cervical secretion methylation profiles and pregnancy outcomes in an FET cycle and provides a basis for potential clinical application as a non-invasive method for implantation prediction.

Keywords: cervical secretion; methylation; implantation; IVF-FET; non-invasive

1. Introduction

Ever since the first baby was born via in vitro fertilization (IVF) in 1987, this assisted reproduction technology has become the most effective method for couples with difficulty conceiving, and the number of IVF treatments each year is rising rapidly worldwide [1]. Despite the significant improvements in IVF technology with respect to embryo selection,

such as euploid embryo selection with preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A), successful pregnancy is not guaranteed, even when euploid blastocysts are transferred. Studies have shown that euploid embryos resulted in only 50% ongoing pregnancies per transfer and a 77% cumulative live birth rate after multiple transfer attempts [2,3]. Factors other than those related to embryos must be considered; consequently, implantation outcomes may be improved after correcting such variables.

The initiation of pregnancy begins with the successful implantation of an embryo, which, in turn, is initiated by the synchronized crosstalk between a well-developed blastocyst and a receptive endometrium [4]. The ability of the endometrium to allow for embryonic implantation is termed endometrial receptivity. Implantation failure related to endometrial receptivity remains a proverbial black box in reproductive medicine, and the exact regulatory mechanism of endometrial receptivity is still unknown. This frustrating phenomenon for both patients and clinicians has remained poorly characterized and is considered a major cause of infertility [5]. Studies have suggested that approximately two-thirds of implantation failures are due to endometrial receptivity defects, while the embryo quality itself is responsible for the remaining one-third [6,7].

Normal implantation involves a complex sequence of signaling events and only occurs during a specific time-span in the mid-secretory phase, termed the "window of implantation (WOI)", which represents the period of maximum uterine receptivity for implantation [8]. The WOI has inter-individual variation but typically starts on day 19 or 20 of the menstrual cycle, or on the 7th day after the luteinizing hormone (LH) surge (LH + 7), and lasts for the next 4–5 days [9]. Omics technologies, such as transcriptomic approaches, have been used to determine the transcriptomic signature of the endometrium during the WOI [10]. However, only 18.6% of recurrent implantation failure (RIF) patients experience a displaced (asynchronous) WOI alone, and its influence on implantation remains doubtful [11]. Thus, a better method for predicting endometrial receptivity in IVF cycles is needed.

Epigenetic regulation plays a role in regulating gene expression in the human endometrium during the menstrual cycle, and aberrant epigenetic patterns may be associated with implantation failure and other endometrial pathologies such as endometrial cancer [12–14]. In contrast to the genetic regulation of gene function via the alteration of a DNA sequence, epigenetic regulation is defined as stably heritable changes in chromosomes without alterations in the DNA sequence [15]. Environmental factors such as nutrition, exercise, substances in the environment, and exposure to chemicals can influence the establishment and maintenance of epigenetic patterning [16]. Increasing evidence also hints at the important roles of epigenetic regulation, such as DNA methylation, in endometrial receptivity and the process of embryonic implantation [17–19]. DNA methylation is an epigenetic modification that is achieved by the addition of a methyl group (-CH₃) to the fifth carbon of the cytosine ring [20,21]. DNA methylation mainly occurs in CpG sites and has been characterized as a crucial mediator of fundamental biological functions, such as embryonic development, carcinogenesis, aging, and endometrial regeneration [22,23].

DNA methylation is initiated at the beginning of endometrial development and remains almost unchanged throughout the menstrual cycle until the late-secretory phase and in menstruation during the shedding of the old endometrium [23]. Endometrial stem cells are responsible for cyclic regeneration, remodeling, and degradation following shedding and menstruation in each cycle [24,25]. From the beginning of menstruation, the reconstruction of a new endometrium is accomplished by a resident stem cell colony under vigorous epigenetic reprogramming [23,26]. Through these factors, DNA methylation changes intensely only when endometrial stem cells start to regenerate a new endometrium. Each newly grown endometrium may have a distinct DNA methylation pattern to regulate its biological behavior, including its receptivity for embryonic implantation. The consistency of DNA methylation during the menstrual cycle makes it possible to predict endometrial receptivity at the beginning of the secretory phase.

Endometrial tissue obtained through invasive biopsies have been required in most studies investigating endometrial receptivity. Nevertheless, the inter-cyclical variation in the condition of the endometrium is being ignored arbitrarily, as evidenced by the inconsistent results obtained from different menstruation cycles in the same individuals [27]. To investigate endometrial receptivity in the same cycle, a non-invasive approach is necessary. Cervical secretions have also been observed to contain implantation-related cytokines and various growth factors that are produced by a receptive endometrium [28–30] and may be used as a non-invasive indicator reflecting the condition of the endometrium. Indeed, we have used the DNA methylome in cervical secretions as a non-invasive biomarker to detect endometrial cancer [31,32]. This evidence has demonstrated the potential of using cervical secretions as a non-invasive proxy for the investigation of the DNA methylation profile and endometrial receptivity in the same cycle.

Collectively, we hypothesized that the DNA methylation profiles are different between receptive and non-receptive endometria confirmed by an individual's pregnancy status and can be detected in cervical secretions. In this study, we aimed to investigate the DNA methylation profiles of selected candidate genes in cervical secretions and to correlate them with pregnancy outcomes.

2. Results

2.1. Candidate Gene Selection

We chose the candidate genes via a literature review and search using the keywords “endometrial receptivity,” “implantation,” and “DNA methylation.” Only human studies were incorporated. Several studies reported significant roles of *HOXA10* in implantation and endometrial receptivity [33–36]. *HAND2* [37–39] has been reported to play roles in the peri-implantation endometrium. Kukushkina et al. [40] reported significant methylation differences in *KSR1*, *PPT2*, *PRKAG2*, and *ZMIZ1* between the pre-receptive and receptive endometria. Therefore, we selected these six candidate genes in our pilot study.

2.2. CpG-Level Differential Methylation Analysis of Candidate Genes between Receptive Endometrium Compared to the Pre-Receptive Endometrium

To determine the impact of DNA methylation on these six genes with respect to endometrium receptivity, we analyzed the DNA methylation statuses reported in the previously published data [40]. These data concerned the investigation of DNA methylation in the endometria from biopsies performed on 17 healthy, fertile-aged women between the pre-receptive and receptive phase in the same menstruation cycle using genome-wide technology (NCBI public database, GSE90060). We used the β values to represent the DNA methylation levels of each CpG site in the candidate genes and tested the differences between pre-receptive and receptive endometria. The result showed that the β -value was statistically different in several CpG sites of the six candidate genes (Figure 1). These data suggest that the methylation of these genes may be associated with endometrial receptivity.

2.3. DNA Methylation Analysis of Candidate Genes via Methylation Array

In our previous work, we found that the genome-wide methylation profiles in cervical secretions differ between pregnancy and non-pregnancy cycles [41]. Since endometrial receptivity constitutes the ability of the endometrium to allow blastocysts to successfully implant themselves and to be nourished and sustained, we assumed that the methylation pattern of candidate genes might be associated with the pregnancy outcome in the FET cycle. To this end, we collected cervical secretion DNA methylome data from 41 women receiving FET [41]. Of the 41 women, 24 were successful in pregnancy, and 17 were not. The patients' characteristics are described in Table 1. The other parameters that may affect pregnancy outcomes, including age, the etiology of infertility, endometrial thickness on the day of the FET, the number of embryo transfers, and the FET regimen, all showed no statistically significant differences between the two groups.

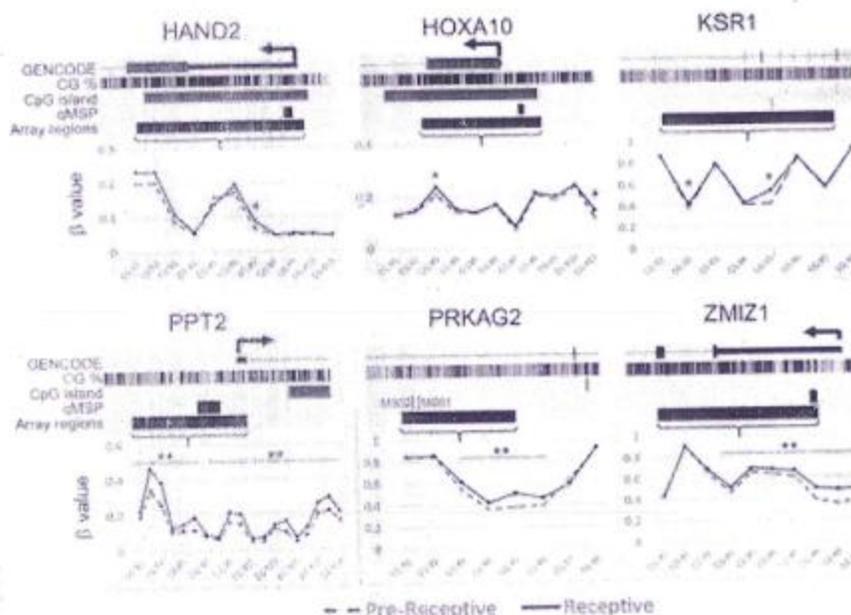


Figure 1. Bioinformatic analysis of six candidate genes (including seven CpG sites); the original genome-wide DNA methylation data originated from NCBI GEO Datasets (GSE90060). The dark-line represents receptive (LH + 7, within implantation window) endometrium, and the dashed line represents pre-receptive (LH + 2, early-secretory) endometrium. The CpG-level methylation analysis showed that the β -value was statistically higher in several CpG sites of the six candidate genes in receptive endometrium compared with pre-receptive endometrium. The β -values, qMSP amplified regions, and relative genomics features present locations including chr4:173528818–173530279 for HAND2, chr7:27173269–27174813 for HOXA10, chr17:27552177–27604383 for KSR1, chr6:32152427–32153135 for PPT2, chr7:151755057–151772238 for PRKAG2, and chr10:79310933–79315784 for ZMIZ1 according to the hg38 version. qMSP, quantitative methylation-specific PCR; chr, chromosome. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Table 1. Demographic characteristics of all clinical samples with methylation array.

	Pregnant (P)	Non-Pregnant (nP)	p-Value
Subject, n	24	17	
Age, years (range)	35.81 \pm 1.87 (32–39)	35.97 \pm 1.85 (32–38.8)	0.558
Infertility cause			0.868
Advanced Maternal Age	2 (8.33)	3 (21.43)	
Ovulatory	6 (25)	5 (29.41)	
Male factor	6 (25)	4 (23.53)	
Tubal factor	2 (8.33)	0 (0)	
Polycystic ovary syndrome	0 (0)	1 (5.88)	
Uterine	1 (4.17)	1 (5.88)	
Unexplained	5 (20.83)	2 (11.76)	
Endometriosis	2 (8.33)	1 (5.88)	
EM thickness (mm) during ET day	9.57 \pm 2.62	9.24 \pm 2.36	0.659
Embryonic transfer number	2.0 \pm 0.44	1.87 \pm 0.64	0.28
Frozen embryonic transfer regimen			0.748
Hormone replacement therapy	9 (66.7)	8 (75)	
Nature cycle	15 (33.33)	9 (25)	

Data are expressed as mean \pm standard deviation or n (%). p was calculated using the Mann-Whitney test for continuous data and Fisher's exact test for count data. $p < 0.05$ denotes statistical significance (both two-sided).

The association of pregnancy outcome and candidate gene methylation was evaluated by analyzing the area underneath the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) (Supplementary Table S1). The top 10 CpG probes in each candidate gene revealed that the AUCs ranged between 0.6–0.84 (Figure 2). These data indicated the potential for DNA methylation in candidate genes to be used to identify the degree of endometrial receptivity between the pregnant and non-pregnant groups. This proof-of-concept approach demonstrated that pregnancy outcomes in an FET cycle were associated with changes in DNA methylation profiles and could be detected in cervical secretions, thus constituting a non-invasive approach.

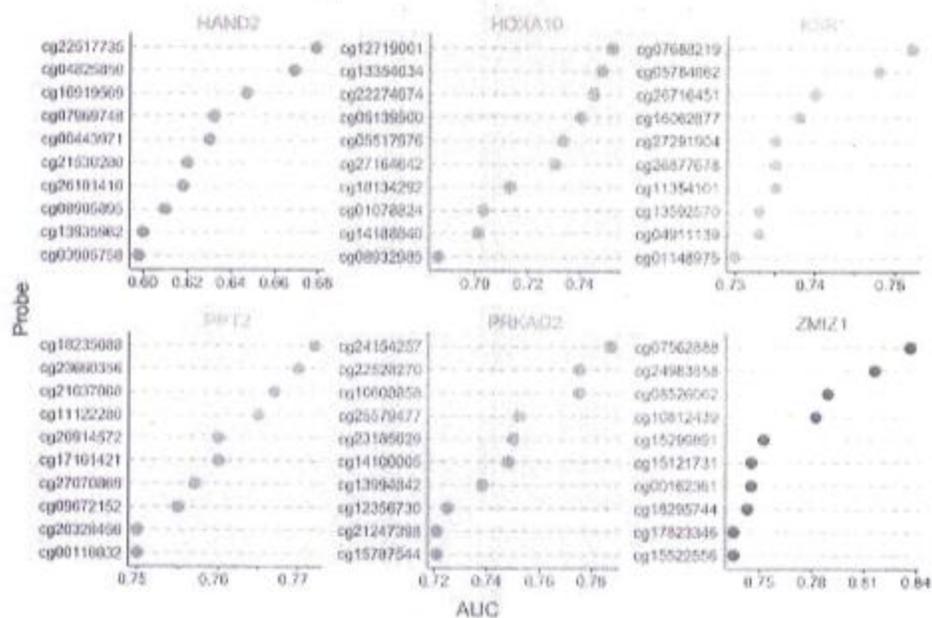


Figure 2. The AUC of top 10 probes of differentially methylated CpG sites in cervical secretion samples from 24 pregnant and 17 non-pregnant subjects with MethylationEPIC BeadChip array.

2.4. Candidate Genes' DNA Methylation Analysis via Quantitative Methylation-Specific Polymerase Chain Reaction (qMSP)

Next, we measured the methylation levels of the six candidate genes with eight regions via the qMSP platform in the cervical secretions from 72 samples. A total of 36 pregnant and 36 non-pregnant women were enrolled in this case-control study. Their characteristics are described in Table 2. There was no significant difference between the two groups regarding basic characteristics, including age, the etiology of infertility, endometrial thickness on the day of the FET, the number of embryonic transfers, and the FET regimen.

Table 2. Demographic characteristics of all clinical samples determined via qMSP.

	Pregnant (P)	Non-Pregnant (nP)	p-Value
Subject, n	36	36	
Age, years (range)	37.93 ± 4.1 (31–46)	37.57 ± 4.0 (29.6–43.6)	0.558
Infertility cause			0.791
Advanced Maternal Age	12 (33.33)	7 (19.44)	
Ovulatory	4 (11.11)	7 (19.44)	
Male factor	4 (11.11)	6 (16.67)	
Tubal factor	0 (0)	1 (2.78)	

Table 2. Cont.

	Pregnant (P)	Non-Pregnant (nP)	p-Value
Polycystic ovary syndrome	2 (5.56)	2 (5.56)	
Recurrent pregnancy loss	0 (0)	1 (2.78)	
Unexplained	4 (11.11)	4 (11.11)	
Endometriosis	2 (5.56)	1 (2.78)	
Multiple	8 (22.22)	7 (19.44)	
EM thickness (mm) during ET day	9.48 ± 2.78	9.98 ± 2.2	0.659
Embryonic transfer number	2.0 ± 0.73	2.12 ± 0.83	0.28
Frozen embryonic transfer regimen			0.296
Hormone replacement therapy	24 (66.7)	27 (75)	
Nature cycle	12 (33.33)	9 (25)	

Data are expressed as mean ± standard deviation or n (%). *p* was calculated using the Mann-Whitney test for continuous data and Fisher's exact test for countable data. *p* < 0.05 denotes statistical significance (both two-sided).

Among the eight regions, KSR1-MS02 showed significant hypermethylation in the non-pregnancy group compared with the pregnancy group (Figure 3). Other genes also showed varying degrees of differential methylation statuses between the pregnancy and non-pregnancy groups but without statistical significance (Figure 3). The AUCs for a single gene/region ranged from 0.55–0.67 (Figure 4), indicating the possible value of categorization between the pregnancy and non-pregnancy groups.

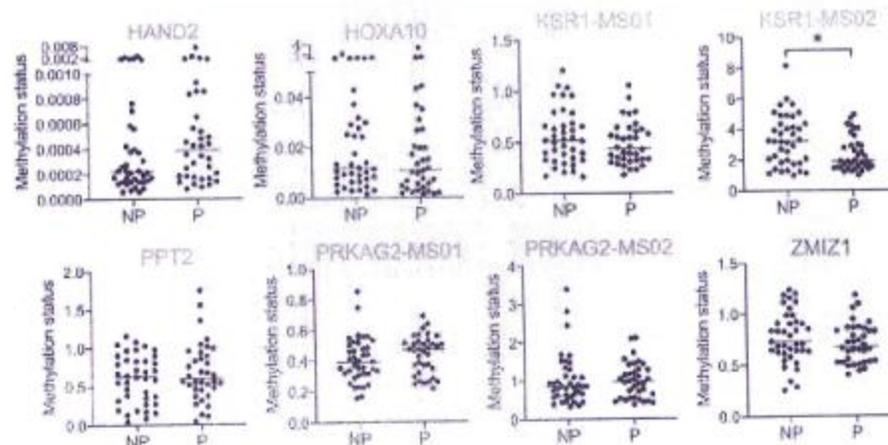


Figure 3. The methylation status in cervical secretion samples from 36 pregnant and 36 non-pregnant subjects with qMSP. * *p* < 0.05.

2.5. Machine Learning Approach for Differential Methylation Analysis of Candidate Genes

Machine learning is a valuable method that can be used to mine information hidden in high-dimensional omics datasets, and it has been facilitated by the rapidly increasing computing power employed to deal with high-throughput omics data [42]. The use of machine learning can compensate for the insufficiency of conventional statistics modelling and has become famous for data analysis, interpretation, and the identification of biomarkers for diagnostic or predictive tasks [43]. We used a supervised machine learning approach with different algorithms and combined the six candidate genes with eight regions. The results showed that the AUC values ranged from 0.57–0.89 with various machine learning models (Figure 5). Among them, the logistic regression model ranked highest with an accuracy of 86.67% and an AUC of 0.81, followed by the multilayer perceptron model with an accuracy of 73.33% and an AUC of 0.89 (Figure 5, Table 3).

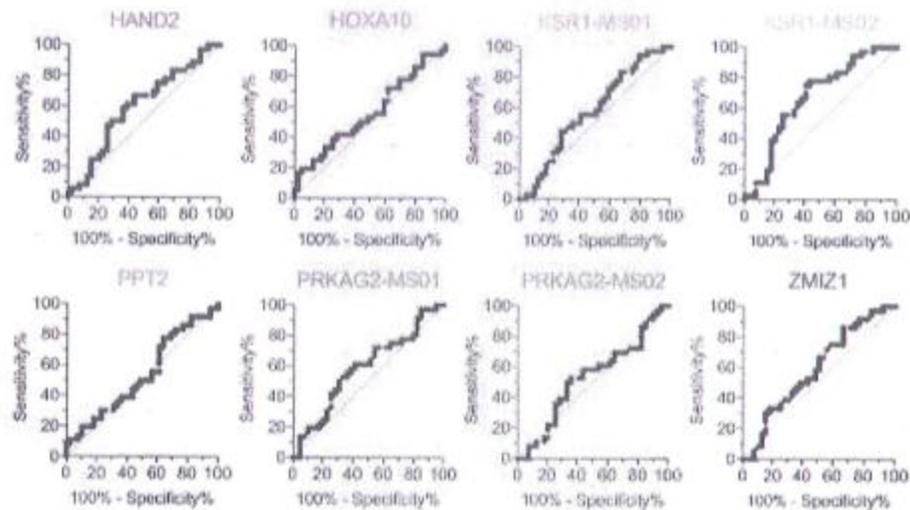


Figure 4. The AUC of single candidate gene/CpG site with respect to pregnancy prediction.

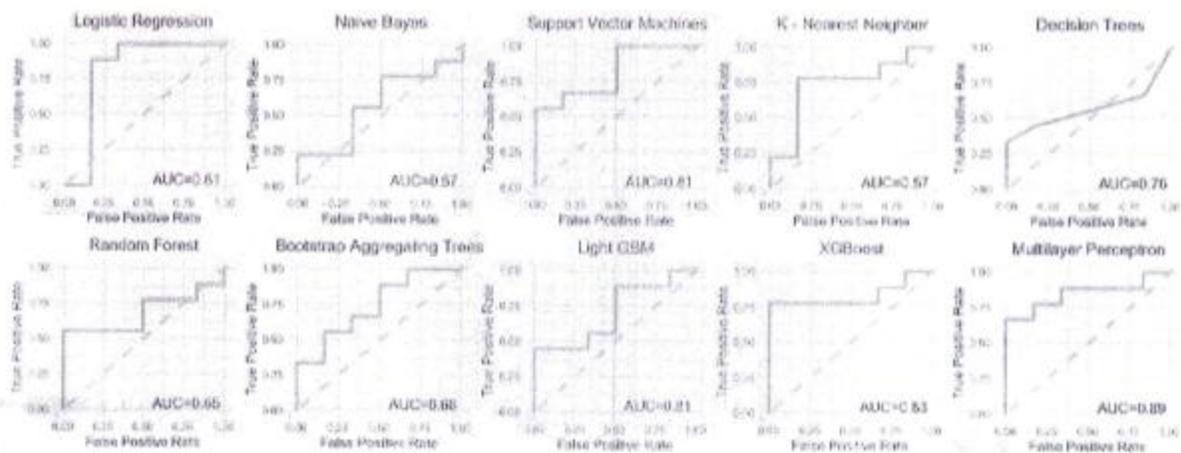


Figure 5. The combination of six candidate genes/8 CpG sites with different machine learning models. AUC values listed in right lower corner ranged from 0.57–0.89.

Table 3. The performance metrics of machine learning models.

	AUC	Accuracy	F_Measure	Precision	Recall
Logistic Regression	0.81	0.86667	0.88889	0.88889	0.88889
Naive Bayes	0.57	0.53333	0.53333	0.66667	0.44444
Support Vector Machines	0.81	0.73333	0.75	0.85714	0.66667
K-Nearest Neighbor	0.57	0.6	0.625	0.71429	0.55556
Decision Trees	0.76	0.66667	0.61538	1	0.44444
Random Forest	0.65	0.6	0.625	0.71429	0.55556
Bootstrap-Aggregating Trees	0.68	0.6	0.625	0.71429	0.55556
Light GBM	0.81	0.73333	0.71429	1	0.55556
XG Boost	0.83	0.8	0.8	1	0.66667
Multilayer Perceptron	0.89	0.73333	0.75	0.85714	0.66667

3. Discussion

This study demonstrates that the pregnancy outcomes in an FET cycle are associated with changes in DNA methylation profiles precipitated by non-invasive cervical secretions. Using the machine learning approach, the combination of the candidate genes' DNA methylation profiles yields an accuracy as high as 86.67% for the categorization of pregnancy status. This promising result may contribute to the possibility of predicting a successful pregnancy using DNA methylation biomarkers.

The endometrial methylome has been shown to be dynamic and change within and between different menstruation cycles [13,23], and may be influenced by the supraphysiologic hormone milieu during IVF/ET treatment [44,45]. However, whether these methylation differences derive from either true physiological changes or individual variability remains elusive. DNA methylation changes occur during the transition from the pre-receptive to the receptive phase in the human endometrium [40]. These dynamic methylation changes involve endometrial functions, including implantation. Abnormal methylation changes may result in endometrial dysfunction and implantation failure. In our results, we demonstrated that the DNA methylation profile is associated with endometrial receptivity, as evidenced by the differential methylation changes with pregnancy status detected in cervical secretions.

Several endometrial receptivity prediction tools have been developed and commercialized for the personalized timing of embryonic transfer according to the time of the WOI shift [10,46–48]. These tools use the transcriptomic signature profile to suggest the time for embryonic transfer. Although the timing for embryonic transfer is essential, it is not a limited time interval [49]. Recently, data from two large trials and a meta-analysis showed no clinical benefits associated with endometrial receptivity analysis of the WOI shift [30–32]. The nature of the WOI shift in different menstruation cycles may be governed by normal inter-cycle variation instead of pathological changes [27]. The endometrium can compensate for the shifted WOI and transform for implantation [53]. This evidence suggests that the timing of embryonic transfer may not be the critical factor of successful implantation; the situation of the endometrium may have a greater impact.

The endometrium undergoes cycles of growth and regression in each menstrual cycle, and adult progenitor stem cells are likely responsible for this regenerative process [24,25]. The epigenetic regulation involved in adult stem cell division and these changes is inherited by all daughter cells, whereas other markers that arise during amplification or mature cells are lost when the functional layer is shed during menstruation [26,54]. Therefore, epigenetic reprogramming may occur in each menstrual cycle and impact endometrial receptivity at the beginning of the cycle. Our study focused on the methylation profile with respect to endometrial receptivity between pregnancy and non-pregnancy cycles. The identification of receptive endometria from each cycle may be more beneficial in terms of improving pregnancy outcomes in infertile patients than the timeframe of a WOI shift.

Most studies investigating endometrial receptivity require the use of invasive endometrial biopsies to obtain endometrial tissue. However, inter-cyclical variation cannot be evaluated through an invasive approach since endometrial biopsies preclude the possibility of an embryonic transfer occurring in the same cycle. This may cause inconsistent results and inconclusive benefits with respect to improving pregnancy outcomes. The analysis of cervical secretion was thought to be a non-invasive approach to determining the situation of the endometrium [31,32]. In contrast to invasive analysis, using cervical secretions avoids injuring the endometrium and implantation environment and allows for the investigation of endometrial receptivity in same conception cycle.

Taken together, this non-invasive analysis can not only be applied to both fresh or frozen embryonic transfer cycles but also to *in vivo* conception cycles in order to identify receptive endometria with better fecundity. Recently, the endometrial transcriptomic transformation across the whole menstruation cycle has been revealed at the single-cell level and has provided a more precise identification of functional genes' regulation during WOI [55]. Accordingly, we also investigated the differential methylation in selected

WOI-related genes and its correlation with pregnancy outcomes (manuscript submitted). Combining all these data may unveil the intricate nature of implantation and the regulation of endometrial receptivity.

The candidate genes selected for this study are involved in various pathways in the implantation processes. *PRKAG2* (protein kinase AMP-activated non-catalytic subunit gamma 2) encodes the gamma-2 subunit of AMP-activated protein kinase (AMPK). This enzyme assists in sensing and responding to energy demands within cells. Previous studies have reported that *PRKAG2* may be affected by sex steroids and may be involved in the implantation process [36,37]. *HAND2* (heart and neural crest derivative-expressed protein 2) has been shown to be regulated by progesterone and is essential for implantation and decidualization [38,39]. Very little has been studied with respect to the functional roles of other candidate genes. Further research on these genes or protein products with regard to endometrial receptivity should be evaluated in the future.

The limitations of our study include its retrospective design and relatively small cohort size. The transferred embryos were not proven to be euploid, which might have affected the pregnancy outcomes. In addition, we obtained a cervical secretion sample on the day of embryonic transfer, that is, the period within the WOI that primarily reflects endometrial receptivity. For possible clinical applications, the assessment of endometrial receptivity should be conducted before embryonic transfer. Methylomic studies have shown that the DNA methylation status in endometrial tissue did not change significantly between the late-proliferative to mid-secretory phases [23,40]. Therefore, the earlier timing of the cervical secretion methylation pattern (late-proliferative or early secretory phase) may also be associated with endometrial receptivity. Further investigations regarding the earlier timing of the collection of cervical secretions are suggested for future studies.

4. Material and Methods

4.1. Ethics Statement

This study was reviewed and approved by the Taipei Medical University Joint Institutional Review Board (TMU-JIRB, approval number: N201703072). The samples were collected between August 2017 and December 2020. Written informed consent was obtained from all participating subjects and with the approval of the ethical committee. All research was performed in accordance with relevant guidelines and regulations.

4.2. Patients and Samples

Patients who entered the frozen embryonic transfer (FET) cycle with at least two high-quality embryos available were enrolled in this study. Blastocysts assessed by Gardner scoring system [58] with grade 2BB or above were defined as high-quality. Patients received FET preparation either with artificial cycle, also referred to as hormone replacement treatment (HRT) cycle, or nature cycle (NC) according to clinicians' judgement. For HRT cycle, patients received oral administration of 6–8 mg of estradiol valerate daily for 8–12 days following menstruation days 2–3 until the endometrial thickness reached 7–14 mm and the serum estrogen level was within 200–400 pg/mL, thus mimicking natural conditions. Once the proliferation of the endometrium was considered sufficient, progesterone was administered to promote endometrial transition to secretory phase and prepare embryonic transfer according to embryos' developmental stage. For the NC cycle, serum hormone and ultrasound monitoring were performed without medication prior to ovulation, and the transfer was scheduled to occur when the endometrium was synchronized to the embryos' stage.

Cervical secretions were collected using a cotton ball on the day before embryonic transfer. Samples collected from 24 pregnant and 17 non-pregnant women were used in the pilot methylation array. Samples from 36 pregnant and 36 non-pregnant women were used for qMSP matched analysis. Successful pregnancy was defined as the presence of viable intrauterine pregnancy with at least one positive fetal heart beat lasting 10 weeks after embryonic transfer (equal to 12th weeks of gestation).

4.3. DNA Extraction, Bisulphite Conversion, and DNA Methylation Measurement

Cervical secretions were collected using a cotton ball placed in a 50mL centrifuge tube with an inner adaptor and stored at 4 °C. The cotton ball was rinsed with 1 mL phosphate-buffered saline (PBS) and then centrifuged at 1000× g for 10 min to collect the elution. Genomic DNA was extracted from cervical secretions using a QIAmp DNA Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Germany). Bisulphite-converted DNA was treated using the EZ DNA Methylation Kit (Zymo Research Corp., Irvine, CA, USA) according to the manufacturer's recommendations. PCR products were amplified using LightCycler 480 SYBR Green I Master (Roche, Basel, Switzerland) and LightCycler 480. The 20 µL reaction volume contained 2 µL of bisulphite-converted DNA, primers (250 nmol/L each), and 10 µL of the Master Mix. All specimens were tested in duplicate for each gene. The number of non-CpG regions of *COL2A1* in each independent methylation assay were used to normalize the input DNA. Then, the methylation level was calculated as follows [59]:

$$dCp = (Cp \text{ of Gene}) - (Cp \text{ of COL2A1})$$

A smaller dCp indicates a higher methylation level. Test results with *COL2A1* Cp values > 36 were defined as detection failures. The primers were designed using Oligo 7.0 Primer Analysis software (Molecular Biology Insights, Inc., Colorado Springs, CO, USA). Primers used are shown in Supplementary Table S2.

4.4. Statistical Analyses and Machine Learning

Group analysis of continuous data, including patients' characteristics and methylation levels, was conducted using the non-parametric Mann–Whitney U test. Correlations between categorical clinical variables and methylation levels were determined using Fisher's exact test. Logistic regression was used to estimate the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve associated with the methylation status of each candidate gene and gene combination. Statistical significance was set at a two-tailed *p*-value < 0.05. The above analyses and plots were performed and created using the statistical package in R (version 3.6.3) and SPSS (ver. 25, IBM Statistics, Armonk, NY, USA).

We used the R package Tidymodels to test the performance of the combination of candidate genes' methylation in ten machine learning models. The ten models used were as follows: Logistic Regression, Naïve Bayes, Support Vector Machines, K-Nearest Neighbor, Decision Trees, Random Forest, Bootstrap-Aggregating Trees, Light GBM, XGBoost, and Multilayer Perceptron. Predictive performance metrics, including AUC, accuracy, F₁ measure, precision, and recall, were calculated for the best config of each model with ten-fold cross-validation.

5. Conclusions

This study demonstrated that the DNA methylation profiles of cervical secretion are associated with pregnancy outcomes in an FET cycle. Our preliminary results showed that the combination of the candidate genes' DNA methylation profiles could differentiate pregnancy from non-pregnancy samples with an accuracy as high as 86.67% through a machine learning approach. Further large-scale studies incorporating an earlier timing of the collection of cervical secretions for methylation profile analysis will be needed to confirm our results and their potential clinical use.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijms24021726/s3>.

Author Contributions: Y.-X.L. contributed to sample collection, data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript, and approval of the final version. C.-R.T., Y.-M.H., and C.-H.C. contributed to patient enrolment and sample collection. C.-W.C. and C.-C.L. contributed to the sample collection and data collection. L.-Y.C., Y.-C.W. and H.-C.W. contributed to sample handling and laboratory analysis. A.Q.D. contributed to data analyses. P.-H.S. contributed to study

design, data analyses and interpretation, critical review of the manuscript for important intellectual content, and approval of the final version. H.-C.L. contributed to the conception and design of the study, critical review of the manuscript for important intellectual content, and approval of the final version. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was partially financially supported by the Ministry of Science and Technology (MOST 109-2314-B-038-052-MY3) of Taiwan, the Higher Education Sprout Project by the Ministry of Education (MOE) of Taiwan (DP2-109-21121-01-O-02-01, DP2-109-21121-01-O-02-02, DP2-110-21121-01-O-02-01, DP2-110-21121-01-O-02-02), and Taipei Medical University Shuang Ho Hospital (109TMU-SHH-20). The funders played no role in the conduct of the study or in writing the manuscript.

Institutional Review Board Statement: This study was reviewed and approved by the Taipei Medical University Joint Institutional Review Board (TMU-JIRB, approval number: N201703072).

Informed Consent Statement: Written informed consent was obtained from all participating subjects and with the approval of the ethical committee. All research was performed in accordance with relevant guidelines and regulations.

Data Availability Statement: This manuscript has not been published and is not under consideration for publication elsewhere. The publication has been approved by all co-authors and the responsible authorities at the institute where the work has been carried out. The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: We also thank all employees in the Division of Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Taipei Medical University Hospital, Taipei, Taiwan, and the Taipei Fertility Center for sample collection and clinical assistance. We would like to thank the late Rita Rui-Lan Huang for her considerable in bioinformatic analysis and study design that made this work possible.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- De Geyter, C.; Wyns, C.; Calhaz-Jorge, C.; De Mouzon, J.; Ferraretti, A.P.; Kupka, M.; Andersen, A.N.; Nygren, K.G.; Goossens, V. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: What have we learned? A comparison with registries from two other regions *Hum. Reprod.* **2020**, *35*, 2832–2849. [\[CrossRef\]](#)
- Munné, S.; Kaplan, B.; Prattarelli, J.L.; Child, T.; Nakhuda, G.; Shamma, F.N.; Silberberg, K.; Kalista, T.; Handside, A.H.; Katz-Jaffe, M.; et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: A multicenter randomized clinical trial. *Fertil. Steril.* **2019**, *112*, 1071–1079.e7. [\[CrossRef\]](#)
- Yan, J.; Qin, Y.; Zhao, H.; Sun, Y.; Gong, F.; Li, R.; Sun, X.; Ling, X.; Li, H.; Hao, C.; et al. Live Birth with or without Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *385*, 2047–2058. [\[CrossRef\]](#)
- Nowitz, E.R.; Schust, D.J.; Fisher, S.J. Implantation and the survival of early pregnancy. *N. Engl. J. Med.* **2001**, *345*, 1400–1408. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Simon, A.; Laufer, N. Repeated implantation failure: Clinical approach. *Fertil. Steril.* **2012**, *97*, 1039–1043. [\[CrossRef\]](#)
- Achache, H.; Revel, A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum. Reprod. Update.* **2006**, *12*, 731–746. [\[CrossRef\]](#)
- Hauzi, D.; Dechaud, H.; Assou, S.; De Vos, J.; Hansamah, S. Insights into human endometrial receptivity from transcriptomic and proteomic data. *Reprod. Biomed. Online* **2012**, *24*, 23–34. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Navot, D.; Scott, R.T.; Droesch, K.; Veck, L.L.; Liu, H.-C.; Rosenwaks, Z. The window of embryo transfer and the efficiency of human conception in vitro. *Fertil. Steril.* **1991**, *55*, 114–118. [\[CrossRef\]](#)
- Lessey, B.A. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil. Steril.* **2011**, *96*, 522–529. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Diaz-Gimeno, P.; Horcajadas, J.-A.; Martínez-Conejero, J.A.; Estoban, F.I.; Alama, P.; Pellicer, A.; Simon, C. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil. Steril.* **2011**, *95*, 50–60.e15. [\[CrossRef\]](#)
- Sebastian-Leon, P.; Garrido, N.; Remohí, J.; Pellicer, A.; Gimeno, P.D. Asynchronous and pathological windows of implantation: Two causes of recurrent implantation failure. *Hum. Reprod.* **2018**, *33*, 626–635. [\[CrossRef\]](#)
- Caplakova, V.; Babusikova, E.; Blahovicova, E.; Balharez, T.; Zelieskova, M.; Hatok, J. DNA Methylation Machinery in the Endometrium and Endometrial Cancer. *Anticancer Res.* **2016**, *36*, 4407–4420. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Houshdaran, S.; Zelenko, Z.; Irwin, J.C.; Giudice, L.C. Human endometrial DNA methylome is cycle-dependent and is associated with gene expression regulation. *Mol. Endocrinol.* **2014**, *28*, 1118–1135. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Munro, S.K.; Farquhar, C.; Mitchell, M.; Ponnampalam, A.P. Epigenetic regulation of endometrium during the menstrual cycle. *Mol. Hum. Reprod.* **2010**, *16*, 297–310. [\[CrossRef\]](#)

15. Berger, S.L.; Kouzarides, T.; Shiekhattar, R.; Shilatifard, A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev.* **2009**, *23*, 781–783. [CrossRef]
16. Jirtle, R.L.; Skinner, M.K. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat. Rev. Genet.* **2007**, *8*, 253–262. [CrossRef]
17. Gao, F.; Das, S.K. Epigenetic regulations through DNA methylation and hydroxymethylation: Clues for early pregnancy in decidualization. *Biomol. Concepts* **2014**, *5*, 95–107. [CrossRef]
18. Kong, S.; Zhou, C.; Bao, H.; Ni, Z.; Liu, M.; He, B.; Huang, L.; Sun, Y.; Wang, H.; Lu, J. Epigenetic control of embryo-uterine crosstalk at peri-implantation. *Cell. Mol. Life Sci.* **2019**, *76*, 4813–4828. [CrossRef] [PubMed]
19. Liu, H.; Huang, X.; Mor, G.; Liao, A. Epigenetic modifications working in the decidualization and endometrial receptivity. *Cell. Mol. Life Sci.* **2019**, *77*, 2091–2101. [CrossRef]
20. Lokk, K.; Modhukur, V.; Rajashekar, B.; Martens, K.; Magi, R.; Kolde, R.; Koltšina, M.; Nilsson, T.K.; Vilo, J.; Salumets, A.; et al. DNA methylome profiling of human tissues identifies global and tissue-specific methylation patterns. *Genome Biol.* **2014**, *15*, r54. [CrossRef]
21. Moore, L.D.; Le, T.; Fan, G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology* **2013**, *38*, 23–38. [CrossRef]
22. Bird, A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev.* **2002**, *16*, 6–21. [CrossRef] [PubMed]
23. Saare, M.; Modhukur, V.; Suhorutshenko, M.; Rajashekar, B.; Rekker, K.; Söritsa, D.; Karro, H.; Soplepmann, P.; Söritsa, A.; Lindgren, C.M.; et al. The influence of menstrual cycle and endometriosis on endometrial methylome. *Clin. Epigenetics* **2016**, *8*, 1–10. [CrossRef] [PubMed]
24. Gargett, C.E.; Schwab, K.E.; Deane, J.A. Endometrial stem/progenitor cells: The first 10 years. *Hum. Reprod. Update* **2016**, *22*, 137–163. [CrossRef] [PubMed]
25. Syed, S.M.; Tanwar, P.S. Axin2(+) endometrial stem cells: The source of endometrial regeneration and cancer. *Mol. Cell. Oncol.* **2020**, *7*, 1729681. [CrossRef] [PubMed]
26. Jin, S. Bipotent stem cells support the cyclical regeneration of endometrial epithelium of the murine uterus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2019**, *116*, 6848–6857. [CrossRef]
27. Cho, K.; Tan, S.; Buckett, W.; Dahan, M.H. Intra-patient variability in the endometrial receptivity assay (ERA) test. *J. Assist. Reprod. Genet.* **2018**, *35*, 929–930. [CrossRef] [PubMed]
28. Hambartsumian, E. Leukemia Inhibitory Factor (LIF) in Cervical Mucus of Infertile Women. Relationship with Endometrial LIF Secretion. *Fertil. Steril.* **1977**, *1001*, S18. [CrossRef]
29. Gargiulo, A.R.; Fichorova, R.N.; Politch, J.A.; Hill, J.A.; Anderson, D.J. Detection of implantation-related cytokines in cervico-vaginal secretions and peripheral blood of fertile women during ovulatory menstrual cycles. *Fertil. Steril.* **2004**, *82* (Suppl. 3), 1226–1234. [CrossRef] [PubMed]
30. Zanofta, N.; Monasta, L.; Skerk, K.; Luppi, S.; Martinelli, M.; Ricci, G.; Comar, M. Cervico-vaginal secretion cytokine profile: A non-invasive approach to study the endometrial receptivity in IVF cycles. *Am. J. Reprod. Immunol.* **2018**, *81*, e13064. [CrossRef]
31. Huang, R.-L.; Su, P.-H.; Liao, Y.-P.; Wu, T.-I.; Hsu, Y.-T.; Lin, W.-Y.; Wang, H.-C.; Weng, Y.-C.; Ou, Y.-C.; Huang, T.H.-M.; et al. Integrated Epigenomics Analysis Reveals a DNA Methylation Panel for Endometrial Cancer Detection Using Cervical Scrapings. *Clin. Cancer Res.* **2017**, *23*, 263–272. [CrossRef] [PubMed]
32. Liew, P.-L.; Huang, R.-L.; Wu, T.-I.; Liao, C.-C.; Chen, C.-W.; Su, P.-H.; Wang, H.-C.; Weng, Y.-C.; Lai, H.-C. Combined genetic mutations and DNA-methylated genes as biomarkers for endometrial cancer detection from cervical scrapings. *Clin. Epigenetics* **2019**, *11*, 170. [CrossRef]
33. Li, F.; Zhang, M.; Zhang, Y.; Liu, T.; Qu, X. GnRH analogues may increase endometrial Hoxa10 promoter methylation and affect endometrial receptivity. *Mol. Med. Rep.* **2014**, *11*, 509–514. [CrossRef]
34. Kulp, J.L.; Mamillapalli, R.; Taylor, H.S. Aberrant HOXA10 Methylation in Patients With Common Gynecologic Disorders: Implications for Reproductive Outcomes. *Reprod. Sci.* **2016**, *23*, 455–463. [CrossRef] [PubMed]
35. Wang, L.; Tan, Y.J.; Wang, M.; Chen, Y.F.; Li, X.Y. DNA Methylation Inhibitor 5-Aza-2'-Deoxycytidine Modulates Endometrial Receptivity Through Upregulating HOXA10 Expression. *Reprod. Sci.* **2018**, *26*, 839–846. [CrossRef] [PubMed]
36. Nazarenko, T.A.; Kalimina, E.A.; Knyazeva, E.A.; Kiselev, V.I.; Smolnikova, V.Y.; Sukhikh, G.T. The role of abnormal hypermethylation of the HOXA10 and HOXA11 promoters in implantation failures in IVF programs. *Gynecol. Endocrinol.* **2019**, *35* (Suppl. 1), 31–34. [CrossRef] [PubMed]
37. Li, Q.; Kannan, A.; DeMayo, F.J.; Lydon, J.P.; Cooke, P.S.; Yamagishi, H.; Srivastava, D.; Bagchi, M.K.; Bagchi, I.C. The antiproliferative action of progesterone in uterine epithelium is mediated by Hand2. *Science* **2011**, *331*, 912–916. [CrossRef]
38. Bhurke, A.S.; Bagchi, I.C.; Bagchi, M.K. Progesterone-Regulated Endometrial Factors Controlling Implantation. *Am. J. Reprod. Immunol.* **2016**, *75*, 237–245. [CrossRef]
39. Sućurović, S.; Nikolić, T.; Brosens, J.J.; Mulac-Jeričević, B. Analysis of heart and neural crest derivatives-expressed protein 2 (HAND2)-progesterone interactions in peri-implantation endometrium. *Biol. Reprod.* **2020**, *102*, 1111–1121. [CrossRef]
40. Kukushkina, V.; Modhukur, V.; Suhorutshenko, M.; Peters, M.; Magi, R.; Rahmioglu, N.; Velihut-Melkas, A.; Altmäe, S.; Esteban, F.J.; Vilo, J.; et al. DNA methylation changes in endometrium and correlation with gene expression during the transition from pre-receptive to receptive phase. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 3916. [CrossRef]
41. Chen, C.-W.; Huang, R.-L.; Do, A.Q.; Wang, H.-C.; Lee, Y.-X.; Wang, C.-W.; Hsieh, C.-C.; Tzeng, C.-R.; Hu, Y.-M.; Chen, C.-H.; et al. Genome-wide analysis of cervical secretions obtained during embryo transfer reveals the association between deoxyribonucleic acid methylation and pregnancy outcomes. *FS Sci.* **2022**, *3*, 74–83. [CrossRef] [PubMed]

42. Reel, P.S.; Reel, S.; Pearson, E.; Trucco, E.; Jefferson, E. Using machine learning approaches for multi-omics data analysis: A review. *Biotechnol. Adv.* **2021**, *49*, 107739. [CrossRef]
43. Glaab, E.; Rauschenberger, A.; Banzi, R.; Gerardi, C.; Garcia, P.; Demotes, J. Biomarker discovery studies for patient stratification using machine learning analysis of omics data: A scoping review. *BMJ Open* **2021**, *11*, e053674. [CrossRef] [PubMed]
44. Xiong, Y.; Wang, J.; Liu, L.; Chen, X.; Xu, H.; Li, T.C.; Wang, C.C.; Zhang, S. Effects of high progesterone level on the day of human chorionic gonadotrophin administration in in vitro fertilization cycles on epigenetic modification of endometrium in the peri-implantation period. *Fertil. Steril.* **2017**, *108*, 269–276.e1. [CrossRef] [PubMed]
45. Xiong, Y.; Hu, L.; Zhang, T.; Wang, M.; Xu, H.; Li, T.C.; Sun, Y.; Wang, C.C. Effects of high progesterone in in-vitro fertilization cycle on DNA methylation and gene expression of adhesion molecules on endometrium during implantation window. *J. Assist. Reprod. Genet.* **2019**, *37*, 33–43. [CrossRef]
46. Enciso, M.; Aizpurua, J.; Rodriguez-Estrada, B.; Jurado, I.; Ferrández-Rives, M.; Rodríguez, E.; Pérez-Larrea, E.; Climent, A.B.; Marron, K.; Sarasa, J. The precise determination of the window of implantation significantly improves ART outcomes. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 13420. [CrossRef]
47. Shi, C.; Shen, H.; Fan, L.-J.; Guan, J.; Zheng, X.-B.; Chen, X.; Liang, R.; Zhang, X.-W.; Cui, Q.-H.; Sun, K.-K.; et al. Endometrial MicroRNA Signature during the Window of Implantation Changed in Patients with Repeated Implantation Failure. *Chin. Med. J.* **2017**, *130*, 566–573. [CrossRef]
48. Haouzi, D.; Entezami, F.; Torre, A.; Innocenti, C.; Antoine, Y.; Mauries, C.; Vincens, C.; Bringer-Deutsch, S.; Gala, A.; Ferreres-Hoa, A.; et al. Customized Frozen Embryo Transfer after Identification of the Receptivity Window with a Transcriptomic Approach Improves the Implantation and Live Birth Rates in Patients with Repeated Implantation Failure. *Reprod. Sci.* **2020**, *28*, 69–78. [CrossRef]
49. Lensen, S.; Lantsberg, D.; Gardner, D.K.; Sophian, A.D.; Wandafiana, N.; Kamath, M.S. The role of timing in frozen embryo transfer. *Fertil. Steril.* **2022**, *118*, 832–838. [CrossRef] [PubMed]
50. Doyle, N.; Jahandideh, S.; Hill, M.J.; Widra, E.A.; Levy, M.; Devine, K. A Randomized Controlled Trial Comparing Live Birth from Single Euploid Frozen Blastocyst Transfer Using Standardized Timing Versus Timing by Endometrial Receptivity Analysis. *Fertil. Steril.* **2021**, *116*, e101. [CrossRef]
51. Cozzolino, M.; Díaz-Gimeno, P.; Pellicer, A.; Garrido, N. Use of the endometrial receptivity array to guide personalized embryo transfer after a failed transfer attempt was associated with a lower cumulative and per transfer live births rate during donor and autologous cycles. *Fertil. Steril.* **2022**, *118*, 724–736. [CrossRef] [PubMed]
52. Arian, S.E.; Hossaini, K.; Khatibi, A.; To, A.K.; Shamsheer, A.A.; Gibbons, W. Endometrial Receptivity Array Before Frozen Embryo Transfer Cycles: A Systematic Review and Meta-analysis. *Fertil. Steril.* **2022**, *in press*. [CrossRef] [PubMed]
53. Alfer, J.; Popovici, R.M.; Fattahi, A.; Krieg, J.; Dittrich, R.; Beckmann, M.W.; Hartmann, A.; Bleisinger, N. Endometrial delay is found to be part of a normal individual dynamic transformation process. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2021**, *304*, 1599–1609. [CrossRef]
54. Seishima, R.; Leung, C.; Yada, S.; Murad, K.B.A.; Tan, L.T.; Hajamohideen, A.; Tan, S.H.; Itoh, H.; Murakami, K.; Ishida, Y.; et al. Neonatal Wnt-dependent Lgr5 positive stem cells are essential for uterine gland development. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5378. [CrossRef] [PubMed]
55. Wang, W.; Vilella, F.; Alama, P.; Moreno, I.; Mignardi, M.; Isakova, A.; Pan, W.; Simon, C.; Quake, S.R. Single-cell transcriptomic atlas of the human endometrium during the menstrual cycle. *Nat. Med.* **2020**, *26*, 1644–1653. [CrossRef] [PubMed]
56. Bastu, E.; Demiral, I.; Gunel, T.; Ulgen, E.; Gumusoglu, E.; Hosseini, M.K.; Sezerman, U.; Buyru, F.; Yeh, J. Potential Marker Pathways in the Endometrium That May Cause Recurrent Implantation Failure. *Reprod. Sci.* **2018**, *26*, 879–890. [CrossRef]
57. Dussen, H.; Punyadeera, C.; Kamps, R.; Klomp, J.; Dunselman, G.; Dieks, F.; de Gooij, A.; Edersoen, A.; Groothuis, P. Progesterone regulation of implantation-related genes: New insights into the role of oestrogen. *Cell. Mol. Life Sci.* **2007**, *64*, 1009–1032. [CrossRef]
58. Gardner, D.K.; Lane, M.; Stevens, J.; Schlenker, T.; Schoolcraft, W.B. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: Towards a single blastocyst transfer. *Fertil. Steril.* **2000**, *73*, 1155–1158. [CrossRef]
59. Wu, T.-L.; Huang, R.-L.; Su, P.-H.; Mao, S.-P.; Wu, C.-H.; Lai, H.-C. Ovarian cancer detection by DNA methylation in cervical scrapings. *Clin. Epigenetics* **2019**, *11*, 166. [CrossRef]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



Article

DNA Methylation of Window of Implantation Genes in Cervical Secretions Predicts Ongoing Pregnancy in Infertility Treatment

Quang Anh Do ^{1,2,3}, Po-Hsuan Su ^{4,5}, Chien-Wen Chen ⁶, Hui-Chen Wang ², Yi-Xuan Lee ^{7,8}, Yu-Chun Weng ⁵, Lin-Yu Chen ^{4,5}, Yueh-Han Hsu ^{4,5} and Hung-Cheng Lai ^{2,4,5,*}

¹ International Ph.D. Program for Cell Therapy and Regeneration Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei 110301, Taiwan

² Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei 110301, Taiwan

³ Department of Obstetrics and Gynecology, Hai Phong University of Medicine and Pharmacy, Hai Phong 04254, Vietnam

⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, Shuang Ho Hospital, Taipei Medical University, New Taipei 235041, Taiwan

⁵ Translational Epigenetics Center, Shuang Ho Hospital, Taipei Medical University, New Taipei 235041, Taiwan

⁶ Dr. Wang Reproductive Fertility Center, Taipei 110007, Taiwan

⁷ Graduate Institute of Clinical Medicine, Taipei Medical University, Taipei 110301, Taiwan

⁸ Taipei Fertility Center, Taipei 110016, Taiwan

* Correspondence: hclai@tmu.edu.tw or hclai30656@gmail.com; Tel.: +886-2-2249-0088 (ext. 8868)



Citation: Do, Q.A.; Su, P.-H.; Chen, C.-W.; Wang, H.-C.; Lee, Y.-X.; Weng, Y.-C.; Chen, L.-Y.; Hsu, Y.-H.; Lai, H.-C. DNA Methylation of Window of Implantation Genes in Cervical Secretions Predicts Ongoing Pregnancy in Infertility Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 5598. <https://doi.org/10.3390/ijms24065598>

Academic Editor: Thomas D'Hooghe

Received: 28 January 2023

Revised: 28 February 2023

Accepted: 4 March 2023

Published: 15 March 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Window of implantation (WOI) genes have been comprehensively identified at the single cell level. DNA methylation changes in cervical secretions are associated with in vitro fertilization embryo transfer (IVF-ET) outcomes. Using a machine learning (ML) approach, we aimed to determine which methylation changes in WOI genes from cervical secretions best predict ongoing pregnancy during embryo transfer. A total of 2708 promoter probes were extracted from mid-secretory phase cervical secretion methylomic profiles for 158 WOI genes, and 152 differentially methylated probes (DMPs) were selected. Fifteen DMPs in 14 genes (BMP2, CTSA, DEFB1, GRN, MTF1, SERPINE1, SERPINE2, SFRP1, STAT3, TAGLN2, TCF4, THBS1, ZBTB20, ZNF292) were identified as the most relevant to ongoing pregnancy status. These 15 DMPs yielded accuracy rates of 83.53%, 85.26%, 85.78%, and 76.44%, and areas under the receiver operating characteristic curves (AUCs) of 0.90, 0.91, 0.89, and 0.86 for prediction by random forest (RF), naïve Bayes (NB), support vector machine (SVM), and k-nearest neighbors (KNN), respectively. SERPINE1, SERPINE2, and TAGLN2 maintained their methylation difference trends in an independent set of cervical secretion samples, resulting in accuracy rates of 71.46%, 80.06%, 80.72%, and 80.68%, and AUCs of 0.79, 0.84, 0.83, and 0.82 for prediction by RF, NB, SVM, and KNN, respectively. Our findings demonstrate that methylation changes in WOI genes detected noninvasively from cervical secretions are potential markers for predicting IVF-ET outcomes. Further studies of cervical secretion of DNA methylation markers may provide a novel approach for precision embryo transfer.

Keywords: cervical secretion; DNA methylation; noninvasive; window of implantation; endometrial receptivity; in vitro fertilization; machine learning; boruta algorithm

1. Introduction

Infertility affects about 20% of couples worldwide, a rate that is currently increasing [1]. Consequently, the use of assisted reproductive technologies (ARTs) is also increasing substantially, by up to 5–10% annually [2]. The number of ART cycles conducted annually has reached 3.3 million [3]. Although in vitro fertilization (IVF) is the most effective ART approach, its resultant pregnancy rates remain unsatisfactory.

Implantation outcomes in IVF largely depends on the embryo, endometrium, and embryo-endometrial synchrony. Thanks to the application of time-lapse-based culture systems and preimplantation genetic testing for aneuploidy, euploidy embryos can now be selected for transfer. Nevertheless, the ongoing pregnancy rate from a single euploid embryo transfer cycle is less than 60% [4]. This evidence highlights the unmet need for assessment of endometrial quality before embryo transfer to improve outcomes. To date, the endometrium has been considered a 'black box' in regard to its involvement in the implantation process. The endometrium becomes optimally receptive to supporting embryo implantation during a limited period, termed the 'window of receptivity' or 'window of implantation' (WOI), which normally lasts from days 4–10 of progesterone production or administration [5–7]. Multiple investigators have attempted to identify the transcriptomic pattern denoting a receptive WOI status compared with other menstrual phases. However, significant discrepancies have been observed in the genes involved in the WOI, and its comprehensive transcriptomic pattern has yet to be elucidated because of differences in endometrial biopsy timing and mRNA profiling methods [8].

Recently, endometrial transcriptomic profiles across menstrual cycles were revealed by single-cell RNA sequencing (scRNA-seq). scRNA-seq enables the definition of the global gene expression profiles of single cells and the dissection of cell population heterogeneity that was previously hidden. The breakthroughs have provided a normative baseline for further investigations of endometrial biology and more precise identification of WOI-associated genes from endometrial cells [9]. Further investigation of the regulation of these genes may shed light on the molecular changes that affect whether embryo transfer cycles result in pregnancy.

DNA methylation, a key regulator of gene expression, is involved in controlling endometrial functions, and plays important roles in endometrial regeneration and transformation via regulation of gene expression during progenitor cell proliferation and differentiation [10]. Changes in the hormonal milieu and environmental conditions during the menstrual cycle may alter the endometrial DNA methylome, affecting endometrial functions across the menstrual cycle, including its receptivity to supporting embryo implantation [10,11]. Evidence from human specimen and animal studies demonstrates that altered methylation statuses in key genes and global DNA methylome changes are associated with impaired endometrial receptivity and implantation failure [11–22]. It is thus anticipated that the DNA methylation status of WOI genes is associated with the implantation outcome in embryo transfer cycles.

Cervicovaginal materials have been used as a noninvasive surrogate in investigations of endometrial conditions. Metabolomic, protein, and cytological markers from cervicovaginal fluids have been studied to identify endometrial conditions [23–26]. In assisted reproduction, while markers from cervicovaginal washing or lavages, including glycodeilin A and cytokines, have been associated with implantation outcome, they have not yet been successfully validated [27–30]. Interestingly, it is evident that DNA methylation markers from cervicovaginal materials can be used to detect endometrial cancer with high accuracy [31–33]. Furthermore, our previous study showed that DNA methylation profiles of mid-secretory cervical secretions are associated with IVF-ET outcome [34]. Herein, we hypothesized that the DNA methylation status of WOI genes from cervical secretions can be used to predict ongoing pregnancy in embryo transfer cycles. Machine learning (ML) is a valuable tool that can complement conventional statistics to identify relevant biomarkers from high dimensional omics datasets for diagnostic or predictive tasks [35,36]. Thus, we used a supervised ML approach to investigate methylation changes in WOI genes from noninvasively collected mid-secretory phase cervical secretions to test the potentials of differentially methylated genes to predict ongoing pregnancy in embryo transfer cycles.

2. Results

2.1. Methylomic Profiles of Mid-Secretory Phase Cervical Secretions

No statistically significant differences in important demographic and clinical characteristics were found between the pregnancy and nonpregnancy groups in either the discovery or verification set (Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of the study samples.

Clinical Characteristics	Array Set		p Value	qMSP Set		p Value
	Ongoing Pregnancy			Ongoing Pregnancy		
	No (N = 37)	Yes (N = 31)		No (N = 35)	Yes (N = 30)	
Age (years)	36.8 (3.0)	36.0 (2.0)	0.644 ^a	40.9 (4.5)	38.0 (8.5)	0.515 ^a
Endometrial thickness (mm)	10.0 (2.8) (n = 32)	9.4 (3.8) (n = 26)	0.165 ^a	9.8 (2.55) (n = 21)	10.2 (3.25) (n = 18)	0.530 ^a
Transfer of good quality embryo						
No	8 (21.6)	2 (6.5)	0.097 ^b	5 (14.3)	0 (0.0)	0.057 ^b
Yes	29 (78.4)	29 (93.5)		30 (85.7)	34 (100)	
Embryo stage						
Cleavage	19 (51.4)	9 (29.0)	0.063 ^c	-	-	-
Blastocyst	18 (48.6)	22 (71.0)		35 (100)	30 (100)	
Endometriosis						
No	30 (81.1)	29 (93.5)	0.166 ^b	28 (80.0)	23 (76.7)	0.745 ^c
Yes	7 (18.9)	2 (6.5)		7 (20.0)	7 (23.3)	
COH						
No (Frozen-thawed cycle)	35 (94.6)	27 (87.1)	0.4 ^b	33 (94.3)	30 (100)	0.495 ^b
Yes (Fresh cycle)	2 (5.4)	4 (12.9)		2 (5.7)	0 (0)	
IVF indicator						
Ovulatory	15 (40.5)	11 (35.5)	0.608 ^c	6 (17.1)	8 (26.7)	0.161 ^c
Endometriosis	7 (18.9)	2 (6.5)		7 (20.0)	7 (23.3)	
Male	7 (18.9)	6 (19.4)		3 (8.6)	3 (10.0)	
Tubal	2 (5.4)	3 (9.7)		3 (8.6)	0 (0.0)	
Unexplained	5 (13.5)	7 (22.6)		8 (22.8)	9 (30.0)	
Uterine	1 (2.7)	1 (3.2)		0 (0.0)	2 (6.7)	
POF	0 (0.0)	1 (3.2)		-	-	
Advanced women age	-	-		7 (20.0)	1 (3.3)	
Recurrent pregnancy loss						
	-	-		1 (2.9)	0 (0.0)	
Endometrial preparation						
Natural	14 (37.8)	19 (61.3)	0.054 ^c	6 (17.1)	8 (26.7)	0.352 ^c
Artificial	23 (62.2)	12 (38.7)		29 (82.9)	22 (73.3)	

Data are median (interquartile range) or n (%). p values were calculated by (a) Mann-Whitney U test, (b) Fisher's exact test, or (c) Pearson chi-squared test. For endometrial thickness, statistics were calculated using 58 samples (32 nonpregnancies and 26 pregnancies) in an array (discovery) set, and 39 samples (21 nonpregnancies and 18 pregnancies) in a qMSP (verification) set. COH: controlled ovarian hyperstimulation; IVF: in vitro fertilization; POF: premature ovarian failure; qMSP: quantitative methylation specific polymerase chain reaction.

Next, we tested the methylation status of the selected WOI genes from the mid-secretory phase cervical secretion samples (n = 31 pregnancy, n = 37 nonpregnancy) in the array sample set. After quality control and normalization, 743,730 probes remained. Methylomic profiles were then used to extract WOI gene promoter probes for further analysis (Figure 1). The distribution of methylation values for each probe are demonstrated in a density plot (Supplementary Figure S1).

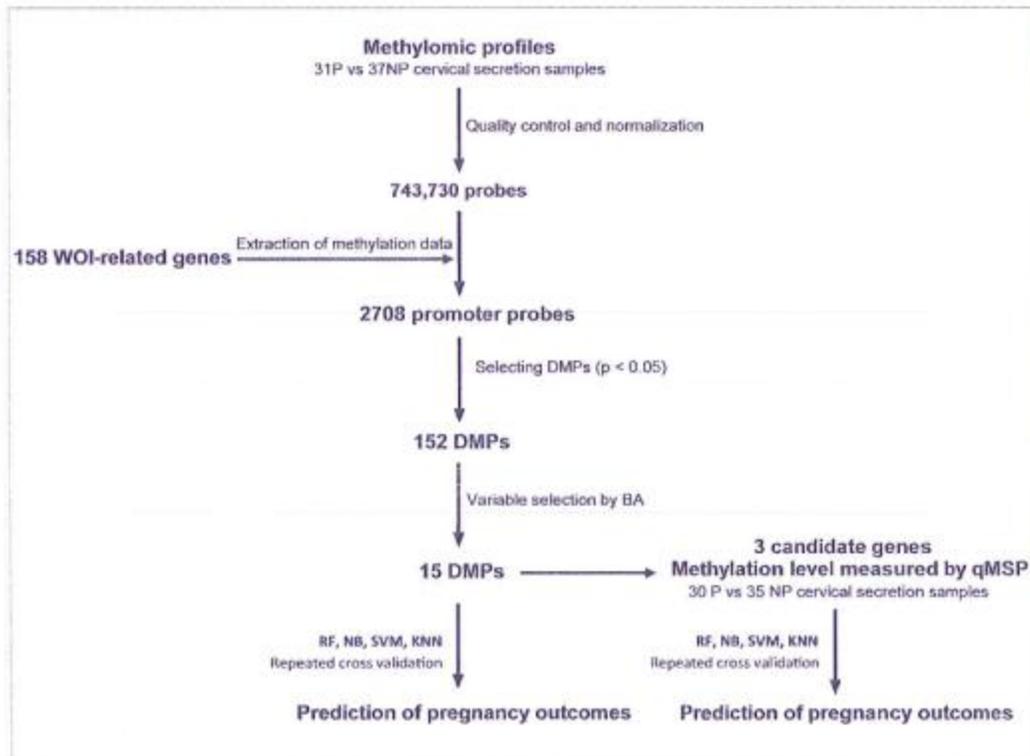


Figure 1. Study logistics. A total of 158 WOI genes were selected from the single cell endometrial transcriptomic profiles. In total, 2708 promoter probes of the 158 WOI genes were extracted from methylomic profiles generated by an EPIC 850K BeadChip array, from 31 pregnancy and 37 nonpregnancy mid-secretory phase cervical secretion samples. Probes were ranked by p -value to select 152 DMPs. These DMPs were used in the following refinement step using the Boruta algorithm to identify the 15 DMPs most relevant to ongoing pregnancy status. Three selected genes were verified by qMSP in an independent set of 30 pregnancy and 35 nonpregnancy mid-secretory phase cervical secretion samples. Different sets of selected DMPs or genes were used in four ML algorithms for predicting ongoing pregnancy in the two datasets (array and qMSP datasets). RF: random forest, NB: naïve Bayes, SVM: support vector machine, KNN: k-nearest neighbors, NP: nonpregnancy, P: pregnancy, DMPs: differentially methylated probes, WOI: window of implantation, qMSP: quantitative methylation-specific PCR, CV: cross-validation.

2.2. Endometrial WOI Genes and Their Promoter Probes

One hundred and fifty-eight WOI genes were selected from the endometrial single-cell transcriptomic profiles. These genes belong to three groups, including genes whose expressions determine the endometrial cycle phase and subphase (i.e., top phase and subphase-defining genes), transcriptional factor coding genes, and secretory protein coding genes associated with the entrance and/or exit of the WOI (Supplementary Table S1). A total of 2708 promoter probes of the 158 WOI genes were extracted from the mid-secretory cervical secretion methylomic profiles (Supplementary Table S2a,b).

2.3. Selection of Differentially Methylated Probes for Predicting Ongoing Pregnancy

From 2708 promoter probes in 158 WOI genes, 152 probes in 87 genes were found to have significant differences in methylation between the pregnancy and nonpregnancy sample groups (Supplementary Table S3, Figure 2). The best model from the four ML algorithms (RF, NB, SVM, and KNN) using these 152 DMPs for predicting ongoing pregnancy

in the array dataset achieved accuracy rates of 80.65%, 83.44%, 83.47%, and 69.03%, respectively (Supplementary Table S4), and AUC values of 0.85, 0.87, 0.88, and 0.79, respectively (Supplementary Figure S2).

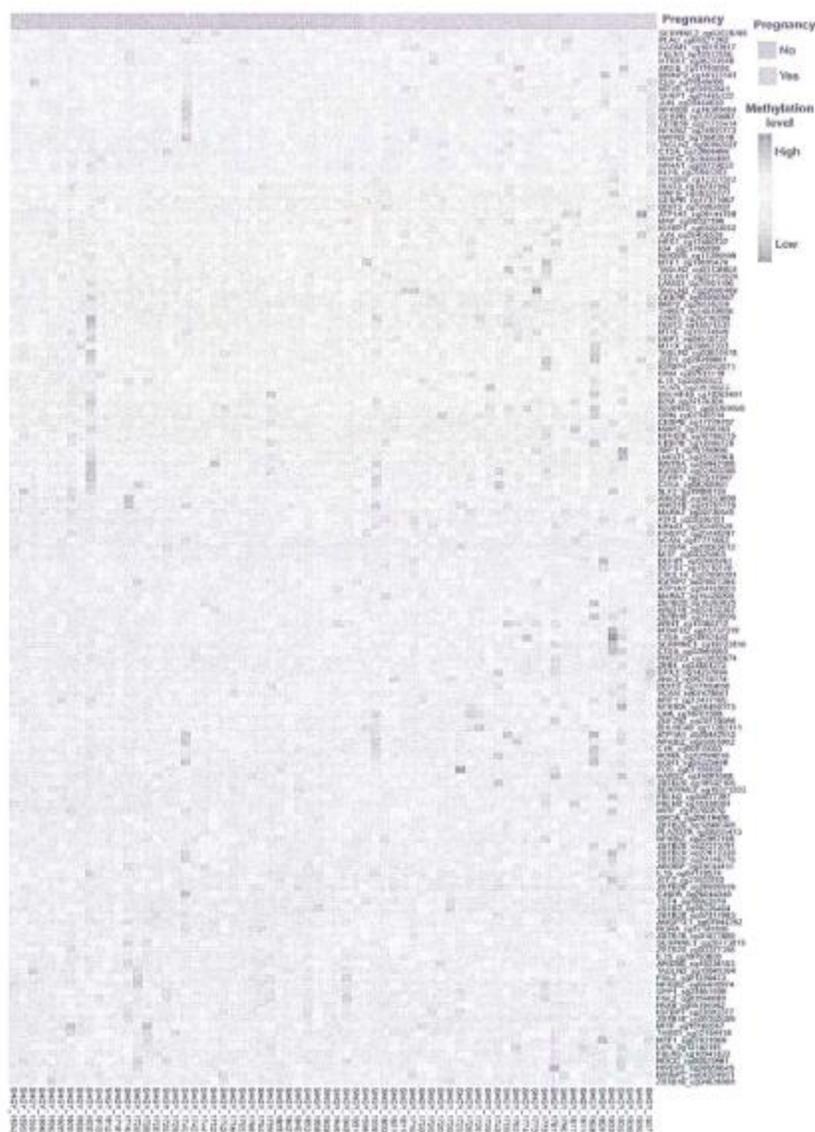


Figure 2. Methylation differences of WOI genes between pregnancy and nonpregnancy cervical secretion samples. A heatmap showing methylation differences of 152 DMPs (87 genes) between the pregnancy and nonpregnancy cervical secretion sample groups. Samples are presented vertically, and values of DNA methylation of the DMPs are presented horizontally. Green and pink columns represent nonpregnancy and pregnancy samples, respectively. Methylation levels are presented as low (dark blue) to high (dark red).

All DMPs were ranked by importance level compared with the randomly generated shadow attributes via BA. The results of the variable selection process were demonstrated by variable important ranking and classifier run history before (Supplementary Table S5a, Supplementary Figure S3a,b) and after the tentative fix (Supplementary Table S6, Figure 3a,

Supplementary Figure S3c). The process identified 15 DMPs in 14 genes as the most statistically relevant to ongoing pregnancy status (Supplementary Table S5b, Figure 3a,b).

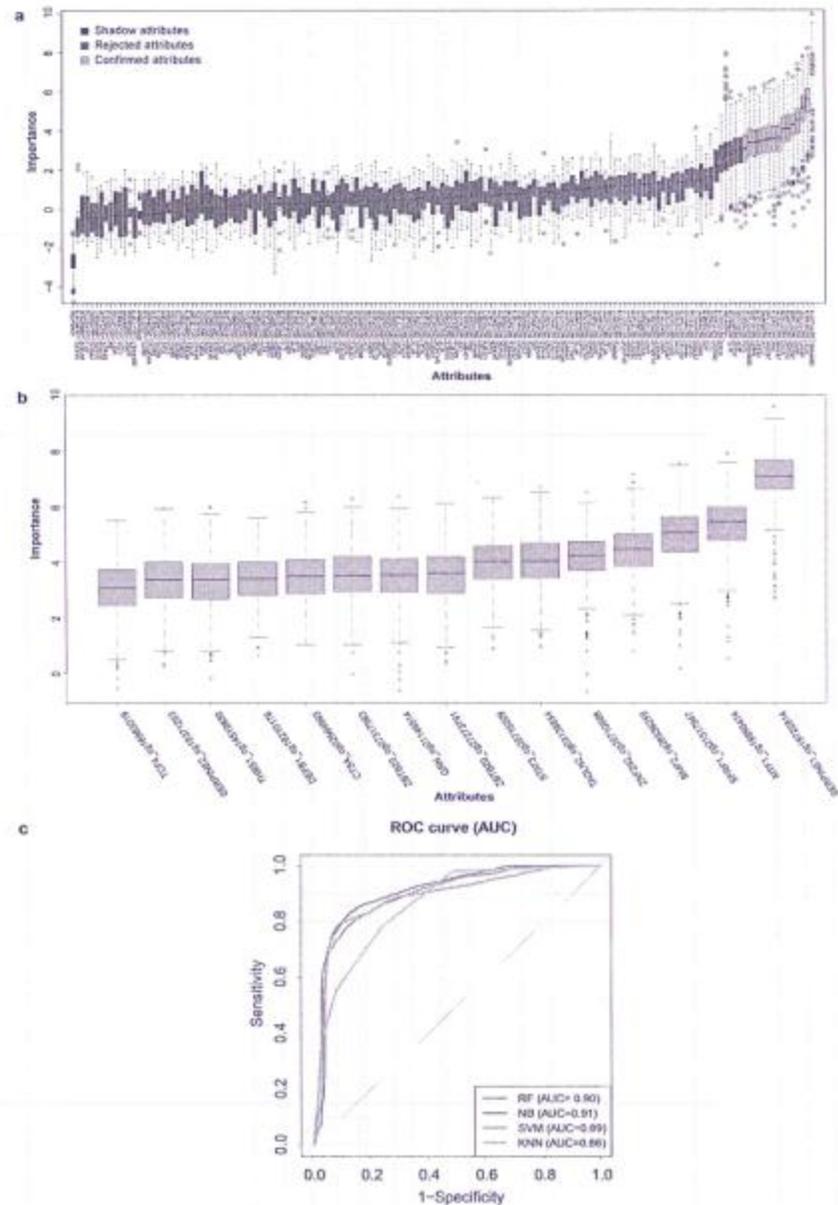


Figure 3. Selection of 15 DMPs and their predictive performance in four ML algorithms. (a) A box plot demonstrates the importance ranking of 152 attributes (DMPs) compared with shadow attributes by BA. The blue, red, and green box plots represent the importance levels of the shadow, rejected, and confirmed attributes, respectively. (b) Fifteen selected DMPs from the feature selection by BA. (c) ROC curves (AUCs) of the best models from four ML algorithms using the 15 selected DMPs for predicting ongoing pregnancy in the array dataset. AUC values were generated from a 100-time repeated fivefold cross-validation. BA: Boruta algorithm, ML: machine learning, DMP: differentially methylated probe, ROC: receiver operating characteristic, AUC: area under the ROC curve, RF: random forest, NB: naive Bayes, SVM: support vector machine, KNN: k-nearest neighbor.

The best model from each of the four ML algorithms (RF, NB, SVM, and KNN) using these 15 DMPs for predicting ongoing pregnancy in the array dataset yielded accuracy rates of 83.53%, 85.26%, 85.78%, and 76.44%, respectively, and AUC values of 0.90, 0.91, 0.89, and 0.86, respectively (Table 2, Figure 3c).

Table 2. Performance of 15 DMPs in four machine learning algorithms.

Model	Accuracy (%)	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
RF	83.53	86.64	81.48	75.52	90.24
NB	85.26	87.36	83.79	79.13	90.41
SVM	85.78	90.57	82.76	76.81	93.30
KNN	76.44	91.89	70.93	53.00	96.08

Data were generated over all 500 resamples in a 100-time repeated fivefold cross-validation procedure. RF: random forest, NB: naïve Bayes, SVM: support vector machine, KNN: k-nearest neighbor. PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value, DMPs: Differentially methylated probes.

2.4. Verification of Three Selected Candidate Genes for Predicting Pregnancy Outcome

Three selected genes, SERPINE1, SERPINE2, and TAGLN2, were verified using the independent set (qMSP sample set) of 30 pregnancy and 35 nonpregnancy cervical secretion samples.

In the array sample set, the methylation level (β -value) of each gene promoter probe differed significantly between the two sample groups. SERPINE1 (cg19722814) and TAGLN2 (cg03138854) had higher methylation levels, whereas SERPINE2 (cg19371203) had a lower methylation level in pregnancy compared with nonpregnancy samples (Figure 4a). Predicting ongoing pregnancy in the array set using the DMP set with the best models via RF, NB, SVM, and KNN achieved accuracy rates of 73.15%, 74.32%, 73.68%, and 75.62%, respectively, and AUC values of 0.82, 0.84, 0.84, and 0.82, respectively (Supplementary Table S6, Supplementary Figure S4).

In the qMSP sample set, the between-sample group methylation level difference trend in each gene was similar to that in the array sample set, and the differences remained statistically significant for SERPINE2 and TAGLN2 (Figure 4b). The best model from RF, NB, SVM, and KNN using the three-gene combination achieved accuracy rates of 71.46%, 80.06%, 80.72%, and 80.68%, respectively, and AUC values of 0.79, 0.84, 0.83, and 0.82, respectively (Table 3, Figure 4c).

Table 3. Performance of 3 candidate genes in 4 machine learning algorithms.

Model	Accuracy (%)	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
RF	71.46	68.31	74.38	71.20	71.69
NB	80.06	71.98	92.00	93.00	68.97
SVM	80.72	73.34	90.75	91.50	71.49
KNN	80.68	73.19	90.95	91.73	71.20

Data were generated over all 500 resamples in a 100-time repeated fivefold cross-validation procedure. RF: random forest, NB: naïve Bayes, SVM: support vector machine, KNN: k-nearest neighbor. PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value, DMPs: Differentially methylated probes.

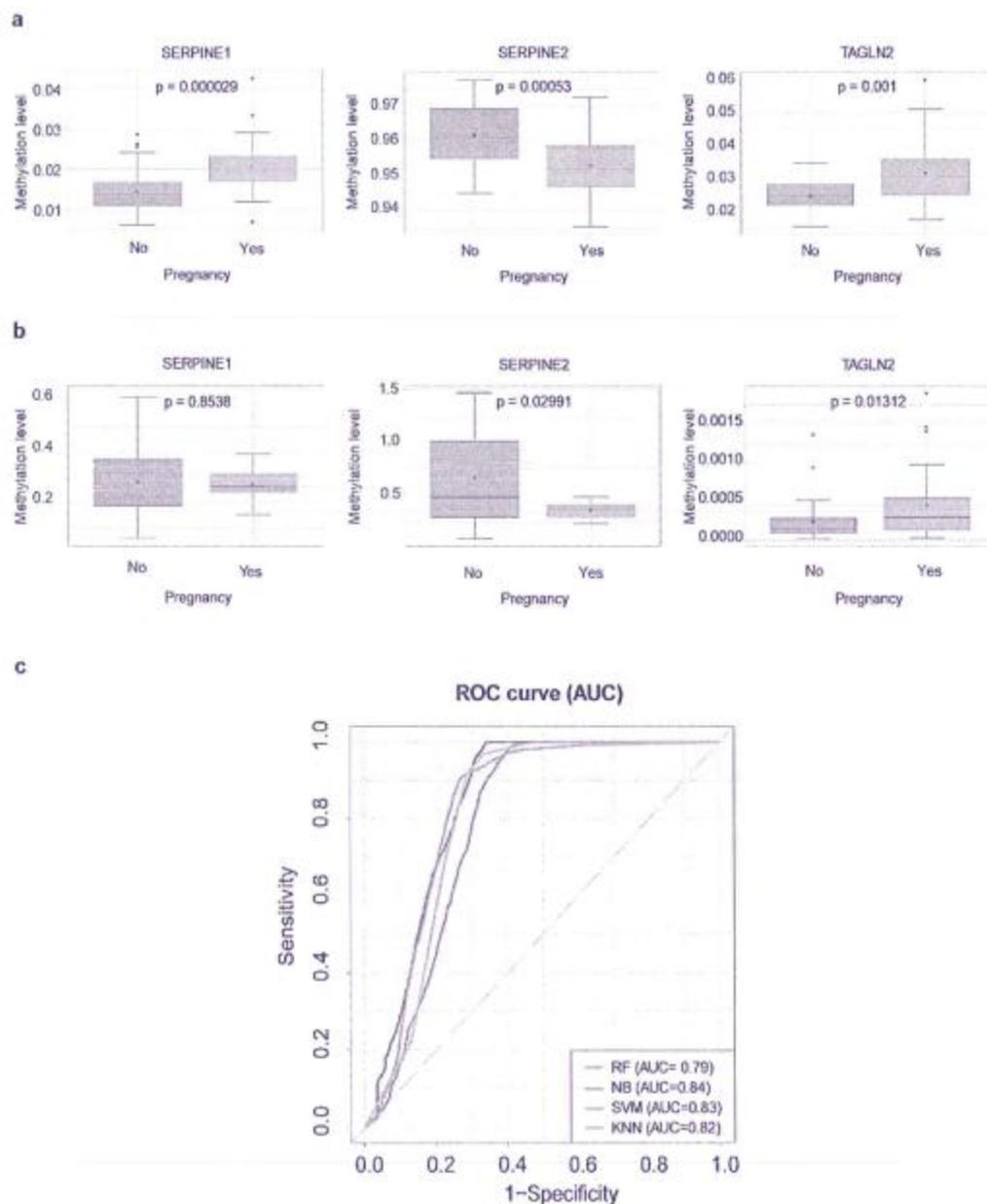


Figure 4. Methylation levels and predictive performance of three selected candidate genes in four ML algorithms. (a) A box plot shows differences in methylation levels (β -values) measured by an EPIC 850 K BeadChip array of three selected DMPs from three candidate genes between pregnancy ($n = 31$) and nonpregnancy ($n = 37$) cervical secretion samples. (b) A box plot shows differences in methylation levels (ΔCp values, transformed into $2^{-(\Delta Cp)}$ values) measured by qMSP of three selected candidate genes between pregnancy ($n = 30$) and nonpregnancy ($n = 35$) cervical secretion samples. (c) ROC curves (AUCs) of the best models of four ML algorithms using three selected candidate genes for predicting ongoing pregnancy in the qMSP dataset. AUC values were generated from a 100-time repeated fivefold cross-validation. ML: machine learning, ROC: receiver operating characteristic, AUC: area under the ROC curve, RF: random forest, NB: naïve Bayes, SVM: support vector machine, KNN: k-nearest neighbor.

3. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to report that the methylation status of single cell level-identified WOI genes from cervical secretions differ between IVF cycles that lead to pregnancy versus nonpregnancy. These data show that ML algorithms using differentially methylated WOI genes can accurately predict ongoing pregnancy. Our findings support further studies using DNA methylation markers from cervical secretions as a noninvasive approach for identifying receptive cycles to potentially determine precision embryo transfer and help improve IVF success.

Previously, using a genome-wide analysis of methylation profiles from cervical secretions in embryo transfer cycles, we showed that unsupervised clustering using 2000 DMPs could correctly classify 86% of samples [34]. Consistent with that evidence, the results herein support the conclusion that DNA methylation changes detected from cervical secretions are highly relevant to the IVF-ET outcome. A total of 152 DMPs in 87 genes were found to have significantly different methylation levels between pregnancy and nonpregnancy samples. Using these DMPs with the four ML algorithms predicted ongoing pregnancy with accuracy rates from 69.03% to 83.47%, and AUC values from 0.79 to 0.88. Further refinement showed that 15 DMPs in 14 genes were most relevant to ongoing pregnancy status. Furthermore, the four ML algorithms based on these DMPs achieved good-to-excellent prediction performance, with AUC values from 0.86 to 0.91 and accuracy rates from 76.44% to 85.78%.

Endometrial DNA methylation plays an important role in embryo implantation. Methylation changes in genes involved in inflammatory response regulation, adhesion molecule synthesis, transcriptional factors, and tissue remodeling in the endometrium have been associated with poor implantation outcomes in IVF treatment [11,14,15,21,22]. Herein, we utilized endometrial WOI genes, which have been comprehensively identified at the single cell level, to investigate methylation changes using cervical secretions. Among 14 WOI genes, the methylation statuses of which were identified as most relevant to ongoing pregnancy status, nine (MTF1, ZNF292, ZBTB20, TCF4, CTSA, DEFB1, GRN, SERPINE1, and THBS1) were found in unciliated endometrial epithelial cells, and the other five (BMP2, SFRP1, STAT3, SERPINE2, and TAGLN2) in stromal fibroblasts. Expression levels of these genes differ between the WOI and other menstrual cycle phases or subphases [9].

Although the biological functions of these 14 candidate WOI genes in the endometrium are not fully understood, eight were previously shown to be involved in implantation and decidualization. THBS1 encodes for thrombospondin-1, which is involved in tissue remodeling [37]. In humans, THBS1 is upregulated in receptive compared with pre-receptive endometria [38], and downregulated in patients with recurrent implantation failure [39]. Secreted frizzled-related protein 1 (SFRP1) is a modulator/inhibitor of Wnt/Fz sFRP1, which inhibits cell proliferation. SFRP1 is more abundant in stromal cells, and its expression is higher during the proliferative compared with the secretory phase [40]. The gene was upregulated in clomiphene citrate treatment cycles, and may be the major cause of thin endometrium [41]. Bone morphogenetic proteins (BMPs) are multi-functional growth factors that belong to the transforming growth factor beta superfamily [42]. BMP2 regulates endometrial remodeling during the decidualization process via different signaling pathways (e.g., ALK3-SMAD1/5, cAMP/PKA/Wnt4, Wnt4/ β -catenin [43–47]), and its expression may be influenced by progesterone [48]. TCF4 and STAT3 encode for transcriptional factors and are involved in cell growth and differentiation in different tissues, including human endometrium. Impaired STAT3 expression is a possible cause of altered endometrial receptivity and decidualization via different pathways [49–54]. Both STAT3 and TCF4 are downregulated in the decidua of patients with recurrent spontaneous abortion compared with those with normal pregnancy [55]. In a mouse model, an impaired LIF/STAT3 pathway resulted in the failure of decidualization and embryo implantation [56]. SERPINE1, SERPINE2, and TAGLN2 are secretory protein coding genes. SERPINE1 encodes for the plasminogen activator inhibitor-1 protein, which is well known for its roles in stromal cell remodeling in different tissues [57]. In the endometrium, its expression in

decidual cells is influenced by steroid hormones [58–60]. This protein, in turn, regulates the proteolytic degradation of the extracellular matrix and fibrinolysis in endometrial cells, which are essential for decidualization and the invasion of the trophoblast during implantation [61,62]. In addition, polymorphisms of the gene have been associated with implantation failure [63–65]. SERPINE2, also known as protease nexin-1, belongs to the serine protease inhibitor (SERPIN) superfamily. SERPINE2 is the most upregulated polysaccharide intercellular adhesin in the mouse endometrial epithelium [66] during estrous and in human mid-secretory phase endometrium [67], supporting its role in endometrial remodeling during the WOI. TAGLN2 is upregulated in the receptive, compared with the pre-receptive, endometrium [68], and is involved in regulating cell invasion, migration, and differentiation [69]. In a rabbit model, increased TAGLN2 expression at implantation sites in early pregnancy was under the influence of live embryo(s) and elevated steroid hormones [70]. Cumulatively, these genes have the potential to serve as key regulators of embryo implantation, so that methylation alterations may dysregulate their functions during the WOI and affect implantation outcomes. The roles of three other transcriptional factors (ZNF292, ZBTB20, and MTF1) and three other secretory proteins (CTSA, DEFBI, and GRN) in implantation have not yet been elucidated and thus require further investigation.

Consistent with our previous study that supported the use of cervical secretion as a proxy for assessing endometrial receptivity based on pregnancy status [34], we have here provided additional evidence supporting this noninvasive approach by using differentially methylated WOI genes to predict ongoing pregnancy. Although the noninvasive or minimally invasive assessment of endometrial receptivity has been demonstrated using molecular markers, including transcriptomics, epigenomics, proteomics, and metabolomics from endometrial fluids, each has limited performance and needs further validation [71,72]. Moreover, previous attempts using clinical features in ML models to predict IVF outcome have demonstrated modest performance [73–75]. Herein, four ML algorithms using 15 DMPs in 14 genes demonstrated the potential for predicting ongoing pregnancy. In addition, methylation levels of three genes (SERPINE1, SERPINE2, and TAGLN2) were verified in an independent sample set that showed consistent methylation difference trends between pregnancy and nonpregnancy samples. Four ML algorithms using three genes have also achieved promising performance in sample classification. These results reaffirm that methylation changes in WOI genes from cervical secretions are associated with endometrial status and have potential as markers for predicting IVF-ET outcomes.

This study had some limitations. First, the sample sizes were relatively small in both the discovery and verification sets. However, the predictive performance was generated from the repeated cross-validation procedure that reduced overfitting and showed the potential for generalizing the proposed algorithms using these DNA methylation markers to other populations. Although the best model from each ML algorithm using different combinations of the candidate methylation markers achieved promising performance, the utility of these models needs further evaluation. Studies with larger samples would help validate the predictive performance of these candidate genes. In addition, using the candidate genes in combination with important clinical factors such as women's age and embryo quality may result in more precise prediction. Second, we used only morphological criteria to assess embryo quality. Implantation failure may have resulted from abnormal embryos, which may have caused some misinterpretation in these findings. Testing these DNA methylation markers in only those cycles when euploid embryos are transferred would rule out pregnancy failure from impaired quality embryos and further confirm the predictive performance of their differentially methylated status. Third, cervical secretions were collected immediately before embryo transfer, which is unsuitable for clinical use. Nevertheless, it is worth further studying these candidate genes using late proliferative phase cervical secretions to investigate how their methylation status differs between pregnancy and nonpregnancy cycles, and whether they can be used to predict embryo transfer outcomes because it was evident that the endometrial DNA methylome remains stable during the menstrual cycle up to the late-secretory phase [76]. An investigation with a

larger sample size is now planned to validate these methylation markers using late proliferative phase cervical secretions. The confirmation of optimal DNA methylation markers and the development of predictive models are expected to provide timely information on the probability of achieving pregnancy, allowing clinicians and patients to make more well-informed decisions about embryo transfer.

4. Materials and Methods

4.1. Study Participants and Clinical Samples

This study was approved by the joint institutional review board of Taipei Medical University (TMU-JIRB number: N201703072). Written informed consent was obtained from all participants with the approval of the Ethics Committee.

The participants in the present study were women undergoing embryo transfer during IVF. Cervical secretion samples were collected from eligible participants at multiple IVF centers between August 2018 and May 2020. Standard treatment protocols were used at all IVF centers. Participants had no contraindications for IVF, endometrial thickness greater than 7 mm on the embryo transfer day, and at least one fresh or frozen embryo scheduled for transfer. Embryo quality was assessed according to the Gardner and Schoolcraft grading system [77], as described in our previous study [34]. The participants' clinical characteristics were recorded. Both fresh and frozen embryo transfer cycles were eligible for this study. Fresh embryos were transferred after IVF/ICSI following ovarian stimulation and oocyte retrieval. In frozen embryo cycles, both natural endometrial cycles and cycles with artificial endometrial preparation using hormone replacement were employed. Women with endometriosis or adenomyosis were pretreated with gonadotropin-releasing hormone for at least 1 month for pituitary suppression. We collected one cervical secretion sample from each participant during her embryo transfer, immediately before the transfer catheter was inserted into the cervical canal, as described in our previous study [34]. After embryo transfer, the women were followed for pregnancy assessment. Cervical secretion samples were classified into the pregnancy or nonpregnancy groups according to the presence of at least one viable intrauterine fetus at 12 weeks of gestation, as described previously [34]. Herein, we used two independent cervical secretion sample sets: one to generate the methylation profiles by using an Illumina 850 K BeadChip array (i.e., array sample set or discovery set), which was then used to extract methylation data on WOI genes, and another to verify the methylation levels of selected candidate genes by quantitative methylation-specific polymerase chain reaction (i.e., qMSP sample set or verification set).

4.2. DNA Preparation

The collection of cervical secretions and DNA extraction were performed as described in our previous study [34]. Briefly, cervical secretions were collected using a cotton wool ball, which was placed in a 50 mL centrifuge tube and stored at 4 °C. The cotton wool ball was rinsed with 1 mL phosphate-buffered saline. This solution was then centrifuged at 1000× *g* for 10 min to collect the flowthrough. Genomic DNA was extracted from the flowthrough using the QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Germany) and bisulfite-converted using the EZ DNA Methylation Kit (Zymo Research Corp., Irvine, CA, USA), in accordance with the manufacturers' protocols.

4.3. Extraction of WOI Genes' Promoter Probes from Cervical Secretion Methyloomics Profiles

Methyloomic profiles were generated from the samples in the discovery set using the Infinium MethylationEPIC BeadChip array (Illumina, San Diego, CA, USA), which measures the methylation levels of around 850,000 CpG sites according to Illumina's standard protocol. In the system, the methylation level of each probe was represented by a β -value. Quality control and normalization for methylation levels derived from type I and type II probes were performed using the beta-mixture quantile (BMIQ) method in the chip analysis methylation pipeline package of R [78], as described previously [34]. Methylation

profiles, after normalization and removing probes with single-nucleotide polymorphism, were used for data extraction.

We selected WOI associated genes which were identified from the single-cell transcriptomic profiles, which were previously described [9]. Methylation values (β -values) of promoter probes in each WOI gene were extracted from the mid-secretory phase cervical secretion methylomic profiles.

4.4. Measurement of Methylation Levels by Quantitative Methylation-Specific Polymerase Chain Reaction

A panel of selected genes with different importance levels ranked by BA algorithm was used for verification. We measured the methylation levels of these genes with qMSP in the independent set of cervical secretion samples (qMSP sample set) following the protocol described in our previously published studies. Briefly, we designed the primers (Supplementary Table S7) using Oligo 7.0 Primer Analysis software (Molecular Biology Insights, Inc., Colorado Springs, CO, USA). qMSP assays were performed on the Light-Cycler 480 System (Roche, Indianapolis, IN, USA) [31]. Each gene was tested twice in all samples. We normalized the total input DNA amount in each qMSP reaction using the unmethylated type II collagen gene (COL2A1) as a reference. DNA methylation levels were estimated by the difference in crossing point (ΔC_p) values, defined by the following formula: C_p of target gene $- C_p$ of COL2A1 [79]. Samples with test results showing a C_p value of COL2A1 > 36 for each gene were defined as the absence of the template DNA [33]. Herein, the relative methylation levels measured by qMSP are presented as $2^{-(\Delta C_p)}$.

4.5. Statistical and Machine Learning Analyses

4.5.1. Datasets

- Array (discovery) dataset

The array dataset consisted of all WOI gene promoter probes extracted from methylomic profiles, which were generated from the array set of cervical secretion samples (array set). The dataset was used to select variables and train and evaluate the four ML algorithms using different sets of differentially methylated probes (DMPs) for predicting ongoing pregnancy.

- qMSP (verification) dataset

The qMSP dataset consisted of the selected gene panel, the methylation levels of which were verified by qMSP in the independent set of mid-secretory phase cervical secretion samples (qMSP set). This dataset was used to train and evaluate the performance of the ML algorithms using the gene panel for predicting ongoing pregnancy.

In both datasets, methylation levels of the WOI gene promoter probes were numerically categorized. The binary outcome variable reflected ongoing pregnancy status after embryo transfer, as described above. The positive class in predictive models was defined as “pregnancy” and the negative class as “nonpregnancy”. Clinical characteristics of the samples were obtained and processed as continuous or categorical variables, as appropriate.

4.5.2. Statistical Analyses

Statistical and ML analyses were conducted, and plots created, using SPSS Version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA), and different packages implemented in R (version 4.1.1) [80]. Bivariate analyses were performed for all variables, including clinical characteristics and promoter probes, to test for differences between pregnancy and nonpregnancy sample groups. The chi-squared test or Fisher’s exact probability test were applied to categorical variables, and the nonparametric Mann–Whitney U test was applied to continuous variables. A p -value < 0.05 was considered statistically significant. We used the R heatmap package to generate a heatmap to visualize the probes with methylation levels that differed significantly between the two sample groups [81].

4.5.3. Variable Selection

Variable selection is an important ML step to identify the most relevant set of variables for outcome prediction (herein, we use the terms ‘variable’, ‘feature’, and ‘attribute’ interchangeably). First, bivariate analyses were conducted to identify variables that differed significantly between the sample groups; these were used for further refinement. Next, the Boruta algorithm (BA), a tree-based wrapper feature selection algorithm, was used to select the variables most relevant to ongoing pregnancy status. Briefly, BA calculates importance scores for each attribute in the algorithm and compares these with scores for randomly generated shadow attributes. The attributes with importance levels denoted by Z-scores that are higher than those of all random shadow attributes are deemed ‘important’. The shadow attributes are then removed from the process, and the procedure is repeated until the importance assessment is completed for all attributes, or the algorithm is stopped based on a predefined number of runs [82]. Herein, we set a limit of 500 BA runs. In addition, a tentative rough fix step was applied in the BA procedure to make a final decision on variables that remained inconclusive (tentative variables) after all initial iterations. The process was performed using the “Boruta” package in R [82].

4.5.4. Model Train and Evaluation

In model training and evaluation, the binary outcome variable was defined as a 2-level factor, while numerical variables were centered and scaled using the `preProcess` function in the `Caret` package in R [83]. Different combinations of selected variables were then used as predictors in four ML algorithms (random forest [RF], naïve Bayes [NB], support vector machine [SVM], and k-nearest neighbors [KNN]) to predict ongoing pregnancy. One hundred repetitions of a fivefold cross-validation were conducted to create 500 held-out test sets used to select the best hyperparameter for each algorithm and assess model performance using the `Caret` package in R [83]. Hyperparameter tuning in the repeated cross-validation procedure was performed using the default search in the “train” function in the `Caret` package to select the best model for each algorithm. Predictive performance metrics, including accuracy, positive predictive value, negative predictive value, sensitivity, and specificity, were calculated for the final best model using each algorithm with 500 resamples using the `confusionMatrix` function in the `Caret` package in R. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed and area under the ROC curve (AUC) values were calculated from sensitivity and specificity values for each threshold from the repeated cross-validation procedure using the `pROC` package in R [84]. We focused on accuracy and AUC as the main metrics of predictive performance of the four ML models.

5. Conclusions

The findings of this study suggest that methylation changes in WOI genes, detected noninvasively from cervical secretions, can be used to predict ongoing pregnancy in embryo transfer cycles. Methylation changes in these critical genes may dysregulate endometrial receptivity during the WOI, impacting embryo transfer outcomes. Future studies using DNA methylation markers detected from late proliferative cervical secretions may provide a novel noninvasive approach for precisely predicting pregnancy ahead of embryo transfer. Such timely information provided by DNA methylation marker-based predictive models would be clinically valuable for precision embryo transfer and improving IVF outcomes.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijms24065598/s1>.

Author Contributions: Q.A.D.: investigation, methodology, data curation, formal analysis, visualization, writing—original draft, and writing—review and editing. P.H.S.: methodology, validation, investigation, and writing—review and editing. C.-W.C. and Y.-X.L.: sample collection and data collection. Y.-C.W. and H.-C.W.: validation. L.-Y.C.: review and editing. Y.-H.H.: review and editing. H.-C.L.: conceptualization, methodology, resources, supervision, project administration,

and writing–review and editing. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was financially supported by the Guzip Biomarkers Corporation and Taipei Medical University collaboration project (A-109-020).

Institutional Review Board Statement: This study was approved by the joint institutional review board of Taipei Medical University (TMU-JIRB number: N201703072).

Informed Consent Statement: Written informed consent was obtained from all participants with the approval of the Ethics Committee.

Data Availability Statement: The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Acknowledgments: We thank the late Rita Rui-Lan Huang for her instructions on data analysis. We thank Chia-Woei Wang, Chang-Chih Hsieh, ChiiRuey Tzeng, Yu-Ming Hu, and Chi-Huang Chen for their support in collecting samples.

Conflicts of Interest: The application of these DNA methylation biomarkers is patent pending.

Abbreviations

IVF: In vitro fertilization; ET: embryo transfer; COH: Controlled ovarian hyperstimulation; ML: Machine learning; WOI: Window of implantation; BA: Boruta algorithm; RF: Random forest; NB: Naïve Bayes; SVM: Support vector machine; KNN: K-nearest neighbors; ROC: Receiver operating characteristic; AUC: Area under the curve; qMSP: Quantitative methylation specific polymerase chain reaction; DNA: Deoxyribonucleic acid; BMIQ: Beta-Mixture Quantile; DMP: Differentially methylated probes; PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value; P: Pregnancy, NP: Nonpregnancy; POF: Premature ovarian failure; BMP2: Bone Morphogenetic Protein 2; CTSA: Cathepsin A; DEFBI: Defensin Beta 1; GRN: Granulin Precursor; MTF1: Metal Regulatory Transcription Factor 1; SERPINE1: Serpin Family E Member 1; SERPINE2: Serpin Family E Member 2; SFRP1: Secreted Frizzled Related Protein 1; STAT3: Signal Transducer And Activator Of Transcription 3; TAGLN2: Transgelin 2; TCF4: Transcription Factor 4; THBS1: Thrombospondin 1; ZBTB20: Zinc Finger And BTB Domain Containing 20; ZNF292: Zinc Finger Protein 292.

References

1. Coussa, A.; Hasan, H.A.; Barber, T.M. Impact of contraception and IVF hormones on metabolic, endocrine, and inflammatory status. *J. Assist. Reprod. Genet.* **2020**, *37*, 1267–1272. [CrossRef] [PubMed]
2. Ravitsky, V.; Kimmins, S. The forgotten men: Rising rates of male infertility urgently require new approaches for its prevention, diagnosis and treatment. *Biol. Reprod.* **2019**, *101*, 872–874. [CrossRef] [PubMed]
3. De Geyter, C.; Wyns, C.; Calhaz-Jorge, C.; De Mouzon, J.; Ferraretti, A.P.; Kupka, M.; Andersen, A.N.; Nygren, K.G.; Goossens, V. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: What have we learned? A comparison with registries from two other regions. *Hum. Reprod.* **2020**, *35*, 2832–2849. [CrossRef] [PubMed]
4. Munné, S.; Kaplan, B.; Frattarelli, J.L.; Child, T.; Nakhuda, G.; Shamma, E.N.; Silverberg, K.; Kalista, T.; Handyside, A.H.; Katz-Jaffe, M.; et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single fro-zen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: A multicenter randomized clinical trial. *Fertil. Steril.* **2019**, *112*, 1071–1079.e7. [CrossRef]
5. Navot, D.; Bergh, P.A.; Williams, M.; Garlisi, G.J.; Guzman, I.; Sandler, B.; Fox, J.; Schreiner-Engel, P.; Hofmann, G.E.; Grunfeld, L. An Insight into Early Reproductive Processes through the In Vivo Model of Ovum Donation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1991**, *72*, 408–414. [CrossRef]
6. Lessey, B.A.; Young, S.L. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil. Steril.* **2019**, *111*, 611–617. [CrossRef]
7. Prapas, Y.; Prapas, N.; Jones, E.E.; Duleba, A.J.; Olive, D.L.; Chatziparasidou, A.; Vlassis, G. The window for embryo transfer in oocyte donation cycles depends on the duration of progesterone therapy. *Hum. Reprod.* **1998**, *13*, 720–723. [CrossRef]
8. Messaoudi, S.; El Kasmi, I.; Bourdieu, A.; Crespo, K.; Bissonnette, L.; Le Saint, C.; Bissonnette, E.; Kadoch, I.J. 15 years of transcriptomic analysis on endometrial receptivity: What have we learnt? *Fertil. Res. Pract.* **2019**, *5*, 9. [CrossRef]
9. Wang, W.; Vilella, F.; Alama, P.; Moreno, I.; Mignardi, M.; Isakova, A.; Pan, W.; Simon, C.; Quake, S.R. Single-cell transcriptomic atlas of the human endometrium during the menstrual cycle. *Nat. Med.* **2020**, *26*, 1644–1653. [CrossRef]

10. Munro, S.K.; Farquhar, C.; Mitchell, M.; Ponnampalam, A.P. Epigenetic regulation of endometrium during the menstrual cycle. *Mol. Hum. Reprod.* **2010**, *16*, 297–310. [CrossRef]
11. Retis-Resendiz, A.M.; González-García, I.N.; León-Juárez, M.; Camacho-Arroyo, I.; Cerbón, M.; Vázquez-Martínez, E.R. The role of epigenetic mechanisms in the regulation of gene expression in the cyclical endometrium. *Clin. Epigenetics* **2021**, *13*, 116. [CrossRef]
12. Kulp, J.L.; Mamillapalli, R.; Taylor, H.S. Aberrant HOXA10 Methylation in Patients With Common Gynecologic Disorders: Implications for Reproductive Outcomes. *Reprod. Sci.* **2016**, *23*, 455–463. [CrossRef]
13. Rocha-Junior, C.V.; Da Broi, M.G.; Miranda-Furtado, C.L.; Navarro, P.A.; Ferriani, R.A.; Meola, J. Progesterone Receptor B (PGR-B) Is Partially Methylated in Eutopic Endometrium From Infertile Women With Endometriosis. *Reprod. Sci.* **2019**, *26*, 1568–1574. [CrossRef]
14. Pathare, A.; Hinduja, I. Aberrant DNA methylation profiling affecting the endometrial receptivity in recurrent implantation failure patients undergoing IVF. *Am. J. Reprod. Immunol.* **2019**, *83*, e13196.
15. Xiong, Y.; Hu, L.; Zhang, T.; Wang, M.; Xu, H.; Li, T.C.; Sun, Y.; Wang, C.C. Effects of high progesterone in in-vitro fertilization cycle on DNA methylation and gene expression of adhesion molecules on endometrium during implantation window. *J. Assist. Reprod. Genet.* **2020**, *37*, 33–43. [CrossRef]
16. Gao, F.; Ma, X.; Rusie, A.; Hemingway, J.; Ostmann, A.B.; Chung, D.; Das, S.K. Epigenetic Changes Through DNA Methylation Contribute to Uterine Stromal Cell Decidualization. *Endocrinology* **2012**, *153*, 6078–6090. [CrossRef]
17. Ding, Y.B.; Long, C.L.; Liu, X.Q.; Chen, X.M.; Guo, L.R.; Xia, Y.Y.; He, J.L.; Wang, Y.X. 5-aza-2'-deoxycytidine leads to reduced embryo implantation and reduced expression of DNA methyl-transferases and essential endometrial genes. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e45364. [CrossRef]
18. Geng, Y.; Gao, R.; Chen, X.; Liu, X.; Liao, X.; Li, Y.; Liu, S.; Ding, Y.; Wang, Y.; He, J. Folate deficiency impairs decidualization and alters methylation patterns of the genome in mice. *Mol. Hum. Reprod.* **2015**, *21*, 844–856. [CrossRef]
19. Zglejc-Waszak, K.; Waszkiewicz, E.M.; Franczak, A. Periconceptional undernutrition affects the levels of DNA methylation in the peri-implantation pig endometrium and in embryos. *Theriogenology* **2019**, *123*, 185–193. [CrossRef]
20. Woods, L.; Morgan, N.; Zhao, X.; Dean, W.; Perez-García, V.; Hemberger, M. Epigenetic changes occur at decidualisation genes as a function of reproductive ageing in mice. *Development* **2020**, *147*, dev185629. [CrossRef]
21. Nazarenko, T.A.; Kalinina, E.A.; Knyazeva, E.A.; Kiselev, V.I.; Smolnikova, V.Y.; Sukhikh, G.T. The role of abnormal hypermethylation of the HOXA10 and HOXA11 promoters in implantation failures in IVF programs. *Gynecol. Endocrinol.* **2019**, *35*, 31–34. [CrossRef] [PubMed]
22. Senapati, S.; Wang, F.; Ord, T.; Coutifaris, C.; Feng, R.; Mainigi, M. Superovulation alters the expression of endometrial genes critical to tissue remodeling and placentation. *J. Assist. Reprod. Genet.* **2018**, *35*, 1799–1808. [CrossRef] [PubMed]
23. Cheng, S.C.; Chen, K.; Chiu, C.Y.; Lu, K.Y.; Lu, H.Y.; Chiang, M.H.; Tsai, C.K.; Lo, C.J.; Cheng, M.L.; Chang, T.C. Metabolomic biomarkers in cervicovaginal fluid for detecting endometrial cancer through nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Metabolomics* **2019**, *15*, 146. [CrossRef] [PubMed]
24. Tokarz, J.; Adamski, J.; Rižner, T.L. Metabolomics for Diagnosis and Prognosis of Uterine Diseases? A Systematic Review. *J. Pers. Med.* **2020**, *10*, 294. [CrossRef]
25. Njoku, K.; Chiasserini, D.; Geary, B.; Pierce, A.; Jones, E.; Whetton, A.; Crosbie, E. Comprehensive Library Generation for Identification and Quantification of Endometrial Cancer Protein Biomarkers in Cervico-Vaginal Fluid. *Cancers* **2021**, *13*, 3804. [CrossRef]
26. O'Flynn, H.; Ryan, N.A.J.; Narine, N.; Shelton, D.; Rana, D.; Crosbie, E.J. Diagnostic accuracy of cytology for the detection of endometrial cancer in urine and vaginal samples. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 952. [CrossRef]
27. Zanotta, N.; Monasta, L.; Skerk, K.; Luppi, S.; Martinelli, M.; Ricci, G.; Comar, M. Cervico-vaginal secretion cytokine profile: A non-invasive approach to study the endometrial receptivity in IVF cycles. *Am. J. Reprod. Immunol.* **2018**, *81*, e13064. [CrossRef]
28. Luddi, A.; Zarovni, N.; Maltinti, E.; Governini, L.; De Leo, V.; Cappelli, V.; Quintero, L.; Paccagnini, E.; Loria, F.; Piomboni, P. Clues to Non-Invasive Implantation Window Monitoring: Isolation and Characterisation of Endometrial Exosomes. *Cells* **2019**, *8*, 811. [CrossRef]
29. Farag, A.H.; Farid, A.; El-Din, M.H.N.; Mohamed, M.A.; El-Helaly, A.M. Serum and cervico-vaginal glycodeilin concentrations as predictors of successful implantation after embryo transfer. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* **2022**, *61*, 464–471. [CrossRef]
30. Jain, M.; Samokhodskaya, L.; Mladova, E.; Panina, O. Mucosal biomarkers for endometrial receptivity: A promising yet underexplored aspect of reproductive medicine. *Syst. Biol. Reprod. Med.* **2022**, *68*, 13–24. [CrossRef]
31. Huang, R.-L.; Su, P.-H.; Liao, Y.-P.; Wu, T.-I.; Hsu, Y.-T.; Lin, W.-Y.; Wang, H.-C.; Weng, Y.-C.; Ou, Y.-C.; Huang, T.H.-M.; et al. Integrated Epigenomics Analysis Reveals a DNA Methylation Panel for Endometrial Cancer Detection Using Cervical Scrapings. *Clin. Cancer Res.* **2017**, *23*, 263–272. [CrossRef]
32. Chang, C.C.; Wang, H.C.; Liao, Y.P.; Chen, Y.C.; Weng, Y.C.; Yu, M.H.; Lai, H.C. The feasibility of detecting endometrial and ovarian cancer using DNA methylation biomarkers in cervical scrapings. *J. Gynecol. Oncol.* **2018**, *29*, e17. [CrossRef]
33. Liew, P.-L.; Huang, R.-L.; Wu, T.-I.; Liao, C.-C.; Chen, C.-W.; Su, P.-H.; Wang, H.-C.; Weng, Y.-C.; Lai, H.-C. Combined genetic mutations and DNA-methylated genes as biomarkers for endometrial cancer detection from cervical scrapings. *Clin. Epigenetics* **2019**, *11*, 170. [CrossRef]

34. Chen, C.W.; Huang, R.L.; Do, A.Q.; Wang, H.C.; Lee, Y.X.; Wang, C.W.; Hsieh, C.C.; Tzeng, C.R.; Hu, Y.M.; Chen, C.H.; et al. Genome-wide analysis of cervical secretions obtained during embryo transfer reveals the association between deoxyribonucleic acid methylation and pregnancy outcomes. *FS Sci.* **2022**, *3*, 74–83. [CrossRef]
35. Glaab, E.; Rauschenberger, A.; Banzi, R.; Gerardi, C.; Garcia, P.; Demotes, J. Biomarker discovery studies for patient stratification using machine learning analysis of omics data: A scoping review. *BMJ Open* **2021**, *11*, e053674. [CrossRef]
36. Serra, A.; Cattelani, L.; Fratello, M.; Portino, V.; Kinaret, P.A.S.; Greco, D. *Supervised Methods for Biomarker Detection from Microarray Experiments, in Microarray Data Analysis*; Agapito, G., Ed.; Springer US: New York, NY, USA, 2022; pp. 101–120.
37. Isenberg, J.S.; Roberts, D.D. THBS1 (thrombospondin-1). *Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.* **2020**, *24*, 291–299. [CrossRef]
38. Bhagwat, S.R.; Chandrashekar, D.S.; Kakar, R.; Davuluri, S.; Bajpai, A.K.; Nayak, S.; Bhutada, S.; Acharya, K.; Sachdeva, G. Endometrial Receptivity: A Revisit to Functional Genomics Studies on Human Endometrium and Creation of HGEx-ERdb. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e58419. [CrossRef]
39. Pathare, A.D.S.; Hinduja, I. Endometrial Expression of Cell Adhesion Genes in Recurrent Implantation Failure Patients in Ongoing IVF Cycle. *Reprod. Sci.* **2021**, *29*, 513–523. [CrossRef]
40. Cheng, C.-W.; Smith, S.K.; Charnock-Jones, D.S. Transcript profile and localization of Wnt signaling-related molecules in human endometrium. *Fertil. Steril.* **2008**, *90*, 201–204. [CrossRef]
41. Wu, J.L.; Keller, P.; Kanchwala, M.; Xing, C.; Babayev, S.N.; Carr, B.R.; Bukulmez, O.; Word, R.A. Controlled Ovarian Stimulation Protocols Alter Endometrial Histomorphology and Gene Expression Profiles. *Reprod. Sci.* **2020**, *27*, 895–904. [CrossRef]
42. Chen, D.; Zhao, M.; Mundy, G.R. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors* **2004**, *22*, 233–241. [CrossRef] [PubMed]
43. Lee, K.Y.; Jeong, J.-W.; Wang, J.; Ma, L.; Martin, J.F.; Tsai, S.Y.; Lydon, J.P.; DeMayo, F.J. Bmp2 Is Critical for the Murine Uterine Decidual Response. *Mol. Cell. Biol.* **2007**, *27*, 5468–5478. [CrossRef] [PubMed]
44. Li, Q.; Kannan, A.; Das, A.; DeMayo, F.J.; Hornsby, P.J.; Young, S.L.; Taylor, R.N.; Bagchi, M.K.; Bagchi, I.C. WNT4 acts downstream of BMP2 and functions via β -catenin signaling pathway to regulate human endometrial stromal cell differentiation. *Endocrinology* **2013**, *154*, 446–457. [CrossRef]
45. Luo, J.; Zhu, H.; Chang, H.; Lin, Y.; Yang, J.; Leung, P.C.K. The regulation of IGFBP3 by BMP2 has a role in human endometrial remodeling. *FASEB J.* **2020**, *34*, 15462–15479. [CrossRef] [PubMed]
46. Zhang, Y.; Zhu, H.; Chang, H.M.; Leung, P.C. ALK3-SMAD1/5 Signaling Mediates the BMP2-Induced Decrease in PGE2 Production in Human Endometrial Stromal Cells and Decidual Stromal Cells. *Front. Cell Dev. Biol.* **2020**, *8*, 573028. [CrossRef]
47. Yu, H.-F.; Zheng, L.-W.; Yang, Z.-Q.; Wang, Y.-S.; Huang, J.-C.; Liu, S.; Yue, Z.-P.; Guo, B. Bmp2 regulates Serpinb6b expression via cAMP/PKA/Wnt4 pathway during uterine decidualization. *J. Cell. Mol. Med.* **2020**, *24*, 7023–7033. [CrossRef]
48. Bhurke, A.S.; Bagchi, I.C.; Bagchi, M.K. Progesterone-Regulated Endometrial Factors Controlling Implantation. *Am. J. Reprod. Immunol.* **2016**, *75*, 237–245. [CrossRef]
49. Cheng, J.-G.; Chen, J.R.; Hernandez, L.; Alvord, W.G.; Stewart, C.L. Dual control of LIF expression and LIF receptor function regulate Stat3 activation at the onset of uterine receptivity and embryo implantation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 8680–8685. [CrossRef]
50. Dimitriadis, E.; Stoikos, C.; Tan, Y.-L.; Salamonsen, L. Interleukin 11 Signaling Components Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) and Suppressor of Cytokine Signaling 3 (SOCS3) Regulate Human Endometrial Stromal Cell Differentiation. *Endocrinology* **2006**, *147*, 3809–3817. [CrossRef]
51. Jiang, Y.; Liao, Y.; He, H.; Xin, Q.; Tu, Z.; Kong, S.; Cui, T.; Wang, B.; Quan, S.; Li, B.; et al. FoxM1 Directs STAT3 Expression Essential for Human Endometrial Stromal Decidualization. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 13735. [CrossRef]
52. Shan, L.; Zhou, Y.; Peng, S.; Wang, X.; Shan, Z.; Teng, W. Implantation failure in rats with subclinical hypothyroidism is associated with LIF/STAT3 signaling. *Endocr. Connect.* **2019**, *8*, 718–727. [CrossRef]
53. Zhou, M.; Xu, H.; Zhang, D.; Si, C.; Zhou, X.; Zhao, H.; Liu, Q.; Xu, B.; Zhang, A. Decreased PIBF1/IL6/p-STAT3 during the mid-secretory phase inhibits human endometrial stromal cell proliferation and decidualization. *J. Adv. Res.* **2021**, *30*, 15–25. [CrossRef]
54. Lin, X.H.; Liu, M.E.; Xu, H.Y.; Chen, X.J.; Wang, H.; Tian, S.; Sheng, J.Z.; Huang, H.F. Leptin down-regulates γ -ENaC expression: A novel mechanism involved in low endometrial receptivity. *Fertil. Steril.* **2015**, *103*, 228–235.e3. [CrossRef]
55. Zhu, X.X.; Yin, X.Q.; Hei, G.Z.; Wei, R.; Guo, Q.; Zhao, L.; Zhang, Z.; Chu, C.; Fu, X.X.; Xu, K.; et al. Increased miR-6875-5p inhibits plasmacytoid dendritic cell differentiation via the STAT3/E2-2 pathway in recurrent spontaneous abortion. *Mol. Hum. Reprod.* **2021**, *27*, gaab044. [CrossRef]
56. Liang, Y.-X.; Liu, L.; Jin, Z.-Y.; Liang, X.-H.; Fu, Y.-S.; Gu, X.-W.; Yang, Z.-M. The high concentration of progesterone is harmful for endometrial receptivity and decidualization. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 712. [CrossRef]
57. Milenkovic, J.; Milojkovic, M.; Stoimenov, T.J.; Djindjic, B.; Miljkovic, E. Mechanisms of plasminogen activator inhibitor 1 action in stromal remodeling and related diseases. *Biomed. Pap. Med. Fac. Palacky Univ. Olomouc* **2017**, *161*, 339–347. [CrossRef]
58. Lockwood, C.J.; Krikun, G.; Papp, C.; Toth-Pal, E.; Markiewicz, L.; Wang, E.Y.; Kerényi, T.; Zhou, X.; Hausknecht, V.; Papp, Z.; et al. The Role of Progestationally Regulated Stromal Cell Tissue Factor and Type-1 Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1) in Endometrial Hemostasis and Menstruation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1994**, *734*, 57–79. [CrossRef]
59. Lockwood, C.J.; Krikun, G.; Schatz, F. The Decidua Regulates Hemostasis in Human Endometrium. *Semin. Reprod. Endocrinol.* **1999**, *17*, 45–51. [CrossRef]

60. Lockwood, C.J. Regulation of plasminogen activator inhibitor 1 expression by interaction of epidermal growth factor with progesterin during decidualization of human endometrial stromal cells. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2001**, *184*, 798–805; discussion 804–805. [CrossRef]
61. Schatz, F.; Aigner, S.; Papp, C.; Toth-Pal, E.; Hausknecht, V.; Lockwood, C.J. Plasminogen activator activity during decidualization of human endometrial stromal cells is regulated by plasminogen activator inhibitor 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1995**, *80*, 2504–2510.
62. Hofmann, G.E.; Glatstein, I.; Schatz, F.; Heller, D.; Deligdisch, L. Immunohistochemical localization of urokinase-type plasminogen activator and the plasminogen activator inhibitors 1 and 2 in early human implantation sites. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1994**, *170*, 671–676. [CrossRef] [PubMed]
63. Ivanov, P.; Gacheva, S.; Konova, E.; Komsa-Penkova, R. [Implication of PAI-1 4G/5G polymorphism in recurrent implantation failure after IVF]. *Akush. Ginekol.* **2014**, *53*, 25–29.
64. Khosravi, F.; Zarei, S.; Ahmadvand, N.; Akbarzadeh-Pasha, Z.; Savadi, E.; Zarnani, A.H.; Sadeghi, M.R.; Jeddi-Tehrani, M. Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene mutation and different subgroups of recurrent miscarriage and implantation failure. *J. Assist. Reprod. Genet.* **2014**, *31*, 121–124. [CrossRef] [PubMed]
65. Kydonopoulou, K.; Delkos, D.; Rouso, D.; Ilonidis, G.; Mandala, E. Association of plasminogen activator inhibitor-type 1 (PAI-1) -675 4G/5G polymorphism with unexplained female infertility. *Hippokratia* **2017**, *21*, 180–185.
66. Chern, S.-R.; Li, S.-H.; Lu, C.-H.; Chen, E.I.T. Spatiotemporal expression of the serine protease inhibitor, SERPINE2, in the mouse placenta and uterus during the estrous cycle, pregnancy, and lactation. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **2010**, *8*, 127. [CrossRef]
67. Lee, R.K.-K.; Fan, C.-C.; Hwu, Y.-M.; Lu, C.-H.; Lin, M.-H.; Chen, Y.-J.; Li, S.-H. SERPINE2, an inhibitor of plasminogen activators, is highly expressed in the human endometrium during the secretory phase. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **2011**, *9*, 38. [CrossRef]
68. Burmenskaya, O.V.; Bozhenko, V.K.; Smolnikova, V.Y.; Kalinina, E.A.; Korneeva, I.E.; Donnikov, A.E.; Beyk, P.; Naumov, V.A.; Aleksandrova, N.V.; Borovikov, P.I.; et al. Transcription profile analysis of the endometrium revealed molecular markers of the personalized 'window of implantation' during in vitro fertilization. *Gynecol. Endocrinol.* **2017**, *33*, 22–27. [CrossRef]
69. Hidalgo, G.D.S.; Meola, J.; e Silva, J.C.R.; de Paz, C.C.P.; Ferriani, R.A. TAGLN expression is deregulated in endometriosis and may be involved in cell invasion, migration, and differentiation. *Fertil. Steril.* **2011**, *96*, 700–703. [CrossRef]
70. Li, X.-J.; Zhao, Z.-A.; Gao, L. Regulation and Expression of Tagln2 in Early Rabbit Pregnant Uterus. *J. Reprod. Contracept.* **2010**, *21*, 27–34. [CrossRef]
71. Hernández-Vargas, P.; Muñoz, M.; Domínguez, F. Identifying biomarkers for predicting successful embryo implantation: Applying single to multi-OMICs to improve reproductive outcomes. *Hum. Reprod. Updat.* **2020**, *26*, 264–301. [CrossRef]
72. Braga, D.P.D.A.F.; Borges, E., Jr.; Godoy, A.T.; Montani, D.A.; Setti, A.S.; Zanetti, B.F.; Figueira, R.D.C.S.; Eberlin, M.N.; Lo Turco, E.G. Lipidomic profile as a noninvasive tool to predict endometrial receptivity. *Mol. Reprod. Dev.* **2019**, *86*, 145–155. [CrossRef]
73. Barnett-Itzhaki, Z.; Elbaz, M.; Buttermann, R.; Amar, D.; Amitay, M.; Racowsky, C.; Orvieto, R.; Hauser, R.; Baccarelli, A.A.; Machtinger, R. Machine learning vs. classic statistics for the prediction of IVF outcomes. *J. Assist. Reprod. Genet.* **2020**, *37*, 2405–2412. [CrossRef]
74. Wang, C.W.; Kuo, C.Y.; Chen, C.H.; Hsieh, Y.H.; Su, E.C.Y. Predicting clinical pregnancy using clinical features and machine learning algorithms in in vitro fertilization. *PLoS ONE* **2022**, *17*, e0267554. [CrossRef]
75. Qiu, J.; Li, P.; Dong, M.; Xin, X.; Tan, J. Personalized prediction of live birth prior to the first in vitro fertilization treatment: A machine learning method. *J. Transl. Med.* **2019**, *17*, 317. [CrossRef]
76. Saare, M.; Modhukur, V.; Suhorutshenko, M.; Rajashekar, B.; Rekker, K.; Söritsa, D.; Karro, H.; Soplemann, P.; Söritsa, A.; Lindgren, C.M.; et al. The influence of menstrual cycle and endometriosis on endometrial methylome. *Clin. Epigenetics* **2016**, *8*, 2. [CrossRef]
77. Gardner, D.; Schoolcraft, W.; Jansen, R.; Mortimer, D. In-vitro culture of human blastocyst. *Towards Reprod. Certain. Infertil. Genet. Beyond* **1999**, *1999*, 378–388.
78. Morris, T.J.; Butcher, L.M.; Feber, A.; Teschendorff, A.E.; Chakravarthy, A.R.; Wojdacz, T.K.; Beck, S. ChAMP: 450k Chip Analysis Methylation Pipeline. *Bioinformatics* **2013**, *30*, 428–430. [CrossRef]
79. Wu, T.-I.; Huang, R.-L.; Su, P.-H.; Mao, S.-P.; Wu, C.-H.; Lai, H.-C. Ovarian cancer detection by DNA methylation in cervical scrapings. *Clin. Epigenetics* **2019**, *11*, 166. [CrossRef]
80. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2019; Available online: <https://www.R-project.org/> (accessed on 3 January 2021).
81. Kolde, R. Pheatmap: Pretty Heatmaps. R Package Version 1.0.12. 2019. Available online: <https://CRAN.R-project.org/package=pheatmap> (accessed on 4 March 2022).
82. Kursu, M.B.; Rudnicki, W.R. Feature Selection with the Boruta Package. *J. Stat. Softw.* **2010**, *36*, 1–13. [CrossRef]
83. Kuhn, M. Caret: Classification and Regression Training. R package version 6.0-91. 2022. Available online: <https://CRAN.R-project.org/package=caret> (accessed on 8 March 2022).
84. Robin, X.; Turck, N.; Hainard, A.; Tiberti, N.; Lisacek, F.; Sanchez, J.-C.; Müller, M. pROC: An open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinform.* **2011**, *12*, 77. [CrossRef]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Fear, anxiety and depression among pregnant women during COVID-19 pandemic: impacts of healthy eating behaviour and health literacy

Thuc C. Luong^{a,b,*}, Thu T. M. Pham^{c,d,*}, Minh H. Nguyen^e, Anh Q. Do^{f,g}, Linh V. Pham^{h,i},
Hoang C. Nguyen^{j,k}, Huu C. Nguyen^{l,m}, Tung H. Haⁿ, Hung K. Dao^o, Manh V. Trinh^p,
Thinh V. Do^q, Hung Q. Nguyen^r, Thao T. P. Nguyen^s, Cuong Q. Tran^{t,u}, Khanh V. Tran^v,
Trang T. Duong^w, Hai X. Pham^x, Thao T. Do^x, Phuoc B. Nguyen^y, Anh L. Tra^z,
Dung T. Phan^{aa,ab}, Binh N. Do^{ac,ad} and Tuyen Van Duong^{ae}

^aDepartment of Cardiology, Cardiovascular Center, Military Hospital 103, Hanoi, Vietnam; ^bDirector Office, Military Hospital 103, Hanoi, Vietnam; ^cSchool of Public Health, College of Public Health, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan; ^dFaculty of Public Health, Hai Phong University of Medicine and Pharmacy, Hai Phong, Vietnam; ^eInternational Ph.D. Program in Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan; ^fInternational Ph.D. Program for Cell Therapy and Regeneration Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan; ^gDepartment of Obstetrics and Gynecology, Hai Phong University of Medicine and Pharmacy, Hai Phong, Vietnam; ^hDepartment of Pulmonary and Cardiovascular Diseases, Hai Phong University of Medicine and Pharmacy Hospital, Hai Phong, Vietnam; ⁱDirector Office, Hai Phong University of Medicine and Pharmacy Hospital, Hai Phong, Vietnam; ^jDirector Office, Thai Nguyen National Hospital, Thai Nguyen, Vietnam; ^kPresident Office, Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy, Thai Nguyen, Vietnam; ^lDirector Office, E Hospital, Hanoi, Vietnam; ^mDepartment of Thoracic and Cardiovascular Surgery, E Hospital, Hanoi, Vietnam; ⁿDirector Office, General Hospital of Agricultural, Hanoi, Vietnam; ^oDirector Office, Bac Ninh Obstetrics and Pediatrics Hospital, Bac Ninh, Vietnam; ^pDirector Office, Quang Ninh General Hospital, Quang Ninh, Vietnam; ^qDirector Office, Bai Chay Hospital, Quang Ninh, Vietnam; ^rDirector Office, Quang Ninh Obstetrics and Pediatrics Hospital, Quang Ninh, Vietnam; ^sHealth Management Training Institute, University of Medicine and Pharmacy, Hue University, Thua Thien Hue, Vietnam; ^tDirector Office, Thu Duc District Health Center, Ho Chi Minh City, Vietnam; ^uFaculty of Health, Mekong University, Vinh Long, Vietnam; ^vDirector Office, Le Van Thinh Hospital (previously Hospital District 2), Ho Chi Minh City, Vietnam; ^wNursing Office, Tan Phu District Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam; ^xDepartment of Oral Pathology and Periodontology, Faculty of Odontology-Stomatology, Can Tho University of Medicine and Pharmacy, Can Tho, Vietnam; ^yDirector Office, Kien An Hospital, Hai Phong, Vietnam; ^zDepartment of Rehabilitation & Physiotherapy, Da Nang University of Medical Technology and Pharmacy, Da Nang, Vietnam; ^{aa}Nursing Office, Thien An Obstetrics and Gynecology Hospital, Hanoi, Vietnam; ^{ab}Faculty of Nursing, Hanoi University of Business and Technology, Hanoi, Vietnam; ^{ac}Department of Infectious Diseases, Vietnam Military Medical University, Hanoi, Vietnam; ^{ad}Division of Military Science, Military Hospital 103, Hanoi, Vietnam; ^{ae}School of Nutrition and Health Sciences, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic has been influencing people's psychological health, especially in pregnant women. We aimed to examine associated factors of fear of COVID-19, anxiety and depression among pregnant women during the pandemic where the impacts of healthy eating behaviour (HES) and health literacy (HL) were emphasized.

Methods: A cross-sectional study was conducted between 14 February 2020 and 31 May 2020 in 18 health centres and hospitals across Vietnam. Data of 518 pregnant women were analysed, including socio-demographics, pregnant-related factors, HES, HL, health-related behaviours, fear of COVID-19 scale (FCoV-19S), anxiety (using the generalized anxiety disorder (GAD-7)) and depression (using the patient health questionnaire with 9 items (PHQ-9)). Regression analysis was utilized to explore the associations.

Results: Pregnant women with higher scores of HES and HL had lower likelihood of anxiety (odds ratio, OR, 0.79; 95% confidence interval (95%CI), 0.73, 0.87; $p < .001$; and OR, 0.94; 95%CI, 0.90, 0.99; $p = .018$) and depression (OR, 0.84; 95%CI, 0.78, 0.91; $p < .001$; and OR, 0.96; 95%CI, 0.91, 0.99; $p = .044$), respectively. Pregnant women being employed had a lower FCoV-19S score (regression coefficient, B , -1.46 ; 95%CI, -2.51 , -0.40 ; $p = .007$). Besides, other significant predictors of anxiety were eating healthier during the pandemic, unchanged or more physical activity, elevated gestational age and smoking. Other significant predictors of depression were eating healthier during the pandemic, elevated gestational age and smoking.

ARTICLE HISTORY

Received 13 August 2021
Revised 21 October 2021
Accepted 27 October 2021

KEYWORDS

Fear; anxiety; depression;
health literacy; healthy
eating behaviour; COVID-19;
pregnant women

CONTACT Tuyen Van Duong duongtuyenvna@gmail.com School of Nutrition and Health Sciences, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan
*Thuc C. Luong and Thu T. M. Pham contributed equally to this work and share the first authorship.

 Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2021 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Fear, anxiety and depression among pregnant women during COVID-19 pandemic: impacts of healthy eating behaviour and health literacy

Thúc C. Luong^{a,b*}, Thu T. M. Pham^{c,d*}, Minh H. Nguyen^e, Anh Q. Do^{f,g}, Linh V. Pham^{h,i},
Hoang C. Nguyen^{j,k}, Huu C. Nguyen^{l,m}, Tung H. Haⁿ, Hung K. Dao^o, Manh V. Trinh^p,
Thinh V. Do^q, Hung Q. Nguyen^r, Thao T. P. Nguyen^s, Cuong Q. Tran^{t,u}, Khanh V. Tran^v,
Trang T. Duong^w, Hai X. Pham^x, Thao T. Do^y, Phuoc B. Nguyen^z, Anh L. Tra^{aa},
Dung T. Phan^{ab,ac}, Binh N. Do^{ad} and Tuyen Van Duong^{ae}

^aDepartment of Cardiology, Cardiovascular Center, Military Hospital 103, Hanoi, Vietnam; ^bDirector Office, Military Hospital 103, Hanoi, Vietnam; ^cSchool of Public Health, College of Public Health, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan; ^dFaculty of Public Health, Hai Phong University of Medicine and Pharmacy, Hai Phong, Vietnam; ^eInternational Ph.D. Program in Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan; ^fInternational Ph.D. Program for Cell Therapy and Regeneration Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan; ^gDepartment of Obstetrics and Gynecology, Hai Phong University of Medicine and Pharmacy, Hai Phong, Vietnam; ^hDepartment of Pulmonary and Cardiovascular Diseases, Hai Phong University of Medicine and Pharmacy Hospital, Hai Phong, Vietnam; ⁱDirector Office, Hai Phong University of Medicine and Pharmacy Hospital, Hai Phong, Vietnam; ^jDirector Office, Thai Nguyen National Hospital, Thai Nguyen, Vietnam; ^kPresident Office, Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy, Thai Nguyen, Vietnam; ^lDirector Office, E Hospital, Hanoi, Vietnam; ^mDepartment of Thoracic and Cardiovascular Surgery, E Hospital, Hanoi, Vietnam; ⁿDirector Office, General Hospital of Agricultural, Hanoi, Vietnam; ^oDirector Office, Bac Ninh Obstetrics and Pediatrics Hospital, Bac Ninh, Vietnam; ^pDirector Office, Quang Ninh General Hospital, Quang Ninh, Vietnam; ^qDirector Office, Bai Chay Hospital, Quang Ninh, Vietnam; ^rDirector Office, Quang Ninh Obstetrics and Pediatrics Hospital, Quang Ninh, Vietnam; ^sHealth Management Training Institute, University of Medicine and Pharmacy, Hue University, Thua Thien Hue, Vietnam; ^tDirector Office, Thu Duc District Health Center, Ho Chi Minh City, Vietnam; ^uFaculty of Health, Mekong University, Vinh Long, Vietnam; ^vDirector Office, Le Van Thinh Hospital (previously Hospital District 2), Ho Chi Minh City, Vietnam; ^wNursing Office, Tan Phu District Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam; ^xDepartment of Oral Pathology and Periodontology, Faculty of Odontostomatology, Can Tho University of Medicine and Pharmacy, Can Tho, Vietnam; ^yDirector Office, Kien An Hospital, Hai Phong, Vietnam; ^zDepartment of Rehabilitation & Physiotherapy, Da Nang University of Medical Technology and Pharmacy, Da Nang, Vietnam; ^{aa}Nursing Office, Thien An Obstetrics and Gynecology Hospital, Hanoi, Vietnam; ^{ab}Faculty of Nursing, Hanoi University of Business and Technology, Hanoi, Vietnam; ^{ac}Department of Infectious Diseases, Vietnam Military Medical University, Hanoi, Vietnam; ^{ad}Division of Military Science, Military Hospital 103, Hanoi, Vietnam; ^{ae}School of Nutrition and Health Sciences, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic has been influencing people's psychological health, especially in pregnant women. We aimed to examine associated factors of fear of COVID-19, anxiety and depression among pregnant women during the pandemic where the impacts of healthy eating behaviour (HES) and health literacy (HL) were emphasized.

Methods: A cross-sectional study was conducted between 14 February 2020 and 31 May 2020 in 18 health centres and hospitals across Vietnam. Data of 518 pregnant women were analysed, including socio-demographics, pregnant-related factors, HES, HL, health-related behaviours, fear of COVID-19 scale (FCoV-19S), anxiety (using the generalized anxiety disorder (GAD-7)) and depression (using the patient health questionnaire with 9 items (PHQ-9)). Regression analysis was utilized to explore the associations.

Results: Pregnant women with higher scores of HES and HL had lower likelihood of anxiety (odds ratio, OR, 0.79; 95% confidence interval (95%CI), 0.73, 0.87; $p < .001$; and OR, 0.94; 95%CI, 0.90, 0.99; $p = .018$) and depression (OR, 0.84; 95%CI, 0.78, 0.91; $p < .001$; and OR, 0.96; 95%CI, 0.91, 0.99; $p = .044$), respectively. Pregnant women being employed had a lower FCoV-19S score (regression coefficient, B , -1.46; 95%CI, -2.51, -0.40; $p = .007$). Besides, other significant predictors of anxiety were eating healthier during the pandemic, unchanged or more physical activity, elevated gestational age and smoking. Other significant predictors of depression were eating healthier during the pandemic, elevated gestational age and smoking.

ARTICLE HISTORY

Received 13 August 2021
Revised 21 October 2021
Accepted 27 October 2021

KEYWORDS

Fear; anxiety; depression; health literacy; healthy eating behaviour; COVID-19; pregnant women

CONTACT Tuyen Van Duong duongtuyenms@gmail.com School of Nutrition and Health Sciences, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan
*Thúc C. Luong and Thu T. M. Pham contributed equally to this work and share the first authorship.

 Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2021 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Conclusions: Among others, HES and HL had positive impacts on protecting pregnant women against anxiety and depression. Improving HES and HL should be addressed as a strategic approach to improve reproductive health during the pandemic.

KEY MESSAGE

- The COVID-19 pandemic influences antenatal mental disorders with the higher level as opposed to that before the pandemic.
- Healthy eating behaviour and better health literacy (HL) had critical roles in lowering prenatal anxiety and depression during the COVID-19 crisis.
- Strategic approaches for improving healthy eating and HL should be recommended for protecting pregnant women from mental health problems during the pandemic.

Introduction

The COVID-19 pandemic has sparked panic and psychological health issues worldwide [1]. The frequent performance of preventive measures (e.g. hand washing, masking, social distancing and isolation) during the pandemic introduces the obsession to people, which increases the risk of psychological damage [2]. In addition, the pandemic induced daily life changes, and job and income losses, which increased the risk of anxiety and depression [3].

Pregnant women are more susceptible to any effect of the COVID-19 crisis that needs to call for actions to protect this population [4]. During the pandemic, pregnant women have constraints in accessing essential healthcare services [5]; concerns over COVID-19 exposure, childcare, breastfeeding and vaccination [6], which further affect their psychological health. Although psychological alteration is one of the major characteristics during pregnancy, the occurrence and level of mental illness in pregnant women were much higher in the period of COVID-19 pandemic than the pre-pandemic period [7,8]. Fear of COVID-19, anxiety and depression were the most prevalent mental disorders among pregnant women [9,10]. Such disorders were associated with adverse pregnancy outcomes, such as preterm birth, small for gestational age and low infant birth weight [11,12].

Reports on the factors associated with mental disorders in pregnant women were available in the literature review, such as the lack of family support, marital conflict, history of obstetric complication, elevated gestational age, low income, food insecurity and young age [13,14]. During the COVID-19 pandemic, several valuable related factors were investigated. For example, the food insecurity caused by multilevel factors resulted in psychological stress through behaviour changes such as reducing fruit and vegetable consumption [15,16]. Paskulin et al. [17] reported that unhealthy dietary pattern (e.g. low fruits and bean

intake, high sweets and sugars intake) was associated with high proportions of anxiety and depression. In addition, our previous studies found that healthy eating behaviour (HES) and health literacy (HL) impacted fear of COVID-19, anxiety and depression among and healthcare workers (HCWs) and general outpatients [18,19].

Although determinants of psychological health problems in pregnant women were reported, the number of studies investigating the effects of the COVID-19 crisis on antenatal mental health is limited. Therefore, we aimed to explore the associated factors of fear, anxiety and depression among pregnant women during the COVID-19 pandemic, where impacts of HES and HL were emphasized.

Materials and methods

Study design and population

A cross-sectional study was conducted from 14 February 2020 to 31 May 2020 in 18 health centres and hospitals across Vietnam. During COVID-19 pandemic, medical facilities spent their resources on controlling and treating patients with COVID-19. Therefore, we tried to engage hospitals as many as possible. Finally, 18 health centres and hospitals were available and agreed to participate in our study. Participants were those who visited the outpatient clinics and HCWs in the study settings. Outpatients were consecutively recruited, including those aged 18–85 years, without emergency conditions, and completed the survey. Out of 11,517 possible HCWs, we enrolled 7124 HCWs who aged 21–60 years and completed the survey. Besides, an estimated sample size of 424 was calculated using G-power software version 3.1.9.7 [20] with effect size of 0.05, type I error of 0.05, power of 0.95 and six predictors in the multiple linear regression. In our study, out of 8291 outpatients [19] and 7124 HCWs [18], a sample of 518 pregnant

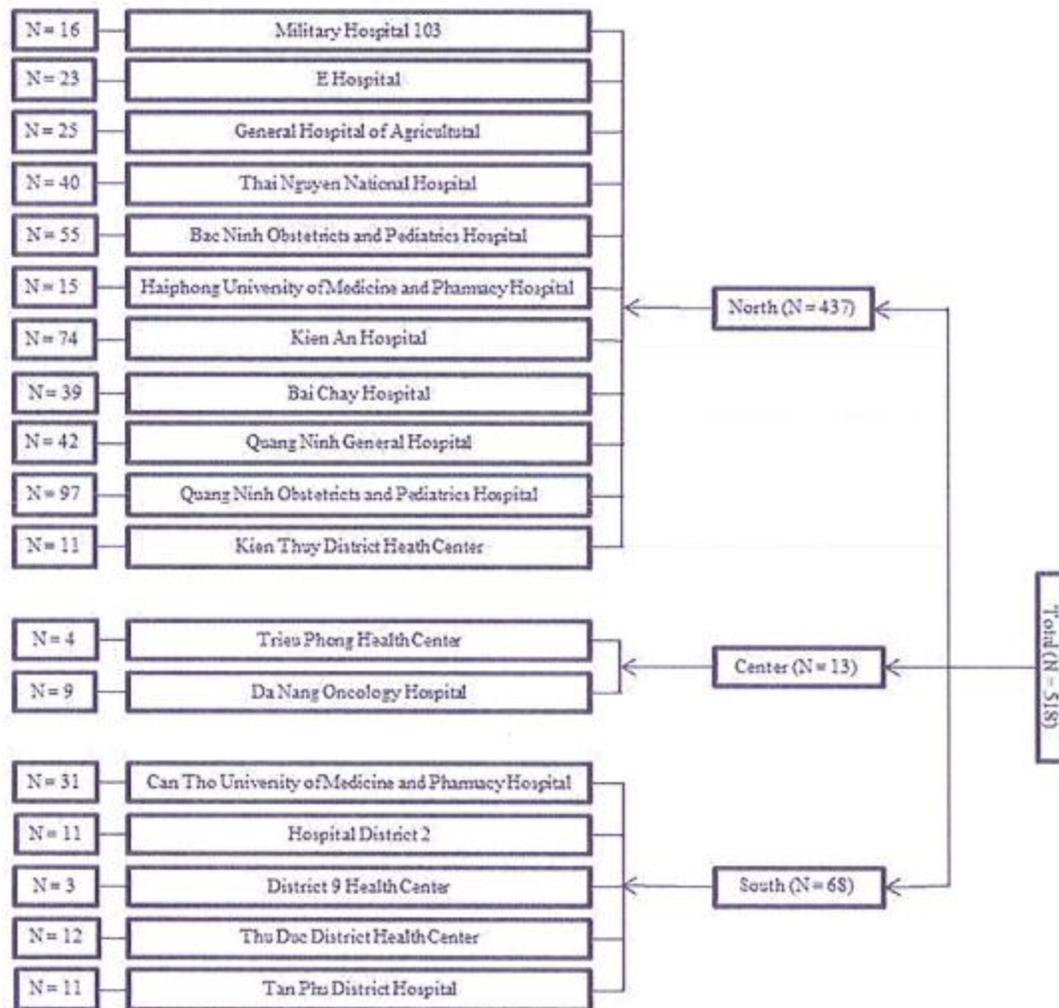


Figure 1. The study sample in hospitals and health centres across Vietnam.

women were investigated which was larger than the calculated sample and satisfied for analysis. The participants were Vietnamese pregnant women who were not in an emergency condition, aged 18–40 years, and completed the self-administered questionnaires. The distribution of participants in the study settings is represented in Figure 1. During the study period, there were 328 confirmed COVID-19 cases and no death in Vietnam [21]. The infection prevention and control measures were applied in the procedure of data collection according to the guidelines of the Vietnam Ministry of Health [22] and World Health Organization [23], including using masks, washing hands and physical distance.

Instruments and measurements

Demographic characteristics and clinical indicators

Pregnant women reported their age (years), occupation (employed, own business, others) and ability to pay for medication (very difficult to very easy). In addition, pregnancy-related data were self-report, including gestational age (weeks), the number of fetuses in the current pregnancy, gestational weight gain (kg) and parity. The gestational age was classified as the first, second and third trimester if the gestation was <17, between 17 and <29, and ≥ 29 weeks, respectively.

Participants also reported their suspected COVID-19 symptoms (S-COVID-19-S) [24], including fever, cough,

dyspnoea, myalgia, fatigue, sputum production, confusion, headache, sore throat, rhinorrhoea, chest pain, haemoptysis, diarrhoea and nausea/vomiting. Participants were classified as having 5-COVID-19-5 if they had any of those symptoms. Finally, the comorbidity was assessed using the Charlson comorbidity index [25].

Health-related behaviours

The health-related behaviours within the COVID-19 period were reported as opposed to that before the pandemic, including eating behaviour (unchanged or less healthy vs. healthier), physical activity level (never, stopped, or less vs. unchanged or more). Since the proportions of smoking and drink in women were small, we regrouped and analysed the dichotomized variables of smoking (yes vs. no), and drinking (yes vs. no).

Healthy eating behaviour

Healthy eating behaviour was assessed using the 5-item healthy eating score (HES-5) to evaluate the overall diet quality. The HES-5 questionnaire was validated and used in previous studies [19,26,68]. Participants rated the frequency of eating or drinking fruits, vegetables, whole grains, dairy and fish in the previous 30 days based on the five-point Likert scale (e.g. 0 "rarely or never", 1 "1–2 times/week", 2 "3–6 times/week", 3 "once/day", 4 "twice/day", 5 "≥3 times/day"). The total HES score ranged from 0 to 25, and a high score indicated good healthy dietary intake behaviour. Cronbach's alpha of HES-5 was 0.77 in the current study.

Health literacy

Health literacy was assessed using a short-form survey with 12 items (HLS-SF12), which was validated and used widely in Vietnam [27,28]. The HLS-SF12 questionnaire was used to evaluate the ability to process health-related information in four stages, including accessing, understanding, appraising and applying [29]. In the current study, Cronbach's alpha of HLS-SF12 was 0.93. Participants rated the difficulty levels of each item based on the four-point Likert scale from 1 (very difficult) to 4 (very easy). Then, the unified indices of HL from 0 to 50 were calculated with higher values representing better HL. The formula was mentioned in a previous study [30].

Assessment of outcome variables

The seven-item fear of COVID-19 scale (FCoV-19S) was used. This scale was validated and used in Vietnam

[31,68,69]. Pregnant women responded to each item on a five-point Likert scale from 1 (strongly disagree) to 5 (strongly agree). Thus, the total scores ranged between 7 and 35, and a high score indicated a greater fear. In the present study, Cronbach's alpha of FCoV-19S was 0.89.

Anxiety disorder was assessed using the Generalized Anxiety Disorder scale with seven items (GAD-7) [32] which was validated and used in Vietnam [33]. Pregnant women were asked about the frequency of having seven symptoms in the past two weeks on a four-point Likert scale, including 0="not at all", 1="several days", 2="more than half the days" and 3="nearly every day". The total GAD-7 score ranged from 0 to 21, and score ≥8 represented pregnant women with anxiety [34]. In the current study, Cronbach's alpha of GAD-7 was 0.93.

Depression was measured using the 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9) [35], which was validated and used in Vietnam [36,37]. Pregnant women were asked about the frequency of being bothered with nine symptoms in the past two weeks and rated on the same four-point Likert scale as anxiety above. The total PHQ-9 score ranged from 0 to 27, and score ≥10 represented pregnant women with depression [38]. In the current study, Cronbach's alpha of PHQ-9 was 0.90.

Ethical consideration

This study was reviewed and approved by the Institutional Ethical Review Committee of Hanoi University of Public Health, Vietnam (IRB number: 029/2020/YTCC-HD3 and 133/2020/YTCC-HD3).

Statistical analysis

First, we performed a descriptive analysis to explore the distribution of the different variables. We used chi-square tests (or Fisher's exact test) for categorical variables and *t*-tests for continuous variables to compare the distribution of studied variables between women with and without anxiety or depression. In addition, we utilized *t*-tests (or one-way ANOVA test) to explore group differences in FCoV-19S. Second, the bivariate and multivariate linear regression models were used to analyse the associated factors of FCoV-19S. The bivariate and multivariate logistic regression models were used to analyse the associated factors of anxiety and depression. The factors associated with the outcome variables at $p < .2$ in the bivariate analyses were selected in the multivariate models. The correlation

coefficients of <0.3 were tested using Spearman's correlation for adjusted factors to avoid multicollinearity in the multivariate models (Supplementary Table 1). Regression coefficient (β), odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) were reported, and a two-sided p value <.05 was considered statistically significant. All analyses were performed using IBM SPSS Version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

Results

Characteristics of study participants

As shown in Table 1, among the 518 pregnant women, the proportions of women with anxiety and depression were 8.1% and 8.7%, respectively. The mean FCoV-19S was 20.1 ± 5.3 and significantly different in the categories of occupation and physical activity. Pregnant women being employed and having an unchanged or more level of physical activity had a

low mean of FCoV-19S with $p=.001$ and $p=.023$, respectively. Compared to participants without anxiety, those with anxiety had a higher gestational age ($p=.010$), a higher percentage of having negative lifestyle changes, including unchanged or less HES ($p<.001$), smoking ($p<.001$), drinking ($p=.004$) and never/stopped or exercise less ($p=.005$). Compared to participants without depression, those with depression had a higher gestational age ($p=.022$), a higher percentage of having negative lifestyle changes, including unchanged or less HES ($p<.001$), smoking ($p<.001$) and drinking ($p=.001$). In addition, pregnant women with anxiety and depression had a lower HES score than those without anxiety and depression ($p<.001$).

Associated factors of fear of COVID-19

In the bivariate models (Table 2), occupation, gestational age, parity, physical activity and HES were

Table 1. Participants' characteristics, fear of COVID-19, anxiety and depression.

Variables	Total (<i>n</i> = 518) <i>n</i> (%)	FCoV-19S (<i>n</i> = 514)		Anxiety (<i>n</i> = 513)		Depression (<i>n</i> = 513)		<i>p</i>
		Mean \pm SD	<i>p</i>	GAD < 8 (<i>n</i> = 476) <i>n</i> (%)	GAD \geq 8 (<i>n</i> = 42) <i>n</i> (%)	PHQ < 10 (<i>n</i> = 473) <i>n</i> (%)	PHQ \geq 10 (<i>n</i> = 45) <i>n</i> (%)	
Age (mean \pm SD)	28.6 \pm 4.0			28.6 \pm 3.9	29.3 \pm 5.1	28.6 \pm 3.9	28.9 \pm 4.6	.648
Occupation			.001					.204
Employed	385 (74.3)	19.6 \pm 5.2		354 (74.4)	31 (73.8)	348 (73.6)	37 (82.2)	
Own business and others	133 (25.7)	21.3 \pm 5.1		122 (25.6)	11 (26.2)	125 (26.4)	8 (17.8)	
Ability to pay for medication			.712					.648
Very or fairly difficult	281 (54.5)	20.0 \pm 5.0		257 (54.1)	24 (57.1)	258 (54.7)	23 (51.1)	
Very or fairly easy	235 (45.5)	20.2 \pm 5.6		218 (45.9)	18 (42.9)	214 (45.3)	22 (48.9)	
S-COVID-19-S			.450					.640
No	412 (79.5)	19.9 \pm 5.4		375 (78.8)	37 (88.1)	375 (79.3)	37 (82.2)	
Yes	106 (20.5)	20.4 \pm 4.5		101 (21.2)	5 (11.9)	98 (20.7)	8 (17.8)	
Comorbidity			.257					.426
None	496 (95.8)	20.1 \pm 5.3		457 (96.0)	39 (92.9)	454 (96.0)	42 (93.3)	
One or more	22 (4.2)	18.8 \pm 4.0		19 (4.0)	3 (7.1)	19 (4.0)	3 (6.7)	
Gestational age			.151					.022
1st trimester	171 (33.3)	19.5 \pm 4.5		167 (35.2)	5 (12.8)	166 (35.2)	6 (14.3)	
2nd trimester	136 (26.5)	19.8 \pm 5.5		125 (26.3)	11 (28.2)	121 (25.6)	15 (35.7)	
3rd trimester	206 (40.2)	20.6 \pm 5.6		183 (38.5)	23 (59.0)	185 (39.2)	21 (50.0)	
Gestational weight gain, median (IQR)	6.0 (2.0, 10.0)			6.0 (2.0, 11.0)	8.0 (5.0, 10.0)	6.0 (2.0, 11.0)	9.0 (5.0, 10.0)	.155
Parity			.068					.667
1	226 (43.6)	19.6 \pm 5.0		208 (43.7)	18 (42.9)	205 (43.3)	21 (46.7)	
\geq 2	292 (56.4)	20.4 \pm 5.5		268 (56.3)	24 (57.1)	268 (56.7)	24 (53.3)	
Number of foetuses			.100					.663
1	500 (96.5)	20.1 \pm 5.2		460 (96.6)	40 (95.2)	457 (96.6)	43 (95.6)	
\geq 2	18 (3.5)	18.0 \pm 5.8		16 (3.4)	2 (4.8)	16 (3.4)	2 (4.4)	
Eating behaviour			.481					<.001
Unchanged or less-healthy diet	267 (51.5)	19.9 \pm 4.6		232 (48.7)	35 (83.3)	230 (48.6)	37 (82.2)	
Healthier diet	251 (48.5)	20.2 \pm 5.9		244 (51.3)	7 (16.7)	243 (51.4)	8 (17.8)	
Smoking			.587					<.001
No	483 (93.2)	20.0 \pm 5.1		455 (95.6)	28 (66.7)	453 (95.8)	30 (66.7)	
Yes	35 (6.8)	20.7 \pm 7.7		21 (4.4)	14 (33.3)	20 (4.2)	15 (33.3)	
Drinking alcohol			.942					.004
No	429 (82.8)	20.1 \pm 5.0		401 (84.3)	28 (66.7)	400 (84.6)	29 (64.4)	
Yes	89 (17.2)	20.1 \pm 6.3		75 (15.7)	14 (33.3)	73 (15.4)	16 (35.6)	
Physical activity			.023					.005
Never, stopped or exercise less	274 (52.9)	20.5 \pm 5.0		243 (51.2)	31 (73.8)	244 (51.7)	30 (66.7)	
Unchanged or exercise more	244 (47.1)	19.5 \pm 5.5		233 (48.8)	11 (26.2)	229 (48.3)	15 (33.3)	
HL index (mean \pm SD)	33.6 \pm 8.7			33.8 \pm 8.5	31.4 \pm 9.9	33.8 \pm 8.5	31.7 \pm 10.2	.126
HES (mean \pm SD)	14.3 \pm 4.9			14.7 \pm 4.6	9.2 \pm 4.6	14.7 \pm 4.7	10.0 \pm 4.9	<.001
FCoV-19S (mean \pm SD)	20.1 \pm 5.3							

S-COVID-19-S: suspected COVID-19 symptoms; HL index: health literacy index; HES: healthy eating score; FCoV-19S: fear of COVID-19 scale.

Table 2. Associated factors of FCoV-19S in pregnant women.

Variables	FCoV-19S			
	Bivariable		Multivariable	
	B (95%CI)	p	B (95%CI)	p
Age	0.01 (-0.10 to 0.12)	.854		
Occupation				
Own business and others	0.00		0.00	
Employed	-1.72 (-2.75 to 0.68)	.001	-1.46 (-2.51 to -0.40)	.007
Ability to pay for medication				
Very or fairly difficult	0.00			
Very or fairly easy	0.17 (-0.74 to 1.09)	.712		
S-COVID-19-S				
No	0.00			
Yes	0.43 (-0.69 to 1.56)	.450		
Comorbidity				
None	0.00			
One or more	-1.31 (-3.57 to 0.95)	.257		
Gestational age				
1st trimester	0.00		0.00	
2nd trimester	0.29 (-0.89 to 1.47)	.624	0.43 (-0.74 to 1.59)	.474
3rd trimester	1.02 (-0.04 to 2.08)	.060	0.73 (-0.32 to 1.79)	.173
Gestational weight gain	0.04 (-0.05 to 0.12)	.392		
Parity				
1	0.00			
≥2	0.85 (-0.06 to 1.77)	.068	0.81 (-0.10 to 1.71)	.081
Eating behaviour				
Unchanged or less-healthy diet	0.00			
Healthier diet	0.33 (-0.58 to 1.24)	.478		
Smoking				
No	0.00			
Yes	0.72 (-1.09 to 2.54)	.435		
Drinking alcohol				
No	0.00			
Yes	0.052 (-1.16 to 1.26)	.933		
Physical activity				
Never, stopped or exercise less	0.00			
Unchanged or exercise more	-1.05 (-1.96 to -0.14)	.023	-0.741(-1.66 to 0.18)	.116
HL index	-0.003 (-0.05 to 0.05)	.919		
HES	-0.09 (-0.18 to 0.003)	.058	-0.067 (-0.160 to 0.026)	.160

S-COVID-19-S: suspected COVID-19 symptoms; HL index: health literacy index; HES: healthy eating score; FCoV-19S: fear of COVID-19 scale.

associated with FCoV-19S at $p < .20$. Additionally, there was no multicollinearity among those confounders (Supplementary Table 1). The multivariable linear regression analysis results in Table 2 indicated that employed pregnant women had a lower FCoV-19S score (regression coefficient, $B = -1.46$, 95%CI, -2.51 , -0.40 , $p = .007$) compared to those with other types of occupation.

Associated factors of anxiety

In the bivariate models (Table 3), S-COVID-19-S, gestational age, eating behaviour, smoking, drinking, physical activity, HL index and HES were associated with anxiety at $p < .20$. A moderate correlation between smoking and drinking was found ($r = 0.71$) (Supplementary Table 1), and drinking was removed from the multivariate model. As shown in Table 3, elevated gestational age (OR = 4.59, 95%CI, 1.37, 15.32, $p = .013$ for second trimester; OR = 4.56, 95%CI, 1.50, 13.83, $p = .007$ for third trimester), and smoking (OR =

4.29, 95%CI, 1.40, 13.14, $p = .011$) were associated with a higher anxiety likelihood. Whereas, having healthier diet (OR = 0.33, 95%CI, 0.12, 0.88, $p = .026$), unchanged or more physical activity (OR = 0.34, 95%CI, 0.13, 0.89, $p = .029$), higher HL (OR = 0.94, 95%CI, 0.90, 0.99, $p = .018$) and higher HES score (OR = 0.79, 95%CI, 0.73, 0.87, $p < .001$) were associated with a lower anxiety likelihood.

Associated factors of depression

Confounders of depression were similar to those of anxiety in the bivariate models (Table 4). Therefore, S-COVID-19-S, gestational age, eating behaviour, smoking, physical activity, HL index and HES were put in the adjusted model. As shown in Table 4, elevated gestational age (OR = 5.45, 95%CI, 1.88, 15.76, $p = .002$ for second trimester; OR = 3.14, 95%CI, 1.13, 8.70, $p = .028$ for third trimester) and smoking (OR = 4.99, 95%CI, 1.85, 13.46, $p = .002$) were associated with a higher depression likelihood. However, having

Table 3. Associated factors of anxiety in pregnant women.

Variables	Anxiety (GAD ≥ 8)			
	Bivariable		Multivariable	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Age	1.05 (0.97–1.13)	.236		
Occupation				
Own business and others	1.00			
Employed	0.97 (0.47–1.99)	.930		
Ability to pay for medication				
Very or fairly difficult	1.00			
Very or fairly easy	0.88 (0.47–1.67)	.705		
S-COVID-19-S				
No	1.00		1.00	
Yes	0.50 (0.19–1.31)	.160	0.62 (0.21–1.85)	.396
Comorbidity				
None	1.00			
One or more	1.85 (0.53–6.54)	.337		
Gestational age				
1st trimester	1.00		1.00	
2nd trimester	2.94 (0.99–8.67)	.051	4.59 (1.37–15.32)	.013
3rd trimester	4.19 (1.56–11.29)	.004	4.56 (1.50–13.83)	.007
Gestational weight gain	1.02 (0.97–1.09)	.404		
Parity				
1	1.00			
≥ 2	1.04 (0.55–1.97)	.904		
Eating behaviour				
Unchanged or less-healthy diet	1.00		1.00	
Healthier diet	0.19 (0.08–0.44)	<.001	0.33 (0.12–0.88)	.026
Smoking				
No	1.00			
Yes	10.86 (4.99–23.60)	<.001	4.29 (1.40–13.14)	.011
Drinking alcohol				
No	1.00			
Yes	2.68 (1.35–5.33)	.005		
Physical activity				
Never, stopped or exercise less	1.00		1.00	
Unchanged or exercise more	0.37 (0.18–0.76)	.006	0.34 (0.13–0.89)	.029
HL index	0.97 (0.93–1.00)	.086	0.94 (0.90–0.99)	.018
HES	0.79 (0.73–0.85)	<.001	0.79 (0.73–0.87)	<.001

S-COVID-19-S: suspected COVID-19 symptoms; HL index: health literacy index; HES: healthy eating score.

healthier diet (OR = 0.33, 95%CI, 0.13, 0.82, $p=.017$), higher HL (OR = 0.96, 95%CI, 0.91, 0.99, $p=.044$) and higher HES score (OR = 0.84, 95%CI, 0.78, 0.91, $p<.001$) were associated with a lower depression likelihood.

Discussion

The current study highlights the importance of HES and HL for antenatal mothers' mental health during the COVID-19 pandemic.

In the present study, women with higher HES scores were less likely to be anxious and depressed. The association between a healthy diet and reduced mental illness was found in previous studies [28,39]. Also, higher nutrient quality was associated with a lower risk of anxiety and depression [40]. In the literature review, diet and nutrition were recommended for the prevention and treatment of depression and anxiety [41,42] due to their role in strengthening the immune system and reducing inflammation and oxide

stress [43] to protect against viral infections [44]. However, food security and nutritional problems are being seriously threatened by the COVID-19 crisis, which reduced the accessibility to healthy foods [45]. Hence, HESs and attitudes should be attended as a global priority on preventing health problems caused by the pandemic [46]. The finding implicates that healthy eating should be promoted in pregnant women during the pandemic in order to improve their mental health, and in turn, improve maternal and child's health outcomes.

We also found that women with higher HL levels had a lower risk of prenatal anxiety and depression. The potential role of HL in protecting people against depression and anxiety during the pandemic was illustrated in previous studies [18,28,47]. Women with higher HL were also better educated and had better access to healthy foods [48]. In addition, HL linked with nutrition practice, which contributed to the pathway of improving health outcomes [49]. This was strengthened by our results that women practicing a

Table 4. Associated factors of depression in pregnant women.

Variables	Depression (PHQ ≥ 10)			
	Bivariable		Multivariable	
	OR (95%CI)	<i>p</i>	OR (95%CI)	<i>p</i>
Age	1.02 (0.94–1.09)	.648		
Occupation				
Own business and others	1.00			
Employed	1.66 (0.75–3.65)	.211		
Ability to pay for medication				
Very or fairly difficult	1.00			
Very or fairly easy	1.15 (0.63–2.13)	.648		
S-COVID-19-S				
No	1.00			
Yes	0.83 (0.37–1.84)	.645		
Comorbidity				
None	1.00			
One or more	1.71 (0.49–6.02)	.403		
Gestational age				
1st trimester	1.00		1.00	
2nd trimester	3.43 (1.29–9.09)	.013	5.45 (1.88–15.76)	.002
3rd trimester	3.14 (1.24–7.96)	.016	3.14 (1.13–8.70)	.028
Gestational weight gain, median	1.03 (0.98–1.09)	.246		
Parity				
1	1.00			
≥ 2	0.88 (0.48–1.62)	.679		
Eating behaviour				
Unchanged or less-healthy diet	1.00		1.00	
Healthier diet	0.21 (0.09–0.45)	<.001	0.33 (0.13–0.82)	.017
Smoking				
No	1.00			
Yes	11.35 (5.28–24.38)	<.001	4.99 (1.85–13.46)	.002
Drinking alcohol				
No	1.00			
Yes	3.53 (1.57–5.86)	.001		
Physical activity				
Never, stopped or exercise less	1.00		1.00	
Unchanged or exercise more	0.53 (0.28–1.02)	.057	0.54 (0.24–1.24)	.149
HL index	0.97 (0.94–1.00)	.126	0.96 (0.91–0.99)	.044
HES	0.82 (0.77–0.88)	<.001	0.84 (0.78–0.91)	<.001

S-COVID-19-S: suspected COVID-19 symptoms; HL index: health literacy index; HES: healthy eating score.

healthier diet during the COVID-19 outbreak had a lower likelihood of anxiety and depression than those having an unchanged or less healthy diet. In the context that the HL levels in pregnant women are mixed [50], and the culture of HL has an immense gap during COVID-19 [51], health professionals and policy-makers, organizations, communities, families and individuals need to be in a linked, multi-sector effort to improve HL and control mental health problems among pregnant women during the pandemic. The government needs to recognize the COVID-19 outbreak as an emerging public health concern and provides the communities with timely, updated, accurate and brief information and knowledge regarding COVID-19 and mental health matters. Additionally, the individuals should enhance their self-belief, knowledge and health behaviours to develop HL.

In addition, our findings on the association between smoking during pregnancy and the occurrence of both mentioned mental disorders were similar to previous studies. For example, Ceulemans et al. found that higher likelihoods of anxiety and

depression were observed in pregnant women who smoked during the COVID-19 pandemic [52]. Likewise, Newport et al. showed that the level of tobacco use throughout gestation was positively associated with the severity of both maternal anxiety and depression [53]. Hence, we assumed that pregnant women with psychological illnesses were more likely to smoke [54,55], and they were less successful in their efforts to quit smoking [56]. Moreover, our results showed that women having an unchanged or higher frequency of physical activity during pregnancy could protect them against anxiety risk, which was similar to the existing literature [57]. Therefore, healthy lifestyles are highly recommended to preventing antenatal psychological ill-being during the COVID-19 pandemic.

Besides, elevated gestational age was found as the identified risk factor of anxiety and depression among pregnant women in the current study. However, reports regarding such association across studies conducted before the COVID-19 pandemic were contradictory. Several studies showed an inverse correlation between gestational age with anxiety [58] and

depression [59] in pregnancy. On the contrary, Rezaee and Framarzi shared similar findings that gestational age was positively correlated with anxiety and depression symptoms [60]. Therefore, we supposed that the most prevalent occurrence of pregnancy complications, such as preeclampsia and gestational diabetes mellitus, was in the late pregnancy, which contributed to the decrease of the immune system. Moreover, the reduction of the innate immune responses in pregnant women increased maternal susceptibility to COVID-19 infection that involved high maternal mortality [61,62], which may lead to maternal anxiety and depression symptoms. In addition, pregnant women faced many difficulties during the COVID-19 pandemic, such as limitation in accessing healthcare services [5] and the chance of infection during delivery and hospital visits [63], especially the high risk of delivery in the late pregnancy, which may increase the possibility of anxiety and depression.

Lastly, our results revealed that employed pregnant women had significantly lower fear of COVID-19 scores than those with other types of occupation. This was similar to a previous finding reported by Jafree et al. that unemployed women had a greater fear of contracting COVID-19 than those employed [64]. Similarly, Matsushima and Horiguchi indicated that losing employment was positively associated with the mental ill-being of pregnant women [65]. Several reasons could explain this association. First, unemployed people face a high risk of infectious diseases [66], which may increase the fear of virus exposure. Second, employees' psychological safety is improved positively by inclusive leadership at the workplace [67], resulting in lower fear emotion of employed labours.

Thus far, the current study is the first to assess the factors associated with mental health problems among pregnant women in Vietnam. The current findings contribute the initial evidence for further research and future preventive programs related to maternal mental health. However, several limitations should be noted in this study. First, participants and interviewers were vulnerable to coronavirus exposure as the study was conducted in the global outbreak of COVID-19, which requires their great effort on strictly following the safety guidelines during data collection. Second, in a cross-sectional study, causality cannot be implied, only associations were recognized. Lastly, several indicating factors of mental health were not assessed in our studies, such as the history of depression before pregnancy, maternal education and income, but we assessed the ability to pay for medication instead.

Conclusions

Among investigated factors, HES and better HL had critical roles in lowering prenatal anxiety and depression during the COVID-19 crisis. Therefore, strategic approaches for improving healthy eating and HL should be recommended for protecting pregnant women from mental health problems during the pandemic.

Acknowledgements

The authors acknowledge all the pregnant women who participated in this study. We are grateful for the contributions to data collection, as well as granters, editors and reviewers.

Ethics approval

This study was reviewed and approved the Institutional Ethical Review Committee of Hanoi University of Public Health, Vietnam (IRB nos. 029/2020/YTCC-HD3 and 133/2020/YTCC-HD3).

Authors contributions

TL, TP and TuyD analysed the data and drafted the article. TL, TP, MN, AD, LP, HoaN, HuuN, TH, HD, MT, ThiD, HunN, TN, CT, KT, TraD, HP, ThaD, PN, AT, DP, BD and TuyD contributed to conceptualization, investigation, methodology, validation, data curation, and writing review and editing. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Informed consent statement

Informed consent was obtained from all participants involved in the study.

Disclosure statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Funding

This study was supported by Military Hospital 103, Taipei Medical University (108-6202-008-112; 108-3805-022-400).

ORCID

Thuc C. Luong  <http://orcid.org/0000-0001-6378-4429>
 Thu T. M. Pham  <http://orcid.org/0000-0002-8935-8273>
 Minh H. Nguyen  <http://orcid.org/0000-0001-8272-8895>
 Anh Q. Do  <http://orcid.org/0000-0002-7586-8619>
 Linh V. Pham  <http://orcid.org/0000-0001-7107-1496>

Hoang C. Nguyen  <http://orcid.org/0000-0003-0826-1785>
 Huu C. Nguyen  <http://orcid.org/0000-0002-6076-2491>
 Tung H. Ha  <http://orcid.org/0000-0003-1856-5803>
 Hung K. Dao  <http://orcid.org/0000-0002-1979-0925>
 Manh V. Trinh  <http://orcid.org/0000-0002-8823-4498>
 Tinh V. Do  <http://orcid.org/0000-0003-0370-8330>
 Hung Q. Nguyen  <http://orcid.org/0000-0001-6034-1657>
 Thao T. P. Nguyen  <http://orcid.org/0000-0003-1320-964X>
 Cuong Q. Tran  <http://orcid.org/0000-0001-5447-404X>
 Khanh V. Tran  <http://orcid.org/0000-0002-0121-6212>
 Hai X. Pham  <http://orcid.org/0000-0001-6960-6770>
 Thao T. Do  <http://orcid.org/0000-0003-2371-800X>
 Anh L. Tra  <http://orcid.org/0000-0003-4853-0740>
 Dung T. Phan  <http://orcid.org/0000-0002-9034-5752>
 Binh N. Do  <http://orcid.org/0000-0002-1377-3921>
 Tuyen Van Duong  <http://orcid.org/0000-0002-2287-0723>

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available on reasonable request to the corresponding author.

References

- [1] Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021.
- [2] Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020; 395(10227):912–920.
- [3] Witteveen D, Velthorst E. Economic hardship and mental health complaints during COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(44):27277–27284.
- [4] Buekens P, Alger J, Bréart G, et al. A call for action for COVID-19 surveillance and research during pregnancy. *Lancet Glob Health*. 2020;8(7):e877–e878.
- [5] UNICEF. Pregnant mothers and babies born during COVID-19 pandemic threatened by strained health systems and disruptions in services; [cited 2021 Jun 30]. Available from: <https://www.unicef.org/press-releases/pregnant-mothers-and-babies-born-during-covid-19-pandemic-threatened-strained-health>
- [6] Rashidi Fakari F, Simbar M. Coronavirus pandemic and worries during pregnancy; a letter to editor. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e21.
- [7] Ayaz R, Hocaoglu M, Günay T, et al. Anxiety and depression symptoms in the same pregnant women before and during the COVID-19 pandemic. *J Perinat Med*. 2020;48(9):965–970.
- [8] Berthelot N, Lemieux R, Garon-Bissonnette J, et al. Uptrend in distress and psychiatric symptomatology in pregnant women during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; 99(7):848–855.
- [9] López-Morales H, Del Valle MV, Canet-Juric L, et al. Mental health of pregnant women during the COVID-19 pandemic: a longitudinal study. *Psychiatry Res*. 2021;295:113567.
- [10] Ravaldi C, Wilson A, Ricca V, et al. Pregnant women voice their concerns and birth expectations during the COVID-19 pandemic in Italy. *Women Birth*. 2021; 34(4):335–343.
- [11] Eastwood J, Ogbo FA, Hendry A, et al. The impact of antenatal depression on perinatal outcomes in Australian women. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169907.
- [12] Sūdžiūtė K, Murauskienė G, Jarienė K, et al. Pre-existing mental health disorders affect pregnancy and neonatal outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):419.
- [13] Ayano G, Tesfaw G, Shumet S. Prevalence and determinants of antenatal depression in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(2): e0211764.
- [14] Zegeye A, Alebel A, Gebrie A, et al. Prevalence and determinants of antenatal depression among pregnant women in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1): 462.
- [15] Leddy AM, Weiser SD, Palar K, et al. A conceptual model for understanding the rapid COVID-19-related increase in food insecurity and its impact on health and healthcare. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(5): 1162–1169.
- [16] Niles MT, Bertmann F, Belarmino EH, et al. The early food insecurity impacts of COVID-19. *Nutrients*. 2020; 12(7):2096.
- [17] Paskulin JTA, Drehmer M, Olinto MT, et al. Association between dietary patterns and mental disorders in pregnant women in Southern Brazil. *Braz J Psychiatry*. 2017;39(3):208–215.
- [18] Tran TV, Nguyen HC, Pham LV, et al. Impacts and interactions of COVID-19 response involvement, health-related behaviours, health literacy on anxiety, depression and health-related quality of life among healthcare workers: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020;10(12):e041394.
- [19] Pham KM, Pham LV, Phan DT, et al. Healthy dietary intake behavior potentially modifies the negative effect of COVID-19 lockdown on depression: a hospital and health center survey. *Front Nutr*. 2020;7: 581043.
- [20] Faul F, Erdfelder E, Lang AG, et al. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175–191.
- [21] Coronavirus in Vietnam; 2021 [cited 15 Nov 2021]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/viet-nam/>
- [22] Ministry of Health. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak in Vietnam; 2020 [cited 2020 Apr 5]. Available from: <https://ncov.moh.gov.vn/>
- [23] World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) technical guidance; 2021 [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance>
- [24] BMJ Best Practice. Overview of coronaviruses; 2021 [cited 2021 Jun 6]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000165>
- [25] Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk

- adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011;173(6):676–682.
- [26] Shams-White MM, Chui K, Deuster PA, et al. Investigating items to improve the validity of the five-item healthy eating score compared with the 2015 healthy eating index in a military population. *Nutrients.* 2019;11(2):251.
- [27] Duong TV, Nguyen TTP, Pham KM, et al. Validation of the Short-Form Health Literacy Questionnaire (HLS-SF12) and its determinants among people living in rural areas in Vietnam. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(18):3346.
- [28] Nguyen HC, Nguyen MH, Do BN, et al. People with suspected COVID-19 symptoms were more likely depressed and had lower health-related quality of life: the potential benefit of health literacy. *J Clin Med.* 2020;9(4):965.
- [29] Berkman ND, Davis TC, McCormack L. Health literacy: what is it? *J Health Commun.* 2010;15(Suppl. 2):9–19.
- [30] Duong TV, Pham KM, Do BN, et al. Digital healthy diet literacy and self-perceived eating behavior change during COVID-19 pandemic among undergraduate nursing and medical students: a rapid online survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(19):7185.
- [31] Nguyen HT, Do BN, Pham KM, et al. Fear of COVID-19 Scale-Associations of its scores with health literacy and health-related behaviors among medical students. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11):4164.
- [32] Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006;166(10):1092–1097.
- [33] Do BN, Tran TV, Phan DT, et al. Health literacy, eHealth literacy, adherence to infection prevention and control procedures, lifestyle changes, and suspected COVID-19 symptoms among health care workers during lockdown: online survey. *J Med Internet Res.* 2020;22(11):e22894.
- [34] Plummer F, Manea L, Trepel D, et al. Screening for anxiety disorders with the GAD-7 and GAD-2: a systematic review and diagnostic metaanalysis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2016;39:24–31.
- [35] Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001;16(9):606–613.
- [36] Pham T, Bui L, Nguyen A, et al. The prevalence of depression and associated risk factors among medical students: an untold story in Vietnam. *PLOS One.* 2019;14(8):e0221432.
- [37] Nguyen TQ, Bandeen-Roche K, Bass JK, et al. A tool for sexual minority mental health research: the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) as a depressive symptom severity measure for sexual minority women in Viet Nam. *J Gay Lesbian Ment Health.* 2016;20(2):173–191.
- [38] Levis B, Benedetti A, Thombs BD, et al. Accuracy of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: individual participant data meta-analysis. *BMJ.* 2019;365:11476.
- [39] Li Y, Lv MR, Wei YJ, et al. Dietary patterns and depression risk: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2017;253:373–382.
- [40] Gibson-Smith D, Bot M, Brouwer IA, et al. Diet quality in persons with and without depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res.* 2018;106:1–7.
- [41] Kris-Etherton PM, Petersen KS, Hibbeln JR, et al. Nutrition and behavioral health disorders: depression and anxiety. *Nutr Rev.* 2021;79(3):247–260.
- [42] Głąbska D, Guzek D, Groele B, et al. Fruit and vegetable intake and mental health in adults: a systematic review. *Nutrients.* 2020;12(1):115.
- [43] Iddir M, Brito A, Dingo G, et al. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: considerations during the COVID-19 crisis. *Nutrients.* 2020;12(6):1562.
- [44] Calder PC, Carr AC, Gombart AF, et al. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients.* 2020;12(4):1181.
- [45] Knorr D, Khoo CH. COVID-19 and food: challenges and research needs. *Front Nutr.* 2020;7:598913.
- [46] Paslakis G, Dimitropoulos G, Katzman DK. A call to action to address COVID-19-induced global food insecurity to prevent hunger, malnutrition, and eating pathology. *Nutr Rev.* 2021;79(1):114–116.
- [47] Do BN, Nguyen PA, Pham KM, et al. Determinants of health literacy and its associations with health-related behaviors, depression among the older people with and without suspected COVID-19 symptoms: a multi-institutional study. *Front Public Health.* 2020;8:581746.
- [48] Yoshii E, Akamatsu R, Hasegawa T, et al. Relationship between maternal healthy eating literacy and healthy meal provision in families in Japan. *Health Promot Int.* 2021;36(3):641–648.
- [49] Carbone ET, Zoellner JM. Nutrition and health literacy: a systematic review to inform nutrition research and practice. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(2):254–265.
- [50] Nawabi F, Krebs F, Vennedey V, et al. Health literacy in pregnant women: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:3847.
- [51] Feinberg I. Building a culture of health literacy during COVID-19. *New Horizons Adult Educ Hum Resour Dev.* 2021;33(2):60–64.
- [52] Ceulemans M, Foulon V, Ngo E, et al. Mental health status of pregnant and breastfeeding women during the COVID-19 pandemic—a multinational cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(7):1219–1229.
- [53] Newport DJ, Ji S, Long Q, et al. Maternal depression and anxiety differentially impact fetal exposures during pregnancy. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(02):247–251.
- [54] Goodwin RD, Cheslack-Postava K, Nelson DB, et al. Smoking during pregnancy in the United States, 2005–2014: the role of depression. *Drug Alcohol Depend.* 2017;179:159–166.
- [55] Miyazaki Y, Hayashi K, Imazeki S. Smoking cessation in pregnancy: psychosocial interventions and patient-focused perspectives. *Int J Womens Health.* 2015;7:415–427.

- [56] Míguez MC, Pereira B, Pinto TM, et al. Continued tobacco consumption during pregnancy and women's depression and anxiety symptoms. *Int J Public Health*. 2019;64(9):1355–1365.
- [57] Tang X, Lu Z, Hu D, et al. Influencing factors for prenatal stress, anxiety and depression in early pregnancy among women in Chongqing, China. *J Affect Disord*. 2019;253:292–302.
- [58] Köken G, Yilmazer M, Cosar E, et al. Nausea and vomiting in early pregnancy: relationship with anxiety and depression. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2008;29(2): 91–95.
- [59] Hu HQ, Zhang J, Zhao W, et al. The occurrence and determinants of anxiety and depression symptoms in women of six counties/districts in China during pregnancy. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2017;51: 47–52.
- [60] Rezaee R, Framarzi M. Predictors of mental health during pregnancy. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2014;19: 545–550.
- [61] Wenling Y, Junchao Q, Xiao Z, et al. Pregnancy and COVID-19: management and challenges. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2020;62:e62.
- [62] Cornish EF, Filipovic I, Åsenius F, et al. Innate immune responses to acute viral infection during pregnancy. *Front Immunol*. 2020;11:572567.
- [63] Krupa A, Schmidt M, Zborowska K, et al. Impact of COVID-19 on pregnancy and delivery – current knowledge. *Ginekol Pol*. 2020;91(9):564–568.
- [64] Jafree SR, Momina A, Muazzam A, et al. Factors affecting delivery health service satisfaction of women and fear of COVID-19: implications for maternal and child health in Pakistan. *Matern Child Health J*. 2021;25(6): 881–891.
- [65] Matsushima M, Horiguchi H. The COVID-19 pandemic and mental well-being of pregnant women in Japan: need for economic and social policy interventions. *Disaster Med Public Health Prep*. 2020;334:1–6.
- [66] Bishwajit G, Ide S, Ghosh S. Social determinants of infectious diseases in South Asia. *Int Sch Res Notices*. 2014;2014:135243.
- [67] Ahmed F, Zhao F, Faraz NA, et al. How inclusive leadership paves way for psychological well-being of employees during trauma and crisis: a three-wave longitudinal mediation study. *J Adv Nurs*. 2021;77(2): 819–831.
- [68] Vu DN, Phan DT, Nguyen HC, et al. Impacts of digital healthy diet literacy and healthy eating behavior on fear of COVID-19, changes in mental health, and health-related quality of life among front-line health care workers. *Nutrients*. 2021;13:2656.
- [69] Nguyen MH, Pham TTM, Nguyen KT, et al. Negative impact of fear of COVID-19 on health-related quality of life was modified by health literacy, eHealth literacy, and digital healthy diet literacy: a multi-hospital survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9): 4929.

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/357477049>

Genome-wide analysis of cervical secretions obtained during embryo transfer reveals the association between deoxyribonucleic acid methylation and pregnancy outcomes

Article in *F&S Science* - December 2021

DOI: 10.1016/j.fsc.2021.12.004

CITATIONS

3

READS

62

14 authors, including:



Chien-Wen Chen

Shuang Ho Hospital, Taipei Medical University

34 PUBLICATIONS 464 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Huang Rui-Lan

Taipei Medical University-Shuang Ho Hospital, Ministry of Health and Welfare

91 PUBLICATIONS 2,221 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Anh Quang Do

Taipei Medical University

5 PUBLICATIONS 50 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Yi-Xuan Lee

Taipei Medical University Hospital

24 PUBLICATIONS 78 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Genome-wide analysis of cervical secretions obtained during embryo transfer reveals the association between deoxyribonucleic acid methylation and pregnancy outcomes

Chien-Wen Chen, M.D.,^a Rui-Lan Huang, Ph.D.,^{b,c,d} Anh Q. Do, M.D.,^{d,e,f} Hui-Chen Wang, B.S.,^d Yi-Xuan Lee, M.D.,^{c,g,h} Chia-Woei Wang, M.D., Ph.D.,^a Chang-Chih Hsieh, M.D.,^a Chii-Ruey Tzeng, M.D.,^h Yu-Ming Hu, M.D.,^h Chi-Huang Chen, M.D., Ph.D.,^{d,i} Yu-Chun Weng, M.S.,^c Po-Hsuan Su, Ph.D.,^{b,c} Lin-Yu Chen, Ph.D.,^{b,c} and Hung-Cheng Lai, M.D., Ph.D.^{b,c,d}

^a Dr Wang Reproductive Fertility Center, Taipei, Taiwan; ^b Department of Obstetrics and Gynecology, Shuang Ho Hospital, Taipei Medical University, New Taipei, Taiwan; ^c Translational Epigenetic Center, Shuang Ho Hospital, Taipei Medical University, New Taipei, Taiwan; ^d Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan; ^e Department of Obstetrics and Gynecology, Hai Phong University of Medicine and Pharmacy, Hai Phong, Vietnam; ^f International Ph.D. Program for Cell Therapy and Regeneration Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan; ^g Graduate Institute of Clinical Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan; ^h Taipei Fertility Center, Taipei, Taiwan; and ⁱ Division of Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Taipei Medical University Hospital, Taipei, Taiwan

Objective: To study whether the methylation status of cervical secretions can reflect the ability of the endometrium to allow embryo implantation.

Design: Case-control study.

Setting: In vitro fertilization centers.

Patient(s): Women undergoing embryo transfer cycles, in which at least 1 good-quality embryo was transferred.

Intervention(s): Collection of cervical secretions during the procedure of embryo transfer.

Main Outcome Measure(s): Methylation profiles of cervical secretions in relation to pregnancy outcomes.

Result(s): Genome-wide methylation profiles differ between cervical secretions from pregnancy and nonpregnancy cycles. Clustering analysis on the basis of the top 2,000 differentially methylated probes of cervical secretions from 28 pregnancy and 29 nonpregnancy cycles correctly categorized 86.0% of the samples in terms of conceptional status, which was verified in selected genes by quantitative methylation-specific polymerase chain reaction and validated in another independent sample set. The combination of selected genes was estimated to predict pregnancy outcomes with a maximal area under the receiver operating characteristic curve of 0.83.

Conclusion(s): The methylation profiles of cervical secretions were associated with pregnancy outcomes in embryo transfer cycles. Although not clinically useful at present, deoxyribonucleic acid methylation in cervical secretions may shed new light on the less invasive assessment of endometrial receptivity. (*Fertil Steril Sci*® 2022;3:74–83. ©2021 by American Society for Reproductive Medicine.)

Key Words: Cervical secretions, DNA methylation, noninvasive, endometrial receptivity, in vitro fertilization

Discuss: You can discuss this article with its authors and other readers at <https://www.fertstertdialog.com/posts/xfss-d-21-00095>

In vitro fertilization (IVF) has become the most effective treatment for women who have difficulty conceiving since the first infant was born

via this medically assisted reproduction method in 1978. The number of IVF treatments performed is continuing to increase globally (1). A successful preg-

nancy relies on embryo, endometrium, and embryo-endometrium synchronization. Although the selection of euploid embryos has been achieved via

Received November 5, 2021; revised December 18, 2021; accepted December 21, 2021.

Supported by Guzip Biomarkers Corporation (grant number: A-109-202).

C.W.C. has nothing to disclose. R.L.H. has nothing to disclose. A.Q.D. has nothing to disclose. H.C.W. has nothing to disclose. Y.X.L. has nothing to disclose. C.W.W. has nothing to disclose. C.C.H. has nothing to disclose. C.R.T. has nothing to disclose. Y.M.H. has nothing to disclose. C.H.C. has nothing to disclose. Y.C.W. has nothing to disclose. P.H.S. has nothing to disclose. L.Y.C. has nothing to disclose. H.C.L. has nothing to disclose.

Reprint requests: Hung-Cheng Lai, M.D., Ph.D., Department of Obstetrics and Gynecology, Shuang Ho Hospital, Taipei Medical University, 291 Zhongzheng Road, Zhonghe District, New Taipei 235041, Taiwan (E-mail: hc lai@tmu.edu.tw or hc lai30656@gmail.com).

Fertil Steril Sci® Vol. 3, No. 1, February 2022 2666-335X/\$36.00

© 2021 Published by Elsevier Inc. on behalf of American Society for Reproductive Medicine.

<https://doi.org/10.1016/j.xfss.2021.12.004>

the application of preimplantation genetic testing for aneuploidies, resulting in increased clinical pregnancy rates and live birth rates, favorable outcomes after the transfer of embryos are not always guaranteed (2). The implantation of an embryo into the endometrium remains the most ineffective step in IVF because <60% of transferred euploid embryos lead to an ongoing pregnancy (2). To overcome the last barrier to IVF success, namely, the implantation process, endometrial status must become readily assessable.

The ability of the endometrium to allow the implantation of the embryo is termed receptivity. A successful pregnancy must be established on a receptive endometrium. Although efforts have been made to characterize a receptive endometrium, neither morphological parameters nor molecular biomarkers are correlated well with pregnancy outcomes (3). Normal implantation occurs during a short time period in the midsecretory phase termed the window of implantation (WOI). In this period, the endometrium becomes optimally receptive to support embryo implantation (4, 5). Recently, a transcriptomic profile on the basis of endometrial biopsies suggested that implantation failure results from the displacement of the WOI (6, 7). In addition, according to a transcriptomic analysis, pregnancy can be achieved if the timing of embryo transfer is advanced or delayed (8). Identifying the time frame of the WOI can improve pregnancy outcomes in IVF by optimizing the synchrony between embryo and endometrium. However, implantation failure is more common for an endometrium with abnormal or absent WOI (9, 10).

The human endometrium is a unique tissue that undergoes monthly changes involving regeneration, remodeling, and degradation. In each cycle, endometrial stem/progenitor cells are responsible for the construction of the new endometrium after shedding of the old one (11, 12). The substantial rearrangement of endometrial tissue during the menstrual phase is accompanied by vigorous epigenetic alterations (13). The deoxyribonucleic acid (DNA) methylation of the endometrium then remains almost unchanged through the menstrual cycle until the late-secretory phase when the endometrium starts to break down (13). Deoxyribonucleic acid methylation is a major epigenetic event involving the addition of a methyl group (-CH₃) to the carbon at position 5 of cytosine residues in the DNA template (14). Aberrant methylation of the promoter regions of several genes has been found to be strongly associated with diseases (15–17). Because the DNA methylation of the endometrium drastically changes only when stem/progenitor cells participate in the regeneration, it is likely that each newly grown endometrium has a distinct DNA methylation landscape regulating its behavior, including the ability to allow embryo implantation. As evidenced by several studies, alterations in DNA methylation impair the expression of genes involved in embryo-endometrium cross-talk, implantation, and decidualization, leading to low fecundity (18–22). Evidence also indicates that the DNA methylome of endometrial tissue differs between healthy fertile donors and women suffering recurrent implantation failure (23). So far, most studies investigating the receptivity of the endometrium have been based on the analysis of endometrial tissue obtained through biopsies. Because the

invasiveness of endometrial biopsies is detrimental to embryo implantation (24), embryos must be transferred in cycles separate from the analyzed one. Therefore, differences in the endometrium between different menstrual cycles cannot be evaluated by invasive approaches and are, thus, always ignored. Criticisms of invasive analysis, such as inconsistent results being obtained between menstrual cycles in the same individual (25) and inconclusive benefits of personalized embryo transfer on the basis of a transcriptome-defined WOI (26, 27), may be explained by monthly variation of the endometrium. Because the endometrium in each menstrual cycle is generated from a different colony of stem/progenitor cells (11, 12), we hypothesize that the methylation profile regarding endometrial receptivity differs between pregnancy and nonpregnancy cycles. To analyze the very same cycle at which implantation occurs, noninvasive approaches are required.

From experience in cancer screening, cancer-associated DNA methylation can be detected in cell-free DNA present in body fluids and secretions (28). Indeed, the DNA methylome in cervical scrapings has been used as a noninvasive biomarker for the detection of endometrial cancer with high accuracy (29, 30). Because cervical secretions can reflect the intrauterine environment, we hypothesized that their methylation profiles can be used as proxies for investigating the differences in DNA methylome in the endometrium between pregnancy and nonpregnancy cycles. In this study, we aimed to delineate how the methylation status determines endometrial receptivity as confirmed by conceptional status through genome-wide analysis of midsecretory cervical secretions.

MATERIALS AND METHODS

Clinical Samples

This study was approved by the joint institutional review board of Taipei Medical University (TMU-JIRB number: N201703072). The samples were collected in multiple IVF centers between August 2018 and March 2020. Written informed consent was obtained with the approval of the ethics committee from all participating women.

Cycles with at least 1 good-quality embryo ready for transfer were included in this study. Embryos of good quality were defined as follows: cleavage-stage embryos with an adequate number of cells (4–5 cells on day 2 and 7–9 cells on day 3 of culture) as well as <20% fragmentation and blastocysts scored $\geq 3BB$ according to the Gardner and Schoolcraft grading system (31). A sample of cervical secretion was collected during the embryo transfer procedure immediately before a transfer catheter was inserted into the cervical canal. Samples were categorized into the pregnancy and nonpregnancy groups according to the existence of a viable intrauterine pregnancy at 12 weeks of gestation. Clinical characteristics of the enrolled embryo transfer cycles were recorded, including the age of the women at embryo transfer, presence of endometriosis, use of ovarian stimulation, and number of embryos per transfer. Fresh embryos were transferred after IVF with controlled ovarian hyperstimulation. In cycles of frozen embryo transfer, the endometrium was prepared by hormone replacement treatment. For women

with endometriosis or adenomyosis, the preparation of the endometrium was preceded by pituitary down-regulation for at least 1 month.

DNA Preparation

Cervical secretions were collected using a cotton wool ball, put into a 50-mL centrifuge tube, and stored at 4°C. One milliliter of phosphate-buffered saline was used to rinse the cotton wool ball, which was then centrifuged at 1,000 g for 10 minutes to collect the flow-through. Genomic DNA was extracted from the flow-through using the QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Germany) and bisulfite-converted using the EZ DNA Methylation Kit (Zymo Research Corp., Irvine, CA), in accordance with the manufacturers' protocol.

Differential Methyloomics and Bioinformatic Analysis

We generated methylomic profiles of samples from the discovery set using the Infinium MethylationEPIC BeadChip array (Illumina, San Diego, CA), which covers more than 850,000 5'-cytosine-phosphate-guanine-3' (CpG) sites. In the beadchip system, β -value was used to present the DNA methylation level of each probe. The methylation levels derived from type I and II probes were normalized by the beta-mixture quantile method, which is published in the Chip Analysis Methylation Pipeline (ChAMP) package of R (32). After probes with single-nucleotide polymorphism were removed, the differentially methylated probes (DMPs) were identified by a detecting P value of each probe of $<.05$ and a β difference of $>|0.02|$. Next, we focused on DMPs at the promoter regions and ranked them by the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). A higher AUC meant higher accuracy in differentiating pregnancy and nonpregnancy samples. The performance of various DMP sets, such as top 3,000, top 2,000, and top 1,500, was evaluated by the percentage of correct categorization of samples in terms of pregnancy outcomes. The DMP set with the best performance and the fewest number of probes was selected and further analyzed. Functional enrichment analysis was performed by a public tool, the Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>) (33). Unsupervised hierarchical clustering was used to identify the subgroups of samples and the selected DMPs.

Measurement of Methylation Levels by Quantitative Methylation-Specific Polymerase Chain Reaction

To verify the array data, 1–2 genes in each subgroup of the DMP set were selected for quantifying the DNA methylation levels using real-time polymerase chain reaction. The primers were designed by Oligo 7.0 Primer Analysis software (Molecular Biology Insights, Inc., Colorado Springs, CO). Quantitative methylation-specific polymerase chain reaction (qMSP) assays were performed on the LightCycler 480 System (Roche, Indianapolis, IN) as described in our previous study (29). Duplicate testing was conducted for each gene in all samples.

To normalize the amount of input DNA in each qMSP reaction, a type II collagen gene (*COL2A1*), located in a non-CpG region, was used as a reference. The DNA methylation levels were estimated by the difference in crossing point (ΔC_p) values, defined as follows: C_p of target gene – C_p of *COL2A1* (34). Samples with the test results of a C_p value of *COL2A1* >36 were defined as not detectable (30).

Statistical Analysis

The Mann-Whitney nonparametric U test was used to identify differences in methylation levels between the 2 sample groups. The significance of all differences was assessed using a two-tailed t test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables, with a threshold for significance of $P < .05$. The AUC was calculated using the Youden index in the pROC package. To estimate the performance of gene combinations in predicting pregnancy outcomes, a logistic regression model on the basis of 500 rounds of fivefold cross-validation on all samples was performed to calculate AUC. The aforementioned analyses were performed, and the plots were created using the statistical package in R (version 3.3.2) or MedCalc version 19 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018).

RESULTS

Genome-Wide Methylation Profiles of Cervical Secretions

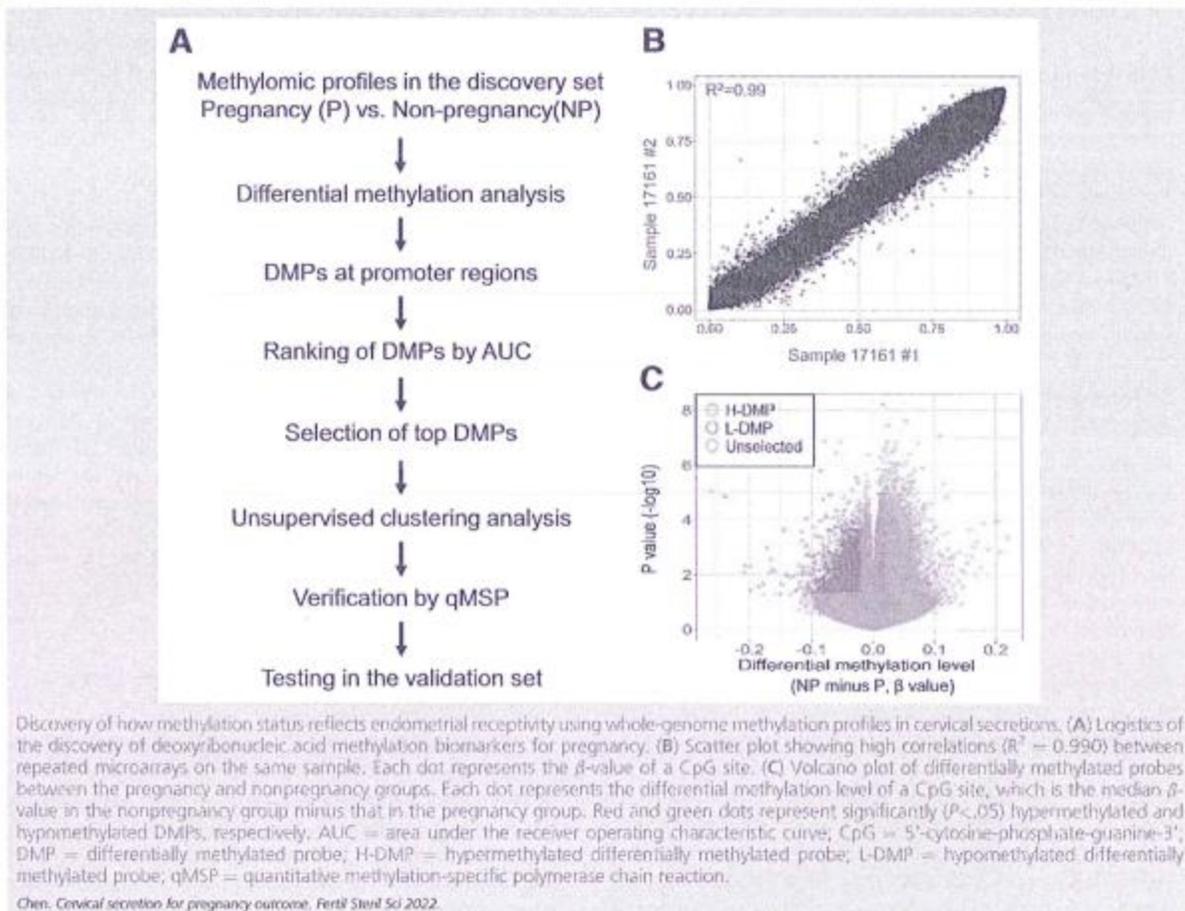
As illustrated in Figure 1A, we studied the genome-wide methylation profiles of cervical secretions from the discovery set comprising 28 pregnancy and 29 nonpregnancy samples. The clinical characteristics of embryo transfer cycles enrolled in the discovery set are described in Supplemental Table 1 (available online). The measurement of methylation levels was reliable, as shown by the high correlation ($R^2 = 0.99$) between technical replicates (Fig. 1B). Of the 739,266 probes remaining after quality control filtering, after normalization (Supplemental Fig. 1A, available online), the methylation profiles of cervical secretions from pregnancy and nonpregnancy cycles were relatively similar (Supplemental Fig. 1B).

There were 23,569 CpG sites with significant differences in methylation between the pregnancy and nonpregnancy samples, accounting for 3.2% of total probes (Fig. 1C). With regard to genomic locations, most DMPs were located in the gene body regions, followed by the intergenic regions (Supplemental Fig. 1C). In relation to CpG islands, most DMPs were concentrated in open sea (Supplemental Fig. 1D).

The DMP Set Specific to Pregnancy Outcomes

Unsupervised hierarchical clustering analysis of all DMPs correctly categorized 45 of the 57 samples (78.9%) according to pregnancy status (Table 1). The percentage of correct categorization became higher (84.2%) when only the 5,569 DMPs located at the promoter regions were included (Table 1). We further eliminated less relevant probes to identify the panel with the best performance by ranking the promoter DMPs according to AUC, which represented the ability of methylation levels to separate pregnancy from nonpregnancy samples.

FIGURE 1



During this process, the percentages of correct categorization for all samples as well as for pregnancy samples increased until the size of DMPs was $<2,000$ (Table 1). The top 2,000 promoter DMPs were 86.0% correct for all samples and 96.4% correct for pregnancy samples, which constituted the profile of the fewest probes along with the highest accuracy in categorizing pregnancy and nonpregnancy samples.

The analysis of the top 2,000 DMPs by unsupervised hierarchical clustering is shown in Figure 2, which revealed 3

main branches that divided the 57 cervical secretion samples according to pregnancy outcomes. The first branch (C1) included 3 samples all from pregnancy cycles. The second branch (C2) included most of the pregnancy samples, that is, 24 pregnancy and 7 nonpregnancy samples. In contrast, most of the nonpregnancy samples clustered in the third branch (C3), which included 22 nonpregnancy samples and only 1 pregnancy sample. Factors that may influence pregnancy outcomes were analyzed, such as the age of women

TABLE 1

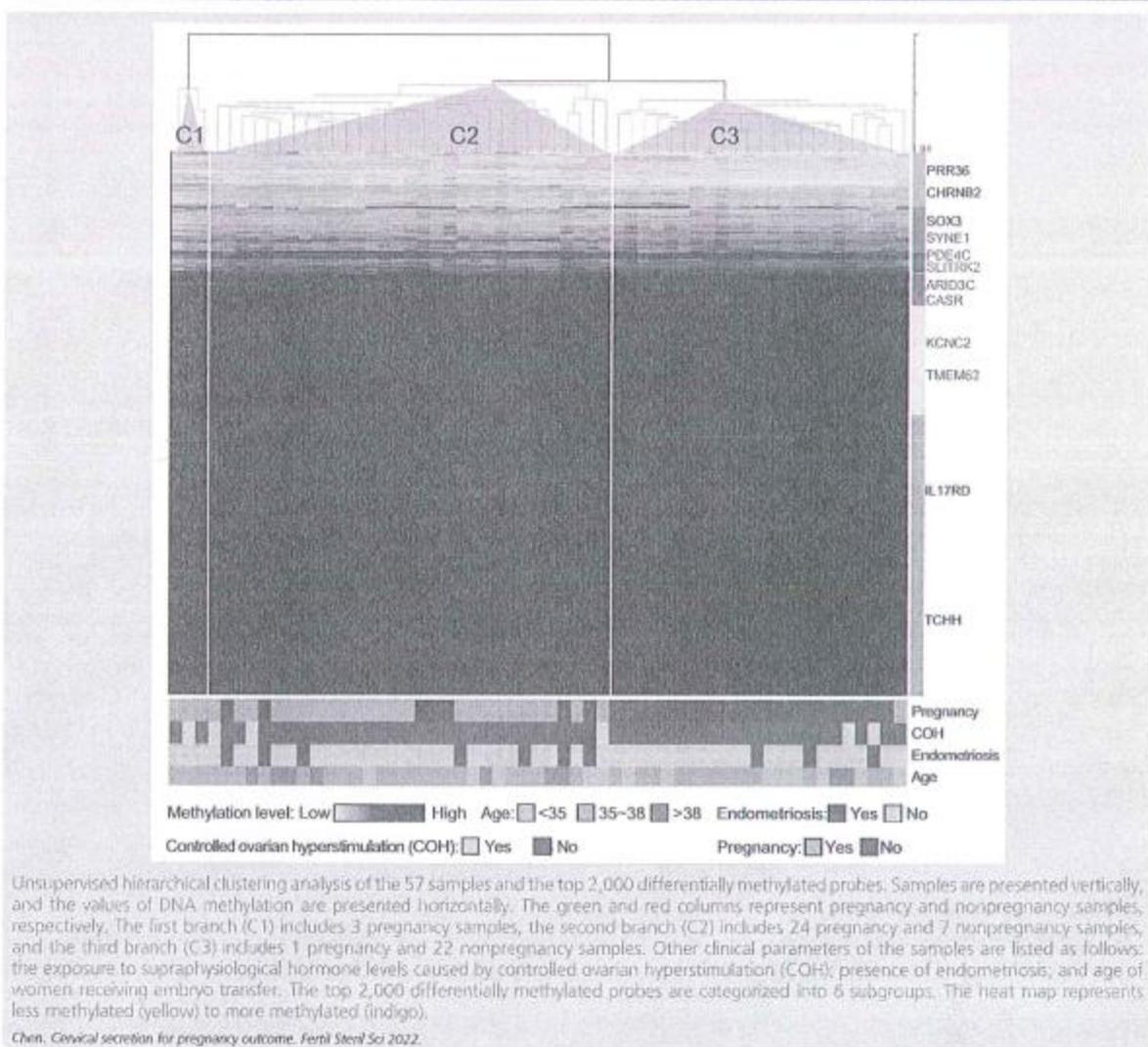
Performance of differential deoxyribonucleic acid methylation for sample categorization.

DMP sets	Threshold	Correct categorization, n (%)		
		Pregnancy samples (n = 28)	Nonpregnancy samples (n = 29)	All samples (n = 57)
All DMPs	1,823.0	19 (67.9)	26 (89.7)	45 (78.9)
Promoter DMPs	438.1	22 (78.6)	26 (89.7)	48 (84.2)
Top 3,000 promoter DMPs	146.8	27 (96.4)	22 (75.9)	49 (86.0)
Top 2,000 promoter DMPs	150.3	27 (96.4)	22 (75.9)	49 (86.0)
Top 1,500 promoter DMPs	112.2	21 (75.0)	25 (86.2)	46 (80.7)

Note: The results were calculated by unsupervised hierarchical clustering with Manhattan distance and complete linkage. DMP = differentially methylated probe.

Chen. Cervical secretion for pregnancy outcome. Fertil Steril Sci 2022.

FIGURE 2



receiving embryo transfer, presence of endometriosis, and exposure to supraphysiological hormone levels due to ovarian stimulation. None of the aforementioned factors was correlated with the 3 clusters, implying the specificity of the selected DMPs to pregnancy status.

The ability of the top 2,000 DMPs to classify samples according to pregnancy outcomes can also be characterized with other machine learning techniques. Upon analysis by k-means clustering, the top 2,000 DMPs partitioned the 57 samples into 5 clusters. Two clusters comprised exclusively pregnancy samples, and another 2 clusters comprised exclusively nonpregnancy samples. There was only 1 cluster comprising both samples, which included 15 samples from 9 cases of pregnancy and 6 of nonpregnancy (Supplemental Fig. 2A, available online). We used t-distributed stochastic

neighbor embedding, a nonlinear dimensionality reduction technique, to visualize the top 2,000 DMPs in 2-dimensional space, which categorized the 57 samples into 2 clusters compatible with pregnancy status (Supplemental Fig. 2B). Accordingly, DNA methylation profiles in cervical secretions were capable of differentiating pregnancy cycles from nonpregnancy cycles, suggesting how methylation status reflects endometrial receptivity.

Functional Enrichment Analysis

The characteristics of genes annotated to the top 2,000 promoter DMPs are shown in Supplemental Table 2 (available online). Genes associated with ion transmembrane transport played the most critical role in the establishment of pregnancy, which correctly categorized 53 of the 57 samples,

meaning a correct rate of 93.0% for pregnancy status. The second most relevant genes were those associated with homophilic cell adhesion via plasma membrane adhesion molecules, which correctly categorized 50 samples (87.7% correct). Functions related to cytoskeleton organization and cell migration both comprised large numbers of genes, and their percentages of correct categorization were both approximately 80%.

Microarray Verification by qMSP

To verify how methylation status reflects pregnancy status as discovered by microarray, the methylation levels of selected genes were measured by qMSP using the same samples from which the microarray results were generated. One to 2 genes were selected from each of the 6 subgroups according to hierarchical clustering of the top 2,000 DMPs, except the 2 subgroups with extremely high and low methylation levels (Fig. 2). Among the 7 selected genes, *SLITRK2*, *CASR*, and *TMEM62* showed significantly different methylation levels between pregnancy and nonpregnancy samples (Supplemental Fig. 3A, available online). The AUCs of each single gene ranged from 0.68 to 0.73 (Supplemental Table 3, available online). The methylation levels of *SYNE1*, *PDE4C*, *ARID3C*, and *KCNC2* still differed between the 2 sample groups, albeit without significance (Supplemental Fig. 3A), resulting in AUCs between 0.53 and 0.66 (Supplemental Table 3).

Validation by an Independent Sample Set

Another 32 pregnancy and 37 nonpregnancy samples, the validation set, were used to validate the association between the methylation levels of selected genes and pregnancy status. Clinical characteristics were similar between the discovery and validation sets, except that women in the validation set were older (Supplemental Table 1). In the validation set, *SLITRK2*, *ARID3C*, *SYNE1*, and *KCNC2* displayed significantly different methylation levels between pregnancy and nonpregnancy samples (Supplemental Fig. 3B), and the

AUCs of each single gene ranged from 0.65 to 0.78 (Supplemental Table 3). *SLITRK2* was the only gene with significant methylation differences in both the discovery and validation sets (Supplemental Fig. 3B). *ARID3C*, *CASR*, and *KCNC2* showed consistent changes in methylation levels in both sample sets, and each single gene reached significance in either set (Supplemental Fig. 3A and B). In contrast, inconsistent methylation changes between the discovery and validation sets were found in *SYNE1*, *PDE4C*, and *TMEM62* (Supplemental Fig. 3A and B).

Cross-Validation of Gene Combinations for Predicting Pregnancy Outcomes

To further test the validity of methylation levels of these selected genes in predicting pregnancy outcomes, fivefold cross-validation was performed on all 126 samples, including the discovery and validation sets, to simulate a larger data set that can be used to estimate the out-of-sample performance. In each round of cross-validation, samples were randomly partitioned into 5 equally sized subgroups. Four subgroups were used to perform the analysis (the training set), and the remaining subgroup was used to validate the analysis (the testing set). The process was repeated 5 times with each of the subgroups used exactly once as the validation data. After 500 rounds of fivefold cross-validation, the validation results were logistically regressed, as demonstrated in Table 2. *KCNC2* was the single gene with the highest AUC (0.70), which achieved the best AUC (0.76) in 2-gene combinations when combined with *SLITRK2*. The AUC reached 0.80 in the 2-gene combination of *KCNC2*, *SLITRK2*, and *PDE4C*. The highest AUC was 0.83 when 6 genes, with the exception of *TMEM62*, were combined. However, the AUC dropped to 0.80 when all 7 genes were included.

Gene Expression in Normal Endometrium

The aforementioned findings suggested that the methylation levels of selected genes from cervical secretions could separate samples of different pregnancy outcomes with a maximal

TABLE 2

Performance of gene combinations for predicting pregnancy outcomes using cross-validation resampling.

Gene name	2 genes		3 genes		4 genes		5 genes		6 genes	
	Single gene	KCNC	KCNC SLITRK2	KCNC SLITRK2 PDE4C	KCNC SLITRK2 PDE4C SYNE1	KCNC SLITRK2 PDE4C SYNE1	KCNC SLITRK2 PDE4C SYNE1 CASR			
ARID3C	0.67 (0.65–0.72)	0.71 (0.68–0.75)	0.77 (0.73–0.80)	0.80 (0.77–0.83)	0.82 (0.79–0.85)	0.83 (0.80–0.85)				
CASR	0.64 (0.62–0.69)	0.75 (0.71–0.79)	0.76 (0.73–0.80)	0.80 (0.77–0.83)	0.82 (0.79–0.84)	-				
KCNC2	0.70 (0.69–0.75)	-	-	-	-	-				
PDE4C	0.51 (0.49–0.58)	0.72 (0.68–0.75)	0.80 (0.77–0.83)	-	-	-				
SLITRK2	0.70 (0.68–0.74)	0.76 (0.73–0.80)	-	-	-	-				
SYNE1	0.57 (0.55–0.62)	0.71 (0.67–0.75)	0.76 (0.73–0.80)	0.81 (0.78–0.84)	-	-				
TMEM62	0.50 (0.48–0.57)	0.71 (0.67–0.75)	0.79 (0.76–0.82)	0.80 (0.77–0.83)	0.81 (0.78–0.84)	0.82 (0.79–0.85)				

Note: Data are the means of area under the receiver operating characteristic curve (95% confidence interval) calculated by a logistic regression model on the basis of fivefold cross-validation with 500 iterations.

Chen. Cervical secretion for pregnancy outcome. Fertil Steril Sci 2022.

AUC of 0.83. The expression of these selected genes in normal endometrium throughout the menstrual cycle was retrieved from publicly available single-cell ribonucleic acid (RNA) sequencing data (35). Only *KCNC*, *PDE4C*, *SYNE1*, and *TMEM62* were available in the database. As illustrated in Supplemental Figure 4 (available online), the expression of these 4 genes can be found in both endometrial epithelial cells and stromal fibroblasts. In epithelial cells, the expression levels of *PDE4C*, *SYNE1*, and *TMEM62* fluctuated immediately after ovulation but returned swiftly to normal levels and remained relatively stable until the second half of the implantation window. *KCNC2* was also up-regulated after ovulation, but its expression remained unchanged for the rest of the menstrual cycle. In stromal fibroblasts, there was no fluctuation after ovulation, unlike the case in their epithelial counterparts. Only *PDE4C* and *TMEM62* showed transcriptomic changes from the second half of the implantation window, implying the participation of stromal cells in decidualization. The expression levels of *SYNE1* and *KCNC2* in stromal fibroblasts remained similar throughout the menstrual cycle.

DISCUSSION

In this study, we revealed that DNA methylation profiles from cervical secretions differed between pregnancy and nonpregnancy cycles. Using cervical secretions obtained during procedures of embryo transfer, the rate of using the methylation status for correctly predicting pregnancy outcomes can be as high as 86.0%. On the basis of our findings, we suggest that the ability of the endometrium to allow embryo implantation varies between menstrual cycles, and the noninvasiveness of cervical secretions provides a new approach to assessing endometrial receptivity.

Evidence from previous studies suggests that the molecular profiles of receptive and nonreceptive endometria differ. In transcriptomics, numerous studies have demonstrated altered gene expression profiles in the secretory endometrium from women with recurrent implantation failure, abnormally high progesterone levels, and unexplained infertility (10, 36–41). In epigenomics, the secretory endometrium from women suffering recurrent implantation failure showed a different microRNA expression profile as well as differentially methylated genes crucial for implantation when compared with fertile women (23, 37, 39). In addition, premature progesterone elevations in IVF cycles altered endometrial microRNA, which may be related to reduced endometrial receptivity responsible for poor outcomes (40). Using DNA methylation from cervical secretions in this study, we had a consistent finding that methylation profiles differed between pregnancy and nonpregnancy cycles, suggesting how methylation status reflected endometrial receptivity. Interestingly, without supervision, the top 2,000 DMPs were clustered into 3 groups despite the dichotomous definition of pregnancy in this study. The cluster that perfectly comprised only pregnancy samples echoes a clinical group of women characterized by superfertility. The endometrium of these women is highly receptive to embryos, which sometimes results in recurrent pregnancy

loss if low-quality embryos are implanted (42). Our analysis of the top 2,000 DMPs not only proved the different methylation profiles of endometrial receptivity between cycles with different pregnancy outcomes but also implied the existence of a gradient regarding endometrial receptivity.

The advantage of this study is the use of a noninvasive approach that enables confirmation of the test results using pregnancy outcomes. Although the molecular patterns of endometrial receptivity have been proposed in several studies, none of them can be performed in cycles resulting in pregnancy because of the invasiveness of endometrial biopsy. The proteomic analysis of the secretome provides a promising less invasive approach allowing subsequent embryo implantation. Studies analyzing endometrial fluid aspirates and cervicovaginal secretions both demonstrated different protein compositions between pregnancy and nonpregnancy IVF cycles (43, 44). In contrast to the proteomic analysis, which suggested a critical role of immune and inflammatory regulation during implantation (43, 44), the functional enrichment analysis of the methylome in this study showed greater relevance of ion transport and cell adhesion than immune responses to pregnancy outcomes.

The endometrium undergoes cyclic changes involving cell proliferation, differentiation, and degradation, which are driven by steroid hormones (45). The conditions of the endometrium may be accurately controlled by exogenous hormones, like the case for the preparation of the endometrium in artificial cycles for the transfer of frozen embryos. The conditions of the endometrium exposed to endogenous hormones cannot be well controlled, however, because even the same woman may present different menstrual patterns in natural cycles or respond differently to the same ovarian stimulation protocol in stimulated cycles. Moreover, the regenerated endometrium in each menstrual cycle is constructed by a new colony of progenitor cells (11, 12), implying monthly variation of the endometrium. In invasive analysis, monthly variations are ignored, and embryo freezing is required because there is a need for identical hormone changes between the analyzed cycle and the conceptional cycle. In contrast, our analysis using cervical secretions ensures the avoidance of perturbation of the implantation environment, providing a tool to investigate the monthly variation of endometrial receptivity. Because the analyzed cycle is the conceptional cycle itself, this noninvasive analysis is applicable to both fresh and frozen-thawed embryos. Even for in vivo fertilized embryos in natural conception, this noninvasive test is a promising way of indicating fertile cycles by identifying the receptive endometrium.

Among the genes selected to verify the microarray results, 3 genes (*PDE4C*, *CASR*, and *TMEM62*) have been reported to play a role in human endometrium. *PDE4C* encodes a cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-specific phosphodiesterase, which regulates cellular responses to extracellular signals by controlling the degradation of cAMP. It is known that decidualization of human endometrial stromal cells can be induced by agents that increase the intracellular cAMP concentration (46). Because *PDE4* was shown to be one of the

principal phosphodiesterase isoforms in human endometrial stromal cells, inhibiting it elevated intracellular cAMP concentrations, which in turn promoted *in vitro* decidualization (47). *CASR* encodes a calcium-sensing receptor, which is a plasma membrane G protein-coupled receptor involved in calcium homeostasis (48). In human endometrium, *CASR* was reported to play an inhibitory role in endometrial cancer (49). *CASR* protein is only expressed in epithelial cells, which mediates the secretion of stanniocalcin-1, a glycoprotein significantly up-regulated in midsecretory endometrial fluid of fertile endometrium (50). *TMEM62* encodes transmembrane protein 62, which is expressed in decidua and has a putative function as a lipoxygenase, metabolizing arachidonic acid to maintain pregnancy (51). Two genes (*SLITRK2* and *KCNC2*) have only been reported to function in the nervous system, and their roles in endometrium were unknown. *SLITRK2* encodes a transmembrane protein that is involved in the formation and maintenance of synapses (52). *KCNC2* encodes components of voltage-gated potassium channels that are required to maintain the high-frequency firing in neocortical GABAergic interneurons (53). As for the last 2 genes, *SYNE1* encodes a spectrin repeat-containing protein that anchors the nuclear envelope to the cytoskeleton, which is critical for nuclear positioning (54, 55). Finally, *ARID3C* encodes a helix-turn-helix transcription factor, implying its role in regulating gene expression during cell growth, differentiation, and development (56, 57).

The limitations of this study are as follows. First, not all of the embryos transferred were proven to be euploid. Failure of pregnancy due to the implantation of aneuploid embryos into receptive endometria may lead to misinterpretation of how methylation profiles reflect endometrial receptivity. Second, the sample size in this study was limited. Finally, cervical secretions were obtained during procedures of embryo transfer in this study. Although a midsecretory sample reflects the implantation environment around the implantation window, only when endometrial receptivity is determined before the transfer of embryos can the assessment of receptivity become clinically beneficial. According to studies using genome-wide technologies, approximately 95% of the probes did not show differential methylation between endometrial tissue from the late-proliferative and midsecretory phases (13, 58, 59). On the basis of the small change in methylation across the menstrual cycle, we expect to reveal how the methylation status of cervical secretions obtained at the late-proliferative phases reflects pregnancy outcomes in the near future. Further investigations are warranted regarding the timing of sample collection in the proliferative phase, the technology affording rapid reading of methylation status, and the methylation profile specific to pregnancy outcomes using late-proliferative samples. Although the genome-wide methylation profile of the endometrium over the implantation window is currently not available, we do not suppose the methylation status to well identify the window given that the endometrial methylome does not change drastically until the late-secretory phase (13). In addition, there is a need to study a larger cohort of samples from embryo transfer cycles with euploid embryos selected by preimplantation genetic testing for aneuploidies.

CONCLUSION

We demonstrated the feasibility of noninvasively assessing endometrial receptivity using methylation status as determined from cervical secretions. The midsecretory samples from pregnancy and nonpregnancy cycles displayed different methylation profiles, which identified 96.4% of receptive endometria, as confirmed by a viable ongoing pregnancy after embryo transfer in the very same cycle. Although our results derived from midsecretory cervical secretions are not useful in clinical practice, our findings should be helpful in the development of a much less invasive diagnostic tool for endometrial receptivity. Predicting the receptivity of the endometrium before embryo transfer could maximize the likelihood of a successful pregnancy by saving good embryos for cycles with a favorable endometrium. The methylation profile not only provides an objective diagnosis of endometrial receptivity but also reveals the molecules involved in the establishment of pregnancy, which may pave the way for new therapies for endometrial and obstetric diseases.

Acknowledgments: The authors thank Edanz (<http://www.edanz.com/ac>) for editing the English text of a draft of this manuscript. The authors also thank the Teh-Tzer Study Group for Human Medical Research Foundation for financial support.

REFERENCES

- De Geyter C, Wyns C, Calhaz-Jorge C, de Mouzon J, Ferraretti AP, Kupka M, et al. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions. *Hum Reprod* 2020;35:2832–49.
- Munné S, Kaplan B, Fratantelli JL, Child T, Nakhuda G, Sharma FN, et al. Pre-implantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2019;112:1071–9.e7.
- Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Broseus JJ, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25:202–23.
- Su RW, Fazleabas AT. Implantation and establishment of pregnancy in human and nonhuman primates. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2015;216:189–213.
- Ochoa-Bernal MA, Fazleabas AT. Physiologic events of embryo implantation and decidualization in human and non-human primates. *Int J Mol Sci* 2020; 21:1973.
- Díaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Alama P, Pellicer A, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril* 2011;95:50–60.e15.
- Díaz-Gimeno P, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Bosch N, Martínez-Conejero JA, Alama P, et al. The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histology as a diagnostic method for endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2013;99:508–17.
- Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández-Sánchez M, Carranza F, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril* 2013;100:818–24.
- Sebastian-Leon P, Garrido N, Remohí J, Pellicer A, Díaz-Gimeno P. Asynchronous and pathological windows of implantation: two causes of recurrent implantation failure. *Hum Reprod* 2018;33:626–35.
- Koot YE, van Hooff SR, Boomsma CM, van Leeuwen D, Groot Koerkamp MJ, Goddijn M, et al. An endometrial gene expression signature accurately predicts recurrent implantation failure after IVF. *Sci Rep* 2016;6:19411.

11. Gangett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update* 2015;22:137–63.
12. Syed SM, Tanwar PS, Axin2⁺ endometrial stem cells: the source of endometrial regeneration and cancer. *Mol Cell Oncol* 2020;7:1729681.
13. Saare M, Modhukur V, Suhorutshenko M, Rajashekar B, Rekker K, Soritsa D, et al. The influence of menstrual cycle and endometriosis on endometrial methylation. *Clin Epigenetics* 2016;8:2.
14. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:23–38.
15. Zhao J, Wang L, U Y, Zhao W, Kang S. Hypomethylation of the GSTM1 promoter is associated with ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2019;34:804–12.
16. Liu Y, Wang M, Mancora EM, Zhang B, Goate AM. Promoter DNA hypermethylation—implications for Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2019;711:134403.
17. Kim SY, Han YK, Song JM, Lee CH, Kang K, Yi JM, et al. Aberrantly hypermethylated tumor suppressor genes were identified in oral squamous cell carcinoma (OSCC). *Clin Epigenetics* 2019;11:116.
18. Kong S, Zhou C, Bao H, Ni Z, Liu M, He B, et al. Epigenetic control of embryo-uterine crosstalk at peri-implantation. *Cell Mol Life Sci* 2019;75:4313–28.
19. Qu XL, Ming Z, Yuan F, Wang H, Zhang YZ. Effect of 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl exposure on endometrial receptivity and the methylation of HOXA10. *Reprod Sci* 2018;25:256–68.
20. Gao F, Ma X, Rusie A, Herringway J, Ostmann AB, Chung D, et al. Epigenetic changes through DNA methylation contribute to uterine stromal cell decidualization. *Endocrinology* 2012;153:6078–90.
21. Nazarenko TA, Kalinina EA, Kryazeva EA, Kiselev VI, Smolnikova VY, Sukhikh GT. The role of abnormal hypermethylation of the HOXA10 and HOXA11 promoters in implantation failures in IVF programs. *Gynecol Endocrinol* 2019;35:31–4.
22. Wang L, Tan YJ, Wang M, Chen YF, Li XY. DNA methylation inhibitor 5-Aza-2'-deoxycytidine modulates endometrial receptivity through upregulating HOXA10 expression. *Reprod Sci* 2019;26:839–46.
23. Pathare ADS, Hinduja I. Aberrant DNA methylation profiling affecting the endometrial receptivity in recurrent implantation failure patients undergoing in vitro fertilization. *Am J Reprod Immunol* 2020;83:e13196.
24. Mackers S, Racca A, Van de Velde H, Drakopoulos P, Tourmaye H, Stoop D, et al. Follicular-phase endometrial scratching: a truncated randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2020;35:1090–8.
25. Cho K, Tan S, Buckett W, Dahan MH. Intra-patient variability in the endometrial receptivity assay (ERA) test. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:929–30.
26. Bassil R, Casper R, Samara M, Hsieh TB, Barzilay E, Onveto R, et al. Does the endometrial receptivity array really provide personalized embryo transfer? *J Assist Reprod Genet* 2018;35:1301–5.
27. Neves AR, Devesa M, Martinez F, Garcia-Martinez S, Rodriguez I, Polyzos NP, et al. What is the clinical impact of the endometrial receptivity array in PGT-A and oocyte donation cycles? *J Assist Reprod Genet* 2019;36:1901–8.
28. Locke WJ, Guanzon D, Ma C, Liew YJ, Duesing KR, Fung KYC, et al. DNA methylation cancer biomarkers: translation to the clinic. *Front Genet* 2019;10:1150.
29. Huang RL, Su PH, Liao YP, Wu TI, Hsu YT, Lin WY, et al. Integrated epigenomics analysis reveals a DNA methylation panel for endometrial cancer detection using cervical scrapings. *Clin Cancer Res* 2017;23:263–72.
30. Liew PL, Huang RL, Wu TI, Liao CC, Chen CW, Su PH, et al. Combined genetic mutations and DNA-methylated genes as biomarkers for endometrial cancer detection from cervical scrapings. *Clin Epigenetics* 2019;11:170.
31. Gardner DK, Schoolcraft WB. *In vitro culture of human blastocyst*. In: Jansen R, Mortimer D, editors. *Towards reproductive certainty: fertility and genetics beyond 1999*. Camforth: Parthenon Press; 1999:378–88.
32. Morris TI, Butcher LM, Feber A, Teschendorff AE, Chakravarty AR, Wojdacz TK, et al. ChAMP: 450K chip analysis methylation pipeline. *Bioinformatics* 2014;30:428–30.
33. Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat Protoc* 2009;4:44–57.
34. Wu TI, Huang RL, Su PH, Mao SP, Wu CH, Lai HC. Ovarian cancer detection by DNA methylation in cervical scrapings. *Clin Epigenetics* 2019;11:166.
35. Wang W, Vilella F, Alama P, Moreno I, Mignardi M, Isakova A, et al. Single-cell transcriptomic atlas of the human endometrium during the menstrual cycle. *Nat Med* 2020;26:1644–53.
36. Koler M, Achache H, Tsafir A, Smith Y, Revel A, Reich R. Disrupted gene pattern in patients with repeated in vitro fertilization (IVF) failure. *Hum Reprod* 2009;24:2541–8.
37. Revel A, Achache H, Stevens J, Smith Y, Reich R. MicroRNAs are associated with human embryo implantation defects. *Hum Reprod* 2011;26:2830–40.
38. Altmäe S, Martínez-Conejero JA, Salumets A, Simón C, Horcajadas JA, Stavreus-Evers A. Endometrial gene expression analysis at the time of embryo implantation in women with unexplained infertility. *Mol Hum Reprod* 2010;16:178–87.
39. Choi Y, Kim HR, Lim EJ, Park M, Yoon JA, Kim YS, et al. Integrative analyses of uterine transcriptome and microRNAome reveal compromised LIF-STAT3 signaling and progesterone response in the endometrium of patients with recurrent/repeated implantation failure (RIF). *PLoS One* 2016;11:e0157696.
40. Li R, Qiao J, Wang L, Li L, Zhen X, Liu P, et al. MicroRNA array and microarray evaluation of endometrial receptivity in patients with high serum progesterone levels on the day of hCG administration. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:29.
41. Van Vaerenbergh I, Fatemi HM, Blockeel C, Van Lommel L, In't Veld P, Schuit F, et al. Progesterone rise on hCG day in GnRH antagonist/FSH stimulated cycles affects endometrial gene expression. *Reprod Biomed Online* 2011;22:263–71.
42. Weimar CM, Kavelaars A, Broers BJ, Gellersen B, de Vrederi-Elberse JM, Heijnen CJ, et al. Endometrial stromal cells of women with recurrent miscarriage fail to discriminate between high- and low-quality human embryos. *PLoS One* 2012;7:e41424.
43. Adzorgorta M, Escobes I, Ibarra I, Osinalde N, Corral B, Ibanez-Perez J, et al. Differential proteomic analysis of endometrial fluid suggests increased inflammation and impaired glucose metabolism in non-implantative IVF cycles and pinpoints PYGB as a putative implantation marker. *Hum Reprod* 2018;33:1898–906.
44. Zanotta N, Monasta L, Skerik K, Luppi S, Martinelli M, Ricci G, et al. Cervicovaginal secretion cytokine profile: a non-invasive approach to study the endometrial receptivity in IVF cycles. *Am J Reprod Immunol* 2019;81:e13064.
45. Curry TE Jr, Osteen KG. The matrix metalloproteinase system: changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle. *Endocr Rev* 2003;24:428–65.
46. Tang B, Guiler S, Gursip E. Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate induces prolactin expression in stromal cells isolated from human proliferative endometrium. *Endocrinology* 1993;133:2197–203.
47. Bartsch O, Bartlick B, Iwell R. Phosphodiesterase 4 inhibition synergizes with relaxin signaling to promote decidualization of human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:324–34.
48. Hendy GN, D'Souza-Li L, Yang B, Canaff L, Cole DE. Mutations of the calcium-sensing receptor (CASR) in familial hypocalcemic hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat* 2000;16:281–96.
49. Xin X, Zeng X, Feng D, Hua T, Liu S, Chi S, et al. The suppressive role of calcium sensing receptor in endometrial cancer. *Sci Rep* 2018;8:1076.
50. Aghajanova L, Altmäe S, Kasvandik S, Salumets A, Stavreus-Evers A, Giudice LC. Stanniocalcin-1 expression in normal human endometrium and dysregulation in endometriosis. *Fertil Steril* 2016;106:681–91.e1.
51. Jadoon A, Cunningham P, McDemott LC. Arachidonic acid metabolism in the human placenta: identification of a putative lipoxygenase. *Placenta* 2014;35:422–4.
52. Loomis C, Stephens A, Janicot R, Bagai U, Drebushenko I, Round J. Identification of MAGUK scaffold proteins as intracellular binding partners of synaptic adhesion protein Slitrk2. *Mol Cell Neurosci* 2020;103:103465.
53. Ding S, Malta SG, Zhou FM. Kv3-like potassium channels are required for sustained high-frequency firing in basal ganglia output neurons. *J Neurophysiol* 2011;105:554–70.
54. Zhang J, Folder A, Liu Y, Guo LT, Lange S, Dalton ND, et al. Nesprin 1 is critical for nuclear positioning and anchorage. *Hum Mol Genet* 2010;19:329–41.

55. Schuurs-Hoeijmakers JH, Vulto-van Silfhout AT, Vissers LE, van de Vondervoort II, van Bon BW, de Ligt J, et al. Identification of pathogenic gene variants in small families with intellectually disabled siblings by exome sequencing. *J Med Genet* 2013;50:802–11.
56. Patsialou A, Wilsker D, Moran E. DNA-binding properties of ARID family proteins. *Nucleic Acids Res* 2005;33:66–80.
57. Wilsker D, Probst L, Wain HM, Maltas L, Tucker PW, Moran E. Nomenclature of the ARID family of DNA-binding proteins. *Genomics* 2005;86:242–51.
58. Kukulshkina V, Modhukur V, SuhorutBenko M, Peters M, Magi R, Rahmioglu N, et al. DNA methylation changes in endometrium and correlation with gene expression during the transition from pre-receptive to receptive phase. *Sci Rep* 2017;7:3916.
59. Mortlock S, Restuadi R, Levien R, Gilling JE, Holdsworth-Carson SJ, Healey M, et al. Genetic regulation of methylation in human endometrium and blood and gene targets for reproductive diseases. *Clin Epigenetics* 2019;11:49.

NGHIÊN CỨU VỀ ĐIỀU TRỊ CHỮA NGOÀI TỬ CUNG TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG NĂM 2005 VÀ NĂM 2010

VŨ VĂN TÂM¹, ĐÓ QUANG ANH²

¹Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng

²Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét tình hình điều trị chữa ngoài tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng năm 2005 và năm 2010. Đối tượng: Những bệnh nhân được chẩn đoán là CNTC điều trị nội khoa và những bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật vì CNTC có kết quả mô bệnh học là gai rau tại BVPSHP trong năm 2005 và năm 2010. Phương pháp: mô tả hồi cứu. Kết quả: Số bệnh nhân được mổ nội soi năm 2010 là 84,6% tăng hơn năm 2005 là 74,6% với $P < 0,001$. Hầu hết được mổ ở tình trạng CNTC thể rỉ máu: 70% năm 2005 và 70,2% năm 2010. Chưa có sự thay đổi về tỉ lệ CNTC vỡ giữa 2 năm 2005 và 2010 (19% và 17,5%). Cách thức phẫu thuật chính là nội soi cắt bỏ khối chửa (85,1% năm 2005 và 86,3% năm 2010). Kết luận: Tỷ lệ điều trị chữa ngoài tử cung bằng nội soi ổ bụng tăng lên trong năm 2010 so với năm 2005.

Từ khóa: chữa ngoài tử cung, điều trị nội khoa, nội soi ổ bụng.

SUMMARY

MANAGEMENT OF ECTOPIC PREGNANCY IN HAI PHONG WOMEN HOSPITAL IN 2005 AND 2010

Objective: To describe the management of ectopic pregnancy in Hai Phong Women Hospital in the year 2005 and the year 2010. Patients: ectopic pregnant patients treated with Methotrexat or laparoscopic surgery whose diagnosis of ectopic pregnancy was post-operation reaffirmed with their histopathology results in year 2005 and year 2010. Method: A retrospective descriptive study. Results: The rate of laparoscopic surgery was 74.6% and 84.6% in 2005 and 2010 respectively ($P < 0,001$). Patients appointed to surgery were mostly with a status of uterine tube bleeding: 70% in 2005 and 70.2% in 2010. There was no difference between the rate of ruptured ectopic pregnancy in the two years 2005 and 2010 (19% vs 17.5%, $p > 0,05$). The most operation method used was laparoscopic excision of uterine tube (85.1% in 2005 vs 86.3% in 2010). Conclusion: There was an increased rate of laparoscopic management for ectopic pregnancy in 2010.

Keywords: ectopic pregnancy, methotrexat, laparoscopic surgery.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chửa ngoài tử cung (CNTC) là một thách thức của chăm sóc sức khỏe sinh sản ở Việt Nam cũng

như trên thế giới vì nó ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe, tính mạng cũng như khả năng sinh sản của người phụ nữ ở lứa tuổi sinh đẻ.

Tại Mỹ từ năm 1970 đến 1987, CNTC tăng 4 lần và tỉ lệ CNTC đã tăng từ 4,5 lên 15,4/ 1000 thai nghén [1]. Ở Việt Nam tỉ lệ CNTC là 0,3- 0,4% số mang thai vào năm 1991 [2] và tỉ lệ tử vong của CNTC chiếm 1,0- 1,5% số CNTC. Trong năm 2007 số CNTC tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương đến 1710 trường hợp [3].

Với việc áp dụng các phương tiện hiện đại trong chẩn đoán như siêu âm đầu dò âm đạo, định lượng β HCG, đặc biệt là nội soi chẩn đoán, CNTC ngày càng được chẩn đoán sớm, giúp cho các thầy thuốc lâm sàng phát hiện và xử trí ngay từ giai đoạn chửa vỡ.

Tuy vậy, tại Việt Nam CNTC đến muộn còn chiếm tỉ lệ cao, do đó đe dọa tính mạng bệnh nhân ngay từ khi vào viện, gây khó khăn cho phẫu thuật cấp cứu, hồi sức [4].

Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng (BVPSHP) là bệnh viện tuyến 4 chuyên tiếp nhận các trường hợp CNTC của thành phố cũng như các tỉnh lân cận. Từ năm 2000 đến năm 2010, bệnh viện đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị bệnh lý này. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Nhận xét tình hình điều trị chữa ngoài tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng năm 2005 và năm 2010.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân được chẩn đoán là CNTC điều trị nội khoa và những bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật vì CNTC có kết quả mô bệnh học là gai rau tại BVPSHP trong năm 2005 và 2010.

1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được phẫu thuật nội soi, mổ mở có kết quả mô bệnh học là gai rau.
- Bệnh nhân được chẩn đoán là CNTC (bệnh nhân chậm kinh, β HCG < 5.000 mIU/ml, siêu âm không có thai trong TC, kích thước khối chửa trên siêu âm < 3 cm) và được điều trị nội khoa bằng MTX.
- Hồ sơ có đầy đủ các thông tin cần cho nghiên cứu.

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Hồ sơ không đủ thông tin liên quan đến nghiên cứu.
- Những hồ sơ được phẫu thuật vì CNTC nhưng kết quả mô bệnh học không có gai rau hoặc không có kết quả mô bệnh học trong hồ sơ lưu trữ.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả hồi cứu.

2.2. Cỡ mẫu

Chịu trách nhiệm: Vũ Văn Tâm

Email: drvuvantam@gmail.com

Ngày nhận: 06/4/2017

Ngày phản biện: 21/4/2017

Ngày duyệt bài: 16/5/2017

Ngày xuất bản: 05/6/2017

Chúng tôi chọn cỡ mẫu thuận tiện không xác suất bằng cách thu thập toàn bộ hồ sơ của bệnh nhân được chẩn đoán CNTC, thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ. Có 625 bệnh nhân CNTC trong năm 2005 và 1026 bệnh nhân trong năm 2010 thỏa mãn tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu.

2.3. Xử lý và phân tích kết quả

Các số liệu thu thập được sẽ được xử lý theo phương pháp toán thống kê y học bằng máy tính với phần mềm SPSS 16.0.

Phương pháp thống kê tính tỷ lệ phần trăm (%).

Kiểm định χ^2 để xác định mức độ khác nhau có ý nghĩa thống kê hay không khi so sánh hai tỷ lệ.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Tình trạng khối chứa khi phẫu thuật

Tình trạng khối chứa	2005 (n=616)		2010 (n=1012)		P
	n	%	n	%	
Chưa vỡ	56	9,0	99	9,8	>0,05
Rỉ máu	431	70	710	70,2	>0,05
Vỡ	117	19	177	17,5	>0,05
Huyết tụ thành nang	12	2	26	2,5	>0,05

Nhận xét: CNTC thể rỉ máu chiếm tỉ lệ cao nhất. Không có sự khác biệt về tỉ lệ chưa vỡ và vỡ giữa 2 năm 2005 và 2010.

Bảng 2. Lượng máu trong ổ bụng khi phẫu thuật

Lượng máu (ml)	2005 (n=616)		2010 (n=1012)		P
	n	%	n	%	
Không có	56	9,1	99	9,9	>0,05
Có đến 300 ml	464	75,3	775	76,4	>0,05
Trên 300 đến 500 ml	65	10,6	82	8,1	>0,05
Trên 500 đến 1000 ml	28	4,5	47	4,7	>0,05
> 1000 ml	3	0,5	9	0,9	>0,05

Nhận xét: Trên 80% số bệnh nhân có lượng máu trong ổ bụng khi phẫu thuật dưới 300ml. Vẫn còn tỉ lệ nhỏ bệnh nhân đến rất muộn với lượng máu trong ổ bụng trên 1000ml (0,5% năm 2005 và 0,9% năm 2010).

Bảng 3. Truyền máu trong mổ

Truyền máu	2005		2010		P
	n	%	n	%	
Có	42	6,7	71	6,9	>0,05
Không	574	93,3	941	93,1	
Tổng	616	100	1012	100	

Nhận xét: Tỉ lệ truyền máu năm 2005 là 6,7% tương đương với năm 2010 là 6,9%.

Bảng 4. Tỉ lệ các loại phẫu thuật CNTC

Phương pháp	Năm 2005		Năm 2010		P
	n	%	n	%	
Nội khoa (1)	9	1,4	14	1,4	>0,05
Mổ nội soi (2)	466	74,6	869	84,6	<0,001
Mổ mở (3)	122	19,5	124	12,1	<0,001
(1) + (2)	5	0,8	7	0,7	>0,05
(2) + (3)	23	3,7	12	1,2	<0,01
Tổng	625		1026		

Nhận xét: Tỉ lệ mổ nội soi năm 2010 là 84,6% cao hơn hẳn năm 2005 là 74,6% có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$.

Số bệnh nhân mổ mở giảm đáng kể từ 19,5% năm 2005 xuống còn 12,1% năm 2010 với $P < 0,001$.

Bảng 5. Cách thức phẫu thuật

Cách thức phẫu thuật	2005 (n=616)		2010 (n=1012)		P
	n	%	n	%	
Bảo tồn VTC	31	5,0	86	8,5	<0,05
Cắt khối chứa	524	85,1	873	86,3	>0,05
Lấy khối huyết tụ	3	0,5	10	1,0	<0,05
Cắt TC bán phần	18	2,9	3	0,3	
Cắt TC hoàn toàn	0		2	0,2	
Cắt góc BT	18	2,9	21	2,1	>0,05
Cắt góc TC hình chêm	22	3,6	17	1,6	<0,001
Tổng	616	100	1012	100	<0,001

Nhận xét: Biện pháp cắt bỏ khối chứa chiếm tỉ lệ cao nhất (85,1% năm 2005 và 86,3% năm 2010).

- Tỉ lệ bảo tồn vòi tử cung qua nội soi năm 2010 là 8,5% cao hơn hẳn năm 2005 là 5,0% có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$.

- Tỉ lệ thành công của phương pháp điều trị nội khoa là 66% (23/35 bệnh nhân).

BÀN LUẬN

1. Tình trạng bệnh nhân khi phẫu thuật

Trong bảng 1 tỉ lệ các thể CNTC so sánh giữa 2 năm 2005 và 2010 khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Trong đó số trường hợp CNTC chưa vỡ chiếm tỉ lệ 9-9,8%. Thể rỉ máu nhiều nhất chiếm khoảng 70%, số CNTC vỡ là 17,5-19%. Điều đó cho thấy chưa có tiến bộ nhiều trong chẩn đoán sớm chưa ngoài tử cung giữa 2 năm. So sánh với BVPSTU năm 2005, tỉ lệ CNTC vỡ là 13,38% và CNTC thể chưa vỡ là 12,33% [5].

Lượng máu trong ổ bụng khi phẫu thuật của năm 2005 không khác biệt so với năm 2010 với $P > 0,05$, kết quả này phù hợp với tỉ lệ bệnh nhân được chẩn đoán sớm ở 2 năm khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Trong bảng 3.2. Lượng máu trong ổ bụng trên 500ml trong nghiên cứu là 5% năm 2005 và 5,6% năm 2010. So sánh với số bệnh nhân có lượng máu trong ổ bụng trên 500ml tại BVPSTU năm 2005 là 8,4% và tại BVPS Thanh Hóa năm 2006 là 7,99% thì tỉ lệ này của nghiên cứu này không cao hơn [6], [7].

Số bệnh nhân phải truyền máu giữa 2 năm không khác biệt với $P > 0,05$ (Bảng 3). Mặc dù vậy tỉ lệ phải truyền máu có cao hơn tỉ lệ bệnh nhân có lượng máu trong ổ bụng trên 500ml, có thể do một số bệnh nhân thể trạng yếu nên khi mất máu trên 300ml đến 500ml đã có biểu hiện thay đổi về huyết động, cũng có thể do việc đánh giá lượng máu mất trong ổ bụng chỉ có tính tương đối do hạn chế của đề tài là nghiên cứu hồi cứu nên chưa phản ánh hết tình trạng huyết động của bệnh nhân.

2. Các phương pháp điều trị CNTC

Tỉ lệ điều trị nội khoa tại BVPSHP không cao, chỉ chiếm hơn 2,1-2,2% (35/1651). Tỉ lệ điều trị nội khoa không cao vì tiêu chuẩn điều trị nội khoa theo phác đồ của BVPSHP vào thời điểm nghiên cứu phải là những bệnh nhân CNTC chưa vỡ (khối chứa trên siêu âm không quá 3cm, cùng độ sau không có dịch, nồng độ $\beta hCG \geq 100mIU/ml$ đến $\leq 10.000mIU/ml$ và bệnh nhân tự nguyện xin được điều trị nội khoa. Bệnh nhân được tiêm một liều Methotrexat là 50mg

m² da tiêm bắp. Bệnh nhân sẽ được tiêm liều thứ 2 nếu nồng độ β hCG sau tiêm trong tuần đầu vẫn giữ nguyên hay tăng. Chỉ định phẫu thuật khi có mạch nhanh, huyết áp dao động hay tụt, xuất hiện đau nhiều bên khối chứa, siêu âm có tìm thai tại khối chứa, cùng đồ sau có dịch, hay bệnh nhân từ chối tiếp tục điều trị vì bất cứ lý do gì. Trong số 35 bệnh nhân điều trị nội khoa, không có trường hợp nào tiêm liều thứ 2. Có 12 bệnh nhân điều trị nội khoa không thành công phải chuyển nội soi. Trong đó có 9 bệnh nhân siêu âm có dịch cùng đồ và 3 bệnh nhân xuất hiện đau vùng hạ vị. So sánh với các tác giả khác thì tỉ lệ thành công trong nghiên cứu này thấp hơn: Stolvall (1993): 96,7%, Moeller (2009): 74% [8]; Nguyễn Văn Học (2004): 83,5% [9]; Nguyễn Thị Kim Dung (2006): 87,2% [5].

Lý do làm tỉ lệ điều trị nội khoa không thành công trong nghiên cứu cao hơn các tác giả khác, có lẽ do tiêu chuẩn để chuyển mổ nội soi hơi sớm, trong 12 trường hợp này, không trường hợp nào có biến đổi về huyết động mà chủ yếu chỉ vì siêu âm có xuất hiện dịch cùng đồ hoặc bệnh nhân đau tăng lên. Theo nghiên cứu gần đây năm 2010 của tác giả Dilbaz, 58,3% số bệnh nhân mổ nội soi sau điều trị 1 liều Methotrexat có hiện tượng sảy qua loa vòi hoặc ứ máu vòi tử cung, số còn lại chủ yếu là vỡ vòi tử cung ở đoạn eo [10]. Theo tác giả ở những bệnh nhân điều trị nội chỉ nên chuyển mổ khi đau hoặc dịch cùng đồ trên siêu âm có kèm theo thay đổi về huyết động hoặc bệnh nhân khi siêu âm nghi ngờ chứa ở đoạn eo. Vì đây là nghiên cứu hồi cứu nên những thông tin về các triệu chứng và mức độ đau của bệnh nhân không đầy đủ gây ra những hạn chế trong phân tích và diễn giải các kết quả nghiên cứu. Chúng tôi cũng không thu thập được thông tin về tỉ lệ thông vòi tử cung và tỉ lệ có thai sau điều trị nội.

Điều trị nội soi chiếm tỉ lệ cao nhất ở cả 2 năm 2005 và 2010. Trong đó tỉ lệ mổ nội soi năm 2010 cao hơn so với 2005 (84,6% so với 74,6%) có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$. Tỉ lệ mổ mở năm 2010 cũng giảm đi có ý nghĩa thống kê so với 2005 (12,1% so với 19,5%) với $P < 0,001$. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Tuyết Mai tại BVPSHU, tỉ lệ bệnh nhân CNTC được phẫu thuật nội soi năm 2005 là 78,6% cũng tương đương với tỉ lệ này cùng thời điểm trong nghiên cứu của chúng tôi [7]. Phẫu thuật nội soi được áp dụng tại BVPSHP đầu tiên năm 2000 và đã phát triển không ngừng cho đến nay. Với tỉ lệ mổ nội soi ngày càng tăng cao, phẫu thuật nội soi đã tiến tới dần dần thay thế mổ mở với những ưu điểm như thời gian hồi phục nhanh, khả năng bảo tồn chức năng sinh sản tối ưu cho bệnh nhân, giảm nguy cơ nhiễm khuẩn...[11].

Tỉ lệ số trường hợp mổ nội soi sau đó chuyển mổ mở: 3,7% năm 2005 và 1,2% năm 2010. Đây là những trường hợp chỉ định nội soi nhưng lúc mổ là CNTC đoạn kẽ hoặc ổ bụng quá dính không phẫu thuật được phải chuyển sang mổ mở. Tuy nhiên với những tiến bộ trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh nhân trước mổ, tỉ lệ này đã giảm đi nhiều trong năm 2010 so với 2005.

Tỉ lệ bảo tồn VTC năm 2005 là 5,0% và 2010 là

8,5%. So với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Dung năm 2006 (14,1%) với đối tượng nghiên cứu tương tự của chúng tôi thì tỉ lệ mổ bảo tồn vòi tử cung tại BVPSHP thấp hơn [5]. Điều kiện để bảo tồn là những khối chứa nhỏ, chưa vỡ, sau bảo tồn vòi tử cung phải theo dõi rất sát sao hàm lượng beta hCG để không bỏ sót trường hợp khối chứa vẫn phát triển. Hơn nữa bảo tồn vòi tử cung có thể làm tăng nguy cơ CNTC lại ở bên vòi tử cung đã bảo tồn, vì thế các nhà lâm sàng chỉ cần nhắc bảo tồn khi bệnh nhân chưa có con hoặc còn quá trẻ. Có lẽ vì những lý do trên nên tỉ lệ bảo tồn vòi tử cung trong nghiên cứu này chưa cao. Trong nghiên cứu này tất cả trường hợp bảo tồn vòi tử cung được theo dõi chặt chẽ tình trạng lâm sàng và định lượng β hCG, không trường hợp nào phải phẫu thuật lại.

KẾT LUẬN

Tỉ lệ điều trị chữa ngoài tử cung bằng nội soi ổ bụng tăng lên trong năm 2010 so với năm 2005.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Moeller LK, "Success and spontaneous pregnancy rates following systemic methotrexate versus laparoscopic surgery for tubal pregnancies: A randomized trial". *Acta Obstetrica et Gynecologica*. 2009. 88: 1331-1337.
2. Nguyễn Minh Nguyệt, "Tình hình CNTC tại viện BVBMSS trong 5 năm 1985-1989" *Hội nghị tổng kết nghiên cứu khoa học và điều trị*. 1991:1-14
3. Trần Thị Minh Lý, "Nghiên cứu so sánh về chẩn đoán và điều trị chữa ngoài tử cung bằng nội soi ổ bụng tại bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2002 và năm 2007". *Luận văn chuyên khoa II, đại học Y Hà Nội*. 2008.
4. Hoàng Xuân Sơn, "Tìm hiểu về chữa ngoài tử cung phát hiện và xử trí muộn vào điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2004" *Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội*. 2004: 37-40
5. Nguyễn Thị Kim Dung, "Tình hình điều trị chữa ngoài tử cung chưa vỡ tại BVPSHU từ 01/7/2004 đến 30/6/2006". *Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội*. 2007.
6. Võ Mạnh Hùng, "Nghiên cứu chẩn đoán và xử trí chữa ngoài tử cung tại bệnh viện Phụ sản Thanh hoá trong 2 năm 2005 -2008". *Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa II, Đại học Y Thái Bình*. 2007.
7. Nguyễn Thị Tuyết Mai, "Tìm hiểu những tiến bộ trong chẩn đoán và xử trí chữa ngoài tử cung năm 2005 so với năm 2000 tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương". *Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội*. 2006.
8. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandí T, "Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy". *CMAJ*. 2005 Oct 11;173(8):905-12.
9. Nguyễn Văn Học, "Kết quả điều trị 103 trường hợp CNTC chưa vỡ bằng MTX tại Bệnh viện Phụ sản Hải phòng", *Nội san Sản phụ khoa, Số đặc biệt năm 2005*, 86 - 91.
10. Dilbaz S et al, "Is it necessary to operate on all woman with an acute abdomen following medical treatment of tubal ectopic pregnancy?" *Journal of Obstet and Gynaecol*; 201, 30 (5):496-500.
11. Đỗ Bình Trí, "Nghiên cứu điều trị chữa ngoài tử cung bằng phẫu thuật nội soi bảo tồn vòi tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương". *Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội*. 2008, 25 - 26.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ced.12723/pdf>.

2. Eliason MJ, Leachman SA, Feng B, Schwartz ME, Hansen CD (2012). A review of the clinical phenotype of 254 patients with genetically confirmed pachyonychia congenita. *J Am Acad Dermatol*. 67(4):680-686.

3. Goldberg I, Fruchter D, Meilick A, Schwartz ME, Sprecher E (2014). Best treatment practices for pachyonychia congenita. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 28(3):279-285.

4. González-Ramos J, Sendagorta-Cudós E, González-López G, Mayor-Ibarguren A, Feltes-Ochoa R, Herranz-Pinto P (2016). Efficacy of botulinum toxin in pachyonychia congenita type 1: report of two new cases. *Dermatol Ther*. 29(1):32-36.

5. McLean WHI, Hansen CD, Eliason MJ, Smith FJD (2011). The phenotypic and molecular genetic features of pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol*. 2011;131(5):1015-1017.

6. Pachyonychia Congenita Overview | The Dermatologist. <http://www.thematologist.com/content/pachyonychia-congenita-overview>.

7. Pachyonychia Congenita Project: A Partnership of Patient and Medical Professional. http://www.nursingcenter.com/journalarticle?Article_ID=1503688.

8. Shah S, Boen M, Kenner-Bell B, Schwartz M, Rademaker A, Paller AS (2013). Pachyonychia congenita in pediatric patients: Natural history, features, and impact. *JAMA Dermatol*. 150(2):146-153.

9. The molecular genetic analysis of the expanding pachyonychia congenita case collection. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4282083/>.

10. Wilson NJ, Leachman SA, Hansen CD, et al (2011). A large mutational study in pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol*. 2011;131(5):1018-1024.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA CHỨA NGOÀI TỬ CUNG Ở BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG TRONG NĂM 2005 VÀ NĂM 2010

VŨ VĂN TÂM¹, ĐỖ QUANG ANH²

¹Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng

²Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả các đặc điểm lâm sàng của chửa ngoài tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng năm 2005 và năm 2010. **Đối tượng:** Những bệnh nhân được chẩn đoán là CNTC điều trị nội khoa và những bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật vì CNTC có kết quả mô bệnh học là gai rau tại BVPSHP trong năm 2005 (n=625) và 2010 (n=1026). **Phương pháp:** mô tả hồi cứu. **Kết quả:** Chậm kinh chiếm tỉ lệ 80,1%. Ra máu âm đạo bất thường (rong huyết, ra máu trước, đùng hoặc muộn hơn so với ngày dự kiến) chiếm tỉ lệ 86,3%. Đau bụng chiếm tỉ lệ 94%. Tỷ lệ bệnh nhân có tình trạng choáng, sốc liên quan đến vỡ khối chửa năm 2010 tương đương so với năm 2005 (6,4% so với 7,2%, p > 0,05). Tỷ lệ các trường hợp có khối nề ở cạnh tử cung khi thăm âm đạo kết hợp nắn bụng là 69,2%. Dấu hiệu cùng đồ đau gặp ở 48,9% các trường hợp, tỷ lệ này thấp hơn so với các trường hợp có tình trạng nứt, vỡ khối chửa (89% năm 2005 và 87,7 % năm 2010, hay 86,9 % tính chung cho 2 năm). **Kết luận:** Tỷ lệ bệnh nhân đến viện muộn khi có tình trạng choáng, sốc, hay nứt vỡ khối chửa còn cao. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp bao gồm: đau bụng, chậm kinh, khối cạnh tử cung, cùng đồ đau. Dấu hiệu cùng đồ đầy đau chiếm tỷ lệ thấp hơn

hiều so với các trường hợp có tình trạng nứt, vỡ khối chửa được khẳng định trong mổ.

Từ khóa: chửa ngoài tử cung, nội soi ổ bụng, đặc điểm lâm sàng, ra máu âm đạo bất thường.

SUMMARY

THE CLINICAL FEATURES OF ECTOPIC PREGNANCY IN HAI PHONG WOMEN HOSPITAL IN 2005 AND 2010

Objective: To describe the clinical features of ectopic pregnant patients treated in Hai Phong Women Hospital in the two year 2005 and 2010. **Patients:** ectopic pregnant patients treated with Methotrexat or laparoscopic surgery whose diagnosis of ectopic pregnancy was post-operation reaffirmed with their histopathology results in the year 2005(n=625) and the year 2010(n=1026). **Method:** A retrospective descriptive study. **Results:** Missed menstruation rate was 80.1%. Rate of abnormal vaginal bleeding was 86.3%. Abdominal pain accounted for 94%. The rate of patients complicated with shock was similar in both years (6.4% vs 7.2%, p > 0.05). Rate of adnexal mass found in manual vaginal pelvic examination was 69.2%. Douglas' sac pain sign was found in 48.9%, and that was lower than the rate of rupture of ovarian tube observed in operation (89% in 2005 and 87.7% in 2010, or 86,9% of total number of patients in the both two years). **Conclusions:** The rate of patients with symptoms of ovarian rupture due to late admission to hospital was high in the both two years 2005 and 2010. Clinical symptoms included: low abdominal pain, missed menstruation, abnormal vaginal bleeding. The rate of

Chịu trách nhiệm: Vũ Văn Tâm

Email: drvuvantam@gmail.com

Ngày nhận: 21/3/2017

Ngày phản biện: 19/4/2017

Ngày duyệt bài: 10/5/2017

Ngày xuất bản: 05/6/2017

cases with Douglas's sac pain sign was considerable lower than the rate of cases with ovarian rupture condition found in operation.

Keywords: ectopic pregnancy, clinical feature, laparoscopic surgery, abnormal vaginal bleeding, missed menstruation.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chửa ngoài tử cung (CNTC) là một thách thức của chăm sóc sức khỏe sinh sản ở Việt Nam cũng như trên thế giới vì nó ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe, tính mạng cũng như khả năng sinh sản của người phụ nữ ở lứa tuổi sinh đẻ.

Tại Mỹ từ năm 1970 đến 1987, CNTC tăng 4 lần và tỉ lệ CNTC đã tăng từ 4,5 lên 15,4/1000 thai nghén [1]. Ở Việt Nam tỉ lệ CNTC là 0,3- 0,4% số mang thai vào năm 1991 [2] và tỉ lệ tử vong của CNTC chiếm 1,0- 1,5% số CNTC. Trong năm 2007 số CNTC tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương đến 1710 trường hợp [3].

Tuy vậy, CNTC đến muộn còn chiếm tỉ lệ cao do đó đe dọa tính mạng bệnh nhân ngay từ khi vào viện, gây khó khăn cho phẫu thuật cấp cứu, hồi sức và truyền máu [4].

Các triệu chứng lâm sàng của CNTC bao gồm: các triệu chứng cơ năng (chậm kinh, đau bụng, ra máu âm đạo), các dấu hiệu thực thể (khởi nề đau ở một bên phần phụ, cứng đồ sau đáy đau). Nhằm có cái nhìn tổng quát về các đặc điểm lâm sàng ghi nhận được ở các trường hợp CNTC được điều trị tại BVPSHP trong năm 2005 và năm 2010, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng của chửa ngoài tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng năm 2005 và năm 2010.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân được chẩn đoán là CNTC điều trị nội khoa và những bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật vì CNTC có kết quả mô bệnh học là gai rau tại BVPSHP trong năm 2005 và 2010.

1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được phẫu thuật nội soi, mổ mở có kết quả mô bệnh học là gai rau.

- Bệnh nhân được chẩn đoán là CNTC (bệnh nhân chậm kinh, β hCG < 5.000mIU/ml, siêu âm không có thai trong TC, kích thước khối chửa trên siêu âm < 3cm) và được điều trị nội khoa bằng MTX.

- Hồ sơ có đầy đủ các thông tin cần cho nghiên cứu.

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Hồ sơ không đủ thông tin liên quan đến nghiên cứu.

- Những hồ sơ được phẫu thuật vì CNTC nhưng kết quả mô bệnh học không có gai rau hoặc không có kết quả mô bệnh học trong hồ sơ lưu trữ.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả hồi cứu.

2.2. Cơ mẫu

Chúng tôi chọn cơ mẫu thuận tiện không xác suất bằng cách thu thập toàn bộ hồ sơ của bệnh nhân được chẩn đoán CNTC, thỏa mãn tiêu chuẩn lựa

chọn và tiêu chuẩn loại trừ. Có 625 bệnh nhân năm 2005 và 1026 bệnh nhân trong năm 2010 mãn tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu.

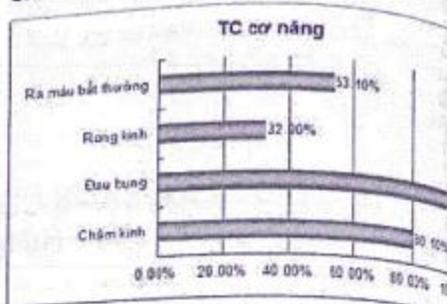
2.3. Xử lý và phân tích kết quả

Các số liệu thu thập được sẽ được xử lý bằng phương pháp toán thống kê y học bằng máy tính phần mềm SPSS 16.0.

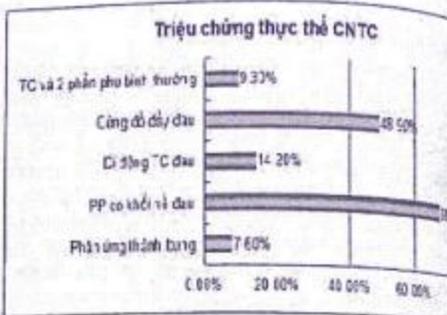
Phương pháp thống kê tính tỷ lệ phần trăm (%). Kiểm định χ^2 để xác định mức độ khác nhau nghĩa thống kê hay không khi so sánh hai tỷ lệ.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Biểu đồ 1. Triệu chứng cơ năng của bệnh CNTC năm 2005 và 2010



Biểu đồ 2. Triệu chứng thực thể CNTC



Bảng 1. Tình trạng người bệnh trước khi phẫu thuật

Toàn thân	Năm 2005		Năm 2010	
	n	%	n	%
Choáng: (M>100/p HA<90/60mmHg)	40	6,4	74	7,2
Không choáng	585	93,6	952	92,8

Bảng 2. Tình trạng khối chửa khi phẫu thuật

Tình trạng khối chửa	2005 (n=616)		2010 (n=1012)	
	n	%	n	%
Chưa vỡ	56	9,0	99	9,8
Rỉ máu	431	70	710	70,2
Vỡ	117	19	177	17,5
Huyết tụ thành nang	12	2	26	2,5

BÀN LUẬN

1. Triệu chứng cơ năng

- Theo kết quả của biểu đồ 1, triệu chứng

kinh có 1322 trường hợp, chiếm tỉ lệ 80,1%, cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Văn Hà là 74%, của Nguyễn Thị Kim Dung là 67% [5],[6]. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là tất cả các thể chửa ngoài tử cung bao gồm cả CNTC chẩn đoán muộn nên triệu chứng chậm kinh có thể cao hơn so với những nghiên cứu về CNTC chẩn đoán sớm như của tác giả Nguyễn Thị Kim Dung [6].

- Ra máu bất thường có 1426 trường hợp chiếm tỉ lệ 86,3%. Theo tác giả Vương Tiên Hòa, ra máu nhỏ giọt (trước, đúng ngày, hoặc chậm hơn so với ngày dự kiến hành kinh) là biểu hiện đầu tiên tổn thương tại VTC khi VTC bắt đầu bị tổn thương và rạn nứt nhưng máu chỉ ra ít một lâm đối máu dịch của âm đạo mà thường được mô tả là dịch âm đạo bầm hoặc ra máu màu nâu, màu đen. Đây là một triệu chứng cơ năng báo hiệu rất sớm của một thai nghén không bình thường. Khi khối thai lớn hơn và VTC bị rạn nứt thì máu ra nhiều hơn nhưng không giống máu kinh mà thường là đen hoặc thẫm màu hơn. Tác giả cũng nhận thấy những người ra máu trước và đúng ngày so với ngày kinh dự kiến bị CNTC cao gấp 10,45 lần so với những người chậm kinh đơn thuần với $P < 0,01$ [7].

- Đau bụng có 1552 trường hợp, chiếm tỉ lệ 94%. Đặc tính đau bụng trong chửa ngoài tử cung sớm là đau âm ỉ vùng hạ vị, lúc đầu thường mơ hồ hoặc chỉ hơi đau nhẹ hai hố chậu rồi đau khu trú về một bên, ở lúc này vị tử cung bị căng giãn, những nguyên bào nuôi bị phá hủy và làm tổn thương các mạc đoạn thân kinh trong lớp cơ của vòi tử cung chưa làm rạn nứt vòi tử cung nên chỉ khu trú ở vùng hạ vị. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Văn Hà và Vương Tiên Hoà [5],[7]. Tuy nhiên đây là các triệu chứng không đặc hiệu thường gặp trong phụ khoa. Xét nghiệm β HCG và siêu âm đầu dò âm đạo giúp chẩn đoán CNTC ở nhóm nghi ngờ này.

2. Triệu chứng thực thể

Tình trạng choáng, sốc

Biểu đồ 3.2 cho thấy tỉ lệ bệnh nhân CNTC vào viện muộn với dấu hiệu sốc do vỡ khối chửa (Mạch > 100 l/phút, HA < 90/60mmHg) năm 2010 tương đương so với năm 2005 (6,4% so với 7,2%, $p > 0,05$). Tỉ lệ số bệnh nhân choáng tương ứng với số bệnh nhân có các triệu chứng tại thành bụng như phản ứng thành bụng, gõ đục vùng thấp, bụng chướng phản ánh tình trạng có nhiều dịch- máu trong ổ bụng gặp trong thể CNTC vỡ ngập máu ổ bụng. Như vậy vẫn có một tỉ lệ bệnh nhân đến khám và chẩn đoán muộn CNTC. Con số này chưa được cải thiện khi so sánh năm 2010 với 2005 tại bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng.

Khối nề cạnh tử cung

Tỉ lệ các trường hợp có khối nề ở cạnh tử cung khi khám trong là 69,2%. Tỉ lệ sờ được khối nề tại phần phụ trong nghiên cứu này tương đương với các tác giả khác trong nước: theo Phan Viết Tâm năm 2002 là 61,5%, theo Nguyễn Thị Kim Dung năm 2006 là 67,7% [6], [8]. Theo nhận định của các tác giả nước ngoài thì tỉ lệ sờ được khối nề tại phần phụ khi

khám lâm sàng thường ở khoảng 20-50% [9].

Cùng đồ đau

Có 807 trường hợp (48,9%) có dấu hiệu cùng đồ đau. Đây là triệu chứng thường gặp ở những bệnh nhân có khối chửa đã vỡ hoặc rỉ máu, có dịch máu ở cùng đồ sau. Tuy nhiên số trường hợp rỉ máu hoặc vỡ khối chửa được khẳng định trong phẫu thuật chiếm 87,7%, cao hơn nhiều so với tỷ lệ bệnh nhân có dấu hiệu cùng đồ đau (Bảng 3.2). Như vậy có một số lượng lớn các bệnh nhân chửa ngoài tử cung khi khám không có triệu chứng này, ngay cả ở những trường hợp khối chửa đã rỉ máu hoặc vỡ. Điều này cho thấy khám lâm sàng không loại trừ được CNTC, cần phải kết hợp thêm siêu âm và định lượng Beta hCG huyết thanh.

KẾT LUẬN

Tỷ lệ bệnh nhân đến viện muộn khi có tình trạng choáng, sốc, hay nứt vỡ khối chửa còn cao. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp bao gồm: đau bụng, chậm kinh, khối cạnh tử cung, cùng đồ đau. Dấu hiệu cùng đồ đầy đau chiếm tỷ lệ thấp hơn nhiều so với các trường hợp có tình trạng nứt, vỡ khối chửa được khẳng định trong mổ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Moeller LK (2009). "Success and spontaneous pregnancy rates following systemic methotrexate versus laparoscopic surgery for tubal pregnancies: A randomized trial". *Acta Obstetrica et Gynecologica*; 88: 1331-1337. Ref Type: Generic
2. Nguyễn Minh Nguyệt. "Tình hình CNTC tại viện BVBMSS trong 5 năm 1985-1989" Hội nghị tổng kết nghiên cứu khoa học và điều trị. 1999.1-14
3. Trần Thị Minh Lý, "Nghiên cứu so sánh về chẩn đoán và điều trị chửa ngoài tử cung bằng nội soi ổ bụng tại bệnh viện Phụ Sản trung ương năm 2002 và năm 2007", Luận văn chuyên khoa II, đại học Y Hà Nội. 2008
4. Hoàng Xuân Sơn, "Tìm hiểu về chửa ngoài tử cung phát hiện và xử trí muộn vào điều trị tại Bệnh viện phụ sản trung ương năm 2004", Luận văn thạc sỹ y học, đại học Y Hà Nội. 2004. 37-40
5. Nguyễn Văn Hà, "Đánh giá giá trị chẩn đoán sớm và kết quả điều trị CNTC bằng phương pháp PTNS tại BV PSTU". Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội. 2004. 45- 47.
6. Nguyễn Thị Kim Dung. "Tình hình điều trị chửa ngoài tử cung chưa vỡ tại BVPSTU từ 01/7/2004 đến 30/6/2006", Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II, Đại Học Y Hà Nội. 2007
7. Vương Tiên Hòa, "Nghiên cứu một số yếu tố góp phần chẩn đoán sớm CNTC", Luận án tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội. 2002. 8 - 79.
8. Phan Viết Tâm, "Nghiên cứu tình hình CNTC tại Viện BVBMSS trong 2 năm 1999 - 2000", Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội. 2002. 25 - 26.
9. Bukovic D, Simic M, Kopjar M et al. "Early diagnosis and treatment of ectopic pregnancy". *Coll.Antropol.* 2000 Dec;24(2):391-5.

NGHIÊN CỨU VỀ CHẨN ĐOÁN CHỮA NGOÀI TỬ CUNG TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SÀN HẢI PHÒNG TRONG NĂM 2005 VÀ 2010

VŨ VĂN TÂM¹, ĐỖ QUANG ANH²

¹Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng

²Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả tình hình chẩn đoán chữa ngoài tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng năm 2005 và năm 2010. **Đối tượng:** Những bệnh nhân được chẩn đoán là CNTC điều trị nội khoa và những bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật vì CNTC có kết quả mô bệnh học là gai rau tại BVPSHP trong năm 2005 (n=625) và 2010 (n=1026). **Phương pháp:** mô tả hồi cứu. **Kết quả:** 1. Tỷ lệ CNTC: năm 2005 trên tổng số thai phụ toàn viện là 3,32% và năm 2010 là 4,13%. 2. Chẩn đoán CNTC: Số bệnh nhân CNTC được siêu âm khi vào viện năm 2005 là 83,7% và năm 2010 là 96,6%. Số bệnh nhân được làm XN β hCG chưa cao: năm 2005 là 29,1% và năm 2010 là 40% ($P < 0,001$). Có 1,4% số trường hợp có hàm lượng β hCG < 100mIU/ml. Có 4,6% số trường hợp CNTC có diễn biến hàm lượng β hCG giống như thai trong tử cung. Thăm dò có tính chất quyết định phẫu thuật là chọc dò cùng đồ sau: số bệnh nhân chọc dò cùng đồ sau năm 2005 là 77%, năm 2010 là 71,8%. **Kết luận:** Tỷ lệ sử dụng các phương pháp cận lâm sàng (siêu âm đường âm đạo, định lượng β hCG huyết thanh) để chẩn đoán sớm chữa ngoài tử cung còn chưa cao. Số trường hợp có β hCG tăng hay giảm bất thường chiếm tới 95,4%. Quyết định phẫu thuật chủ yếu dựa vào kết quả của chọc dò cùng đồ sau kháng định có máu trong ổ bụng.

Từ khóa: chữa ngoài tử cung, điều trị nội khoa, nội soi ổ bụng, siêu âm đường âm đạo, nồng độ β hCG.

Chịu trách nhiệm: Vũ Văn Tâm

Email: drvuvantam@gmail.com

Ngày nhận: 22/3/2017

Ngày phân biệt: 14/4/2017

Ngày duyệt bài: 10/5/2017

Ngày xuất bản: 05/6/2017

SUMMARY

THE SITUATION OF DIAGNOSIS OF ECTOPIC PREGNANCY IN HAI PHONG WOMEN HOSPITAL IN THE TWO YEARS 2005 AND 2010

Objective: To describe the situation of diagnosis of ectopic pregnancy in Hai Phong Women Hospital in the two year 2005 and 2010. **Patients:** ectopic pregnant patients treated with Methotrexat or laparoscopic surgery whose diagnosis of ectopic pregnancy was post-operation reaffirmed with their histopathology results in year 2005 (n=625) and year 2010 (n=1026). **Method:** A retrospective descriptive study. **Results:** The rate of ectopic pregnancy was 3.32% in 2005 and was 4.13% in 2010. The rate of patients who underwent vaginal ultrasound examination 2005 was 83.7% and 96.6% in 2005 and 2010 respectively. Number of cases who had admission serum β hCG test accounted for 29.1% and 40% in 2005 and 2010 ($P < 0.001$). Number of patients with serum β hCG level < 100mIU/ml accounted for 1.4%. There was 4.6% of the ectopic pregnancies whose serum β hCG levels increased after 48 hours likethat of normal intrauterine pregnancies. The rate of patients who underwent the Douglas' sac puncturing procedure was high in the both two year (77% and 71.8% in 2005 and 2010 respectively). **Conclusions:** The rate of patients who were early diagnosed by using ultrasonography and serum β hCG test was low in the two groups. Operation decision was made mostly depending on the findings of the Douglas' sac puncturing procedure.

Keywords: ectopic pregnancy, methotrexat, laparoscopic surgery, vaginal ultrasonography, β hCG.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chửa ngoài tử cung (CNTC) là một thách thức của chăm sóc sức khỏe sinh sản ở Việt Nam cũng như trên thế giới vì nó ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe, tính mạng cũng như khả năng sinh sản của

người phụ nữ ở lứa tuổi sinh đẻ.
 Tại Mỹ từ năm 1970 đến 1987, CNTC tăng 4 lần và tỉ lệ CNTC đã tăng từ 4,5 lên 15,4/ 1000 thai nghén [1]. Ở Việt Nam tỉ lệ CNTC là 0,3- 0,4% số mang thai vào năm 1991 [2] và tỉ lệ tử vong của CNTC chiếm 1,0- 1,5% số CNTC. Trong năm 2007 số CNTC tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương đến 1710 trường hợp [3].

Với việc áp dụng các phương tiện hiện đại trong chẩn đoán như siêu âm đầu dò âm đạo, định lượng β hCG, đặc biệt là nội soi chẩn đoán, CNTC ngày càng được chẩn đoán sớm, giúp cho các thầy thuốc lâm sàng phát hiện và xử trí ngay từ giai đoạn chưa vỡ.

Tuy vậy, CNTC đến muộn còn chiếm tỉ lệ cao do đó đe dọa tính mạng bệnh nhân ngay từ khi vào viện, gây khó khăn cho phẫu thuật cấp cứu, hồi sức và truyền máu [4].

Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng (BVPSHP) là bệnh viện tuyến 4 chuyên tiếp nhận các trường hợp CNTC của thành phố cũng như các tỉnh lân cận. Từ năm 2000 đến năm 2010 bệnh viện đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán bệnh lý này. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: **Nghiên cứu về chẩn đoán chữa ngoài tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng năm 2005 và năm 2010.**

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân được chẩn đoán là CNTC điều trị nội khoa và những bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật vì CNTC có kết quả mô bệnh học là gai rau tại BVPSHP trong năm 2005 và 2010.

1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được phẫu thuật nội soi, mổ mở có kết quả mô bệnh học là gai rau.

- Bệnh nhân được chẩn đoán là CNTC (bệnh nhân chậm kinh, β hCG < 5.000mIU/ml, siêu âm không có thai trong TC, kích thước khối chứa trên siêu âm < 3cm) và được điều trị nội khoa bằng MTX.

- Hồ sơ có đầy đủ các thông tin cần cho nghiên cứu.

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Hồ sơ không đủ thông tin liên quan đến nghiên cứu.

- Những hồ sơ được phẫu thuật vì CNTC nhưng kết quả mô bệnh học không có gai rau hoặc không có kết quả mô bệnh học trong hồ sơ lưu trữ.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả hồi cứu

2.2. Cơ mẫu

Chúng tôi chọn cơ mẫu thuận tiện không xác suất bằng cách thu thập toàn bộ hồ sơ của bệnh nhân được chẩn đoán CNTC, thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ. Có 625 bệnh nhân CNTC trong năm 2005 và 1026 bệnh nhân trong năm 2010 thỏa mãn tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu.

2.3. Xử lý và phân tích kết quả

Các số liệu thu thập được sẽ được xử lý theo phương pháp toán thống kê y học bằng máy tính với

phần mềm SPSS 16.0.

Phương pháp thống kê tính tỷ lệ phần trăm (%), Kiểm định χ^2 để xác định mức độ khác nhau có nghĩa thống kê hay không khi so sánh hai tỷ lệ.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Tỉ lệ CNTC tại BVPSHP trong 2 năm 2005 và 2010

Bảng 1. Tỉ lệ chữa ngoài tử cung trên tổng số thai phụ nhập viện.

Năm	Tổng số thai phụ	CNTC	Tỉ lệ %
2005	18788*	625	3,32
2010	24822*	1026	4,13

2. Các thăm dò cận lâm sàng sử dụng để chẩn đoán chữa ngoài tử cung

Bảng 2. Kết quả siêu âm các trường hợp CNTC

Hình ảnh siêu âm	2005 (n=523)		2010 (n=991)		P
	n	%	n	%	
TC và 2 phần phụ bình thường	9	1,7	6	0,6	<0,001
Có khối cạnh tử cung	489	93,5	910	91,8	>0,05
Khối chứa có tim thai ngoài TC	25	4,8	70	7,1	>0,05
Dịch cùng độ	373	71,3	805	81,2	<0,001

Bảng 3. Số lần làm β hCG trước điều trị

Số lần làm β hCG	2005		2010		P
	n	%	n	%	
Không làm	443	70,9	616	60	<0,001
1 lần	149	23,8	292	28,5	>0,05
2 lần	10	1,6	89	8,7	<0,001
≥ 3 lần	23	3,7	29	2,8	>0,05
Tổng	625	100	1026	100	

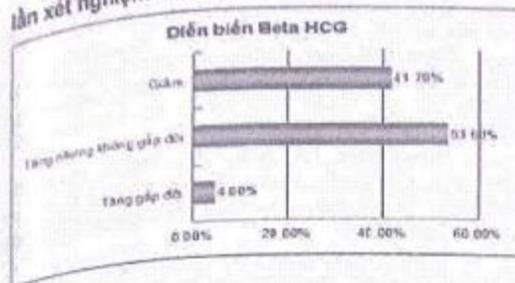
Bảng 4. Phân bố hàm lượng β hCG lần 1

Hàm lượng β hCG lần 1 (mIU/ml)	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %	Tỉ lệ cộng dồn
≤ 100	8	1,4	1,4
> 100 - 300	73	12,3	13,7
> 300 - 500	79	13,3	27
> 500 - 700	26	4,4	31,4
> 700 - 1500	115	19,4	50,8
> 1500 - 3000	125	21,1	72
> 3000	166	28	100
Tổng	592	100	

Bảng 5. Các thăm dò trước điều trị

Các thăm dò trước phẫu thuật	Năm 2005 (n= 625)		Năm 2010 (n= 1026)		P
	N	%	n	%	
Chọc dò cùng độ	464	74,3	678	66	< 0,001
Kết quả (+)	17	2,7	59	5,8	< 0,05
Kết quả (-)	144	23	289	28,2	< 0,05
Không chọc dò cùng độ sau	3	0,5	14	1,4	> 0,05
Nội soi chẩn đoán					

Biểu đồ 1. Sự thay đổi hàm lượng β hCG giữa lần xét nghiệm 1 và 2



BÀN LUẬN

1. Tỷ lệ CNTC

Khi so sánh tỷ lệ CNTC trên tổng số thai phụ vào điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng trong 2 năm 2005 và 2010 ta thấy tăng lên có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$. Tỷ lệ này cũng không nằm ngoài quy luật ngày càng gia tăng tỷ lệ CNTC trong nước cũng như thế giới.

Bảng 1. So sánh tỷ lệ CNTC trên tổng số thai phụ nhập viện với một số tác giả trong nước

Thời điểm	Tác giả	Địa điểm	Tỷ lệ CNTC/tổng số thai phụ
1992-1994	Vương Tiến Hòa [5]	BVPSTU	1,57% (1/63)
1999-2000	Phan Viết Tâm [6]	BVPSTU	2,26% (1/44)
2005	Vũ Văn Tâm, Phạm Yến Vân	BVPSHP	3,32 (1/30)
2010	Vũ Văn Tâm, Phạm Yến Vân	BVPSHP	4,13 (1/24)

Tỷ lệ này tuy chưa phản ánh tỷ lệ thực của CNTC trong quần thể phụ nữ có thai tại Hải Phòng nhưng phần nào cho thấy xu hướng gia tăng của CNTC qua các năm.

Theo các nhà nghiên cứu, tỷ lệ CNTC tăng lên qua các năm là do gia tăng các bệnh lây truyền qua đường tình dục, đặc biệt là bệnh do Chlamydia trachomatis. Ngoài ra, những nguyên nhân khác như các biện pháp hỗ trợ sinh sản, sự sử dụng dụng cụ tử cung, phẫu thuật nội soi bảo tồn vòi tử cung trong lần CNTC trước cũng là những nguyên nhân làm tăng tỷ lệ CNTC [7].

2. Phương pháp chẩn đoán CNTC

Siêu âm đường âm đạo

Các trường hợp vào viện nếu không ở trong tình trạng cấp cứu vì CNTC vỡ ngạt máu ổ bụng đều được làm âm đầu dò âm đạo. Hình ảnh siêu âm nhìn thấy túi thai bên ngoài buồng tử cung có tim thai chiếm tỷ lệ nhỏ, 4,8% năm 2005 và 7,1% năm 2010. Có 93,5% trường hợp năm 2005 và 91,8% số trường hợp năm 2010 siêu âm đầu dò âm đạo thấy khối cạnh tử cung (bảng 2). Không có một tiêu chuẩn tuyệt đối hình ảnh CNTC trên siêu âm, hay nói đúng hơn là hình ảnh siêu âm CNTC được biểu hiện bởi đa hình thái, đôi khi có thể bị nhầm lẫn với một nang hoàng thể có vỏ bị dày [8].

Số bệnh nhân siêu âm có dịch cùng độ chiếm 71,3% năm 2005 và 81,2% năm 2010. Kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Tuyết Mai là 78,3% năm 2005 [9]. Tuy nhiên, nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài cho thấy tỷ lệ có dịch cùng độ trên siêu âm chỉ chiếm 25-35% [10]. Có lẽ do ở các nước tiên tiến người phụ nữ trong lứa tuổi sinh đẻ đến cơ sở y tế khám sớm hơn khi chưa có dấu hiệu muộn của bệnh nên tỷ lệ có dịch ổ bụng khi siêu âm thường thấp hơn.

Định lượng β hCG trong huyết thanh

Trong nghiên cứu, số bệnh nhân được làm xét nghiệm β hCG năm 2010 là 40%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với năm 2005 (29,1%). Trong đó số bệnh nhân được làm β hCG 2 lần năm 2010 cao hơn hẳn

(8,7% so với 1,6%) (bảng 3). Như vậy số bệnh nhân được xét nghiệm β hCG và theo dõi diễn biến của nồng độ β hCG tại BVPSHP để chẩn đoán sớm CNTC đã tăng lên trong những năm gần đây nhưng vẫn còn chiếm tỷ lệ thấp.

Số bệnh nhân CNTC có hàm lượng β hCG dưới 700mUI/ml chiếm 31,4%, số bệnh nhân có hàm lượng β hCG dưới 1500mUI/ml chiếm 50,8% (bảng 4). Tác giả Vương Tiến Hòa (2002) đề xuất ngưỡng chẩn đoán CNTC của β hCG là 700mUI/ml mà siêu âm đầu dò âm đạo chưa thấy túi thai trong tử cung với độ nhạy 53% và độ đặc hiệu 75% [11]. Một số tác giả nước ngoài đề xuất nên nghĩ tới CNTC nếu ngưỡng β hCG trên 1500 mUI/ml nếu siêu âm đường âm đạo chưa thấy túi thai trong tử cung [12]. Các tác giả đều thống nhất là giá trị tuyệt đối của hàm lượng β hCG không có giá trị nhiều trong chẩn đoán CNTC và không có mối tương quan với kích thước của khối thai vì nồng độ của β hCG phụ thuộc vào vị trí làm tổ của phôi và khả năng nuôi dưỡng rau của từng người bệnh. Cartwright cũng đã gặp trường hợp CNTC bị vỡ mà nồng độ β hCG chỉ có 10 mUI/ml [13]. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, số CNTC có hàm lượng β hCG dưới 100mUI/ml cũng chiếm tới 1,4% (bảng 4).

Sự thay đổi nồng độ β hCG theo thời gian đã được sử dụng để chẩn đoán CNTC. Hầu hết các nhà thực hành lâm sàng chấp nhận mức tăng tối thiểu của nồng độ β hCG trong thai bình thường là từ 50-66% trong vòng 48h [14],[15]. Nồng độ β hCG giảm nhiều trong vòng 2 ngày, từ 21-35% trở lên, thường là dấu hiệu của sảy thai hoặc CNTC thể thoái triển [16]. Trong CNTC, nồng độ β hCG có thể lên hoặc xuống không theo một dấu hiệu đặc trưng nào. Mặc dù vậy, 71% số trường hợp có nồng độ β hCG tăng chậm hơn so với thai trong tử cung hoặc giảm chậm hơn so với sảy thai [16]. Trong nghiên cứu có 151 trường hợp có đủ điều kiện để phân tích diễn biến của hàm lượng β hCG. Số bệnh nhân có hàm lượng β hCG tăng nhưng không gấp đôi chiếm 53,6% và số bệnh nhân có hàm lượng β hCG giảm chiếm tỷ lệ 41,7%. Như vậy tổng số trường hợp β hCG tăng hay

giảm bất thường chiếm tới 95,4%. Trong nghiên cứu có 7 trường hợp (4,6%) vẫn có hàm lượng β hCG tăng gấp đôi sau 48h (biểu đồ 1). Tác giả Kadar, Gaistyal cũng nhận thấy khoảng 15% số trường hợp CNTC có nồng độ β hCG huyết thanh biểu hiện giống như thai phát triển bình thường trong tử cung [14].

Các thăm dò trước điều trị

Tỉ lệ bệnh nhân được chọc dò cùng đồ sau năm 2005 thấp hơn năm 2010 (71,8% so với 77%). Tỉ lệ mổ nội soi chẩn đoán CNTC năm 2005 là 0,5% thấp hơn năm 2010 là 1,4% (bảng 5). So sánh với nghiên cứu của Nguyễn Thị Tuyết Mai tại BVPSTU năm 2005 tỉ lệ không chọc dò cùng đồ sau là 43,75% cao hơn so với nghiên cứu này và tỉ lệ nội soi chẩn đoán cũng cao hơn chiếm 13,99% [9]. Điều đó cho thấy chẩn đoán chắc chắn để quyết định phẫu thuật CNTC tại BVPSTU trong năm 2005 và 2010 chủ yếu vẫn dựa vào chọc dò cùng đồ sau ra máu không đông.

Ngày nay với các phương tiện thăm dò hiện đại như siêu âm, định lượng β hCG, nội soi chẩn đoán... phương pháp chọc dò cùng đồ sau ngày càng giảm đi, thậm chí còn không được sử dụng nữa [17].

KẾT LUẬN

Tỷ lệ sử dụng các phương pháp cận lâm sàng (siêu âm đường âm đạo, định lượng β hCG huyết thanh) để chẩn đoán sớm chửa ngoài tử cung còn chưa cao trong cả hai năm. Số trường hợp có β hCG tăng hay giảm bất thường chiếm tới 95,4%. Quyết định phẫu thuật chủ yếu dựa vào kết quả của chọc dò cùng đồ sau khẳng định có máu trong ổ bụng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Moeller LK, "Success and spontaneous pregnancy rates following systemic methotrexate versus laparoscopic surgery for tubal pregnancies: A randomized trial". *Acta Obstetrica et Gynecologica*. 2009, 88:1331-1337.
2. Nguyễn Minh Nguyệt, "Tình hình CNTC tại viện BVBMSTSS trong 5 năm 1985-1989" *Hội nghị tổng kết nghiên cứu khoa học và điều trị*. 1991:1-14
3. Trần Thị Minh Lý, "Nghiên cứu so sánh về chẩn đoán và điều trị chửa ngoài tử cung bằng nội soi ổ bụng tại bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2002 và năm 2007". *Luận văn chuyên khoa II, Đại học Y Hà Nội*. 2008.
4. Hoàng Xuân Sơn, "Tìm hiểu về chửa ngoài tử cung phát hiện và xử trí muộn vào điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2004" *Luận văn thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà*

Nội. 2004: 37-40

5. Vương Tiên Hòa, "Nghiên cứu mối quan hệ giữa chửa ngoài tử cung ở phụ nữ có tiền sử nạo hút thai". *Nội san sản phụ khoa, số 1- 1996*: 62- 67

6. Phan Việt Tâm, Nghiên cứu tình hình CNTC tại Viện BVBMSTSS trong 2 năm 1999 - 2000. *Luận văn thạc sĩ nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội*. 2002: 25 - 26.

7. Marchbanks PA AJP. "Risk factors for ectopic pregnancy. A population-based study Risk factors for ectopic pregnancy". *A population-based study*. In: *Reproductive Health*. CIDCA, editor. 1988.

8. Atri M, Leduc C, Gillett P et al, Rol of endorectal sonography in the diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Radiographic*. 1996, 16(4): 755-74.

9. Nguyễn Thị Tuyết Mai, "Tìm hiểu những tiến bộ trong chẩn đoán và xử trí chửa ngoài tử cung năm 2000". *Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội*. 2006.

10. Elito JJ, Camano L, "Unruptured tubal pregnancy: different treatments for early and late diagnosis". *Paulo Med.J*. 2006, 124(6):321-4.

11. Vương Tiên Hòa, "Nghiên cứu một số yếu tố góp phần chẩn đoán sớm CNTC". *Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội*. 2002: 8 - 79.

12. Borrelli PT et al, "Human chorionic gonadotropin isoforms in the diagnosis of ectopic pregnancy". *Chem*;2003, 49:2045-9.

13. Cartwright PS, Moore RA, Dao AH et al, "Serum beta-human chorionic gonadotropin levels relate poorly with the size of a tubal pregnancy". *Fertil Steril*;1987, 48(4):679-80.

14. Kadar N, "Serial beta-hCG measurements in the early detection of ectopic pregnancy". *Obstet Gynecol* 1990, 76(3 Pt 1):475-7.

15. Barnhart KT SM2 "Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined". *Obstet Gynecol*;2012, 104:50-55.

16. Home AW et al, "Normally rising hCG does not predict live birth in women presenting with pain and bleeding in early pregnancy". *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156:120-121.

17. Pernoll Martin, "Early pregnancy risks", *Current Obstetric and gynecology, Diagnosis and treatment*. Dechener J.B. Lippincott company, Philadelphia, 314- 315; 1994.

10. Martin M.Mortazavi (2015) "Planum sphenoidale and tuberculum sellar meningiomas: Operative nuances of a modern surgical technique with outcome and proposal of a new classification system".
11. Liu Yi, Silky Chotai (2015) "Characteristics of midline suprasellar meningiomas based on their origin and growth pattern" Clinical neurology and neurosurgery 125 page 173-181
12. Ratchaneewan Kwancharen, et al (2013) "Clinical features of sella and suprasellar meningiomas" Springer - Pituitary.
13. Seungjoo Lee, et al (2016) "Anatomical origin of tuberculum sellar meningioma: off midline location and its clinical implications" World neurosurgery

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA CHỮA TRỨNG TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG

Vũ Văn Tâm¹, Đỗ Quang Anh²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của chữa trứng tại BVPSHP.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca bệnh. Có 244 trường hợp chữa trứng chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng trong thời gian từ 1/1/2011 đến 31/12/2014 được đưa vào nghiên cứu.

Kết quả: Đặc điểm lâm sàng: Tuổi thai trung bình là $7,92 \pm 3,17$ tuần, tuổi thai ≤ 10 tuần chiếm 77,5%. Tỷ lệ ra máu âm đạo là 49,6%, trong đó số trường hợp có thời gian từ khi ra máu đến khi điều trị < 1 tuần chiếm 62,8%. Đặc điểm cận lâm sàng: Siêu âm chẩn đoán đúng chữa trứng với tỷ lệ 98,8%. Số bệnh nhân có nồng độ β hCG từ 100.000-500.000 chiếm tỷ lệ 52,7%.

Kết luận: Với sự phát triển rộng rãi của siêu âm có độ phân giải cao, các trường hợp chữa trứng thường được chẩn đoán sớm ở quý 1 của

thai kỳ trước khi bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng điển hình của bệnh.

Từ khóa: Chữa trứng, chữa trứng toàn phần, chữa trứng bán phần, nồng độ β hCG.

SUMMARY

CLINICAL AND SUB-CLINICAL FEATURES OF MOLAR PREGNANCY IN HAI PHONG HOSPITAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Objective: To describe clinical features and sub-clinical features of molar pregnancy in Hai Phong Hospital of Obstetrics and Gynecology.

Methods: A prospective descriptive study of 244 cases with molar pregnancy treated in Haiphong Hospital of Obstetrics and Gynecology from 1/1/2011 to 31/12/2014.

Results: *Clinical features:* Mean gestational age was 7.92 ± 3.17 weeks, cases with gestational age ≤ 10 weeks accounted for 77.5%. Rate of vaginal bleeding was 49.6%; among these patients presented with vaginal bleeding, cases with bleeding time < 1 week accounted for 62.8%. *Sub-clinical features:* 98.8% was diagnosed correctly by ultrasound. Rate of patients with β hCG level from 100,000 to 500,000 mIU/ml was 52.7%.

¹Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng

²Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Quang Anh

Email: dqanh@hpmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 15.9.2017

Ngày phản biện khoa học: 9.10.2017

Ngày duyệt bài: 15.10.2017

Conclusion: Most of molar pregnant patients were diagnosed in the first trimester before the onset of the typical signs and symptoms due to the advent of high-resolution ultrasonography.

Keywords: Molar pregnancy, complete mole, partial mole, β -hCG level.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nguyên bào nuôi liên quan đến thai nghén là một dạng bệnh lý đặc biệt với tập hợp nhiều dạng tổn thương, từ dạng lành tính như chửa trứng (CT) đến dạng có xu hướng ác tính như chửa trứng xâm lấn, u nguyên bào nuôi vị trí rau bám và dạng ác tính thực sự là ung thư nguyên bào nuôi. Bệnh nguyên bào nuôi ảnh hưởng rất lớn đến phụ nữ ở tuổi sinh sản, ở thời điểm mà họ đang có ảnh hưởng nhất đến gia đình và xã hội.

Ở các nước Đông Nam Á có tỉ lệ bệnh cao dao động từ 1/500 đến 1/120. Tại Việt Nam, một số nghiên cứu cho thấy tỉ lệ này là 1/456 (tương đương 2,1/1000 thai nghén)[1].

Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng là bệnh viện chịu trách nhiệm điều trị các bệnh lý khó trong chuyên khoa Phụ sản, trong đó có chửa trứng. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào về chửa trứng tại cơ sở này. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: "Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của chửa trứng tại BVPSHP"

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Các bệnh nhân chửa trứng được nạo hút thai trứng hay mổ cắt tử cung vì chửa trứng tại bệnh viện Phụ sản Hải Phòng từ 1/1/2011 đến 31/12/2014.

Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu:

- Tất cả các bệnh nhân chửa trứng đã nạo hút thai trứng hay mổ cắt tử cung do chửa trứng tại BVPSHP trong các năm 2011-2014.
- Kết quả chẩn đoán giải phẫu bệnh là CTTP, CTBP và một số trường hợp có kèm theo là CTXL, UTNBN, UNBNVRB.

- Hồ sơ bệnh án có đầy đủ các thông tin cần thu thập dựa theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Các bệnh nhân được chẩn đoán là chửa trứng nhưng sau nạo hay sau mổ cắt tử cung có kết quả giải phẫu bệnh không phải là CTTP hay CTBP.

- Các bệnh nhân chửa trứng không được theo dõi và điều trị tại BVPSHP trong thời gian quy định.

- Hồ sơ bệnh án không đủ các thông tin

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca bệnh

Chọn mẫu nghiên cứu: Chúng tôi dùng phương pháp lấy mẫu thuận tiện, chọn tất cả các trường hợp được chẩn đoán chửa trứng thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ. Có 244 trường hợp chửa trứng được điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng trong thời gian từ 1/1/2011 đến 31/12/2014 được đưa vào nghiên cứu.

Các biến số của nghiên cứu

➤ Đặc điểm lâm sàng:

- Các triệu chứng có thai: nôn, nghén nhiều..
- Tình hình thai kì : tuổi thai, thời gian ra máu âm đạo trước khi loại bỏ thai trứng
- Kích thước tử cung: to hơn, tương đương hay nhỏ hơn so với tuổi thai.
- Triệu chứng khác : tăng huyết áp, phù, cường giáp.

➤ Đặc điểm cận lâm sàng:

- Kết quả siêu âm trước khi loại bỏ thai trứng: Hình ảnh CTTP, CTBP, nang hoàng tuyến, chẩn đoán khác (thai lưu, u xơ tử cung..).
- Nồng độ β hCG trước bỏ thai trứng: (mIU/mL)
 - <100.000 100.000-500.000
 - 100.000-500.000; 1.500.000-2000.000
 - 500.000-1000.000 > 2.000.000

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Tuổi thai khi bệnh nhân vào viện điều trị

Tuổi thai (tuần)	Loại CT				Tổng	
	CTTP (n=127)		CTBP (n=117)			
	N	%	N	%	n	%
≤ 10	72	66,7	100	87,7	173	77,5
11-15	31	28,7	11	9,6	42	18,9
> 15	5	4,6	3	2,6	8	3,6
Tổng	108	48,6	114	51,4	222	100
P	P=0,001					

Nhận xét:

- Có 22 trường hợp không nhớ ngày KCC nên không tính được tuổi thai lúc vào viện. Các trường hợp này không được tính đến.

- Đa số các bệnh nhân có tuổi thai lúc nhập viện ≤ 10 tuần, chiếm 77,5 %.

Bảng 3.2. Tuổi thai trung bình

Tuổi thai trung bình (tuần)	Loại chữa trứng		Tổng số (N=244)
	CTTP (N=127)	CTBP (N=117)	
(X± SD)	8,66 ± 3,47 Min=4,max=20	7,22 ± 2,68 Min=4,max=16	7,92 ± 3,17 Min=4,max=20
P	P=0,001		

Nhận xét:

- Tuổi thai trung bình của các bệnh nhân CT là 7,92 ± 3,17 tuần.

- Tuổi thai trung bình ở nhóm CTTP là 8,66 ± 3,47, cao hơn so với ở nhóm CTBP là 7,22 ± 2,68 tuần (p < 0,05). Tuổi thai lớn nhất là 20 tuần, nhỏ nhất là 4 tuần.

Bảng 3.3. Tính chất ra máu âm đạo trước khi loại bỏ thai trứng

Ra máu âm đạo		Loại chữa trứng				Tổng (N=244)	
		CTTP (N=127)		CTBP (N=117)			
		n	%	n	%	n	%
Ra máu	Có	74	58,3	47	40,2	121	49,6
	Không	53	41,7	70	59,8	123	50,4
P=0,005							
Thời gian ra máu đến khi điều trị	< 1 tuần	41	55,4	35	74,4	76	62,8
	1-2 tuần	9	12,2	6	12,8	15	12,4
	> 2 tuần	24	32,4	6	12,8	30	24,8
P=0,046							

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân ra máu âm đạo chiếm 49,6 % số trường hợp.

- Tỷ lệ ra máu âm đạo ở nhóm CTTP (58,3%) cao hơn so với nhóm CTBP (40,2%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).
- Thời gian ra máu âm đạo < 1 tuần chiếm tỷ lệ cao nhất (62,8%).

3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.4. Chẩn đoán siêu âm trước khi loại bỏ thai trứng

Chẩn đoán	Loại chữa trứng		Tổng n (%)
	CTTP n (%)	CTBP n (%)	
Thai trứng	124 (98,4)	115 (99,1)	239 (98,8)
Thai lưu	1 (0,8)	1 (0,9)	2 (0,8)
U xơ tử cung	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Tổng	126 (52,1)	116 (47,9)	242 (100)

Nhận xét: Qua siêu âm có 98,8% số trường hợp được phát hiện là thai trứng, có 2 trường hợp được chẩn đoán là thai lưu chiếm 0,8%, 1 trường hợp chẩn đoán u xơ tử cung chiếm 0,4%.

Bảng 3.5. Nồng độ β hCG trước khi bỏ thai trứng

β hCG (mIU/ml)	Loại chữa trứng				Tổng	
	CTTP		CTBP		n	%
	N	%	n	%		
< 100.000	23	18,4	52	44,8	75	31,1
100.000 - 500.000	71	56,8	56	48,3	127	52,7
500.000 - 1000.000	22	17,6	5	4,3	27	11,2
1.000.000 - 1.500.000	8	6,4	2	1,7	10	4,1
1.500.000 - 2.000.000	1	0,8	1	0,9	2	0,8
Tổng	125	100	116	100	241	100

Nhận xét: Trên 241 bệnh nhân CT có xét nghiệm β hCG trước khi loại bỏ thai trứng:

- Số trường hợp có β hCG từ 100.000-500.000 mIU/ml chiếm tỷ lệ cao nhất 52,7%.
- Các trường hợp có nồng độ β hCG < 100.000mIU/ml chiếm 18,4% ở nhóm CTTP và 44,8% ở nhóm CTBP. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

4.1.1. Tuổi thai của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi thai được tính kể từ ngày đầu ki kinh cuối cho đến khi loại bỏ thai trứng.

Trong nghiên cứu: do có một số bệnh nhân không nhớ ngày kinh cuối cùng

(22/244) nên sẽ không được tính đến khi tính tuổi thai trung bình lúc nhập viện. Những bệnh nhân này hầu hết thuộc nhóm tuổi cao, quanh tiền mãn kinh, do đó kinh nguyệt rối loạn nên bệnh nhân khó nhận biết được sự thay đổi bất thường để đi khám.

Tuổi thai trung bình khi loại bỏ thai trứng của các bệnh nhân CT là $7,92 \pm 3,17$

tuần. Tuổi thai trung bình ở nhóm CTTP và CTBP lần lượt là $8,66 \pm 3,47$ tuần và $7,22 \pm 2,68$ tuần.

Tuổi thai nhỏ nhất được chẩn đoán CT là 4 tuần (15,8%), lớn nhất là 20 tuần (có 2 bệnh nhân, chiếm 0,9%). Đa số bệnh nhân vào viện khi tuổi thai <10 tuần, chiếm tỉ lệ cao nhất (77,5%). So với kết quả của tác giả khác nghiên cứu ở thời gian trước đó như Tô Thiên Lý (2003-2006), có tuổi thai trung bình lúc vào viện là $14,4 \pm 4,1$ tuần [2]; Trần Thị Phương Mai (2004) tuổi thai trung bình ở nhóm CTTP là $13,6 \pm 1,0$ tuần và ở nhóm CTBP là $17,3 \pm 2$ tuần [3]. Như vậy tuổi thai trung bình khi loại bỏ thai trứng của các bệnh nhân CT nói chung, hay CTTP và CTBP của chúng tôi đều thấp hơn so với các nghiên cứu trên. Tuổi thai được chẩn đoán sớm hơn có lẽ do điều kiện kinh tế xã hội được cải thiện, nhận thức của bệnh nhân cũng tăng lên, chú ý đến sức khỏe, đi khám sớm từ khi có các dấu hiệu bất thường như đau bụng, nôn nghén nhiều, ra máu âm đạo, kết hợp với các phương tiện chẩn đoán như siêu âm, định lượng β hCG được sử dụng rộng rãi hơn trước.

Tuổi thai trung bình của nhóm bệnh nhân CTTP là $8,66 \pm 3,47$ tuần cao hơn có ý nghĩa so với nhóm CTBP là $7,22 \pm 2,68$ tuần, ($p < 0,05$). Theo cơ chế bệnh sinh, CTTP hay gặp ở phụ nữ lớn tuổi, tuổi gần mãn kinh, hay có rối loạn kinh nguyệt, khiến bệnh nhân đi khám và phát hiện bệnh khi tuổi thai đã lớn.

4.1.2. Tính chất ra máu âm đạo

Ra máu âm đạo trong 3 tháng đầu thời kỳ thai nghén là triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân CT, chiếm tỉ lệ 89 - 97% [5].

Nghiên cứu thấy tỉ lệ bệnh nhân ra máu âm đạo chiếm 49,6%. Trong đó nhóm CTTP chiếm tỉ lệ 58,3% cao hơn có ý nghĩa so với nhóm CTBP (40,2%) ($p < 0,05$).

Tỉ lệ bệnh nhân chưa trứng ra máu âm đạo trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các kết quả nghiên cứu của Nguyễn Quốc Tuấn (84,2%) [4], Horn 67% [6]. Điều này là phù hợp với đặc điểm tuổi thai trong nghiên cứu của chúng tôi. Bệnh nhân đi khám khi mới chậm kinh, nôn nghén, chưa có biểu hiện ra máu âm đạo, được siêu âm, định lượng β hCG nên được chẩn đoán bệnh sớm. Theo Sun Sy, nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng của CT tại New England (Boston, Mỹ) cho thấy tỉ lệ bệnh nhân có ra máu âm đạo lúc chẩn đoán CT đã giảm từ 84% (1993) xuống còn 46% (2013) ($p < 0,01$) [7].

Phần lớn các bệnh nhân đến viện điều trị khi ra máu âm đạo <1 tuần (62,8%). Bên cạnh đó, có sự khác biệt về thời gian ra máu giữa 2 nhóm CT: tỉ lệ ra máu âm đạo > 2 tuần chiếm 32,4% ở nhóm CTTP, so với 12,8% ở nhóm CTBP ($p < 0,05$). Sự khác biệt này là do CTTP gặp nhiều hơn ở nhóm tuổi cao, thường đi khám muộn hơn mặc dù đã có ra máu âm đạo.

4.2. Đặc điểm cận lâm sàng

4.2.1. Siêu âm với chẩn đoán chửa trứng

Hiện nay siêu âm là một phương pháp có độ nhạy và chính xác cao để chẩn đoán chửa trứng. Siêu âm có thể chẩn đoán chính xác gần 100% các hình thái chửa trứng, nhất là đối với CTTP. Ngoài việc xác định chửa trứng, siêu âm còn cho phép xác định nang hoàng tuyến [5],[8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ chẩn đoán đúng chửa trứng trên siêu âm là 98,8% (CTTP : 98,4% và CTBP : 99,1%). Kết quả này tương tự như kết quả của Tô Thiên Lý (CTTP : 98,8% và CTBP : 99,4%) [2].

Có 3 trường hợp không được chẩn đoán đúng trên siêu âm: 2 trường hợp được chẩn đoán là thai lưu (1 là CTTP và 1 là CTBP) v

1 trường hợp được chẩn đoán là u xơ TC (CTTP). Tuy tỉ lệ chẩn đoán nhầm rất ít nhưng cũng cần lưu ý, khi chẩn đoán nên kết hợp lâm sàng và xét nghiệm β hCG, GPB nhất là những bệnh nhân đã lớn tuổi, dễ có các bệnh lý phụ khoa đi kèm như u xơ tử cung, u nang buồng trứng. Các trường hợp thai lưu ở tuổi thai nhỏ sau khi nạo buồng tử cung thì bệnh phẩm cần được làm GPB một cách thường quy để tránh bỏ sót CTBP. Ba trường hợp trên của chúng tôi đã được chẩn đoán chưa trứng nhờ kết quả GPB.

4.2.2. Đặc điểm nồng độ β hCG

β hCG là một glucoprotein với ít nhất 11 vị trí gắn kháng thể khác nhau, là chất đánh dấu có thai, hay tăng cao trong chưa trứng và dùng để theo dõi phát hiện biến chứng UNBN sau khi điều trị thai trứng. Định lượng β hCG cho phép khẳng định chẩn đoán trong trường hợp siêu âm không rõ ràng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 241/244 trường hợp làm xét nghiệm định lượng β hCG trước bỏ thai trứng. Đa số bệnh nhân có nồng độ β hCG từ 100.000-500.000mIU/mL (52,7%). Kết quả của chúng tôi tương tự như kết quả của Tô Thiên Lý, với số bệnh nhân có nồng độ β hCG từ 100.000-500.000mIU/mL chiếm tỷ lệ cao nhất là 59,9% [2].

Nghiên cứu của chúng tôi thấy: Tỉ lệ bệnh nhân có nồng độ β hCG từ 100.000-500.000 mIU/mL ở nhóm CTTP là 56,8% cao hơn nhóm CTBP (48,3%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Trong nghiên cứu của Tô Thiên Lý [2]: Tỉ lệ bệnh nhân có β hCG từ 100.000-500.000 mIU/mL ở nhóm CTTP (68,3%) cao hơn so với nhóm CTBP (49,2%).

V. KẾT LUẬN

Với sự phát triển rộng rãi của siêu âm có độ phân giải cao, các trường hợp chưa trứng thường được chẩn đoán sớm ở quý I của thai kỳ trước khi bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng điển hình của bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Cận (1986), "Điều tra bệnh chưa trứng ở Việt nam", *Thông tin sản phụ khoa*, số 1, 1986.
2. Tô Thiên Lý (2006), "Nhận xét tình hình điều trị chưa trứng tại Bệnh Viện Phụ sản Trung ương từ tháng 01-2003 đến tháng 6-2006", Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II.
3. Trần Thị Phương Mai (2004), *Bệnh nguyên bào nuôi do thai nghén*, Nhà xuất bản Y học.
4. Nguyễn Quốc Tuấn (2003), "Nghiên cứu về một số đặc điểm thường gặp trên bệnh nhân chưa trứng và các yếu tố liên quan đến biến chứng", Luận án Tiến sỹ Y học.
5. Grimes, David A (1984), "Epidemiology of gestational trophoblastic disease", *American journal of obstetrics and gynecology* pp. 309-318..
6. Horn L. C., Kowalzik J., Bilek K. et al. , (2006), "Prognostic value of trophoblastic proliferation in complete hydatidiform moles in predicting persistent disease", *Pathol. Res. Pract.* 202(3), pp. 151-156.
7. Sun SY (2013), "Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia?", *Gynecol Oncol.* 138(1), pp. 46-49.
8. Allen S. D., Lim A. K., Seekl M. J. et al. (2006), "Radiology Of gestational trephoblastic neoplasia", *Clin. Radiol.* 61(4), pp. 301-313.

NGHIÊN CỨU XỬ TRÍ CHỮA TRỨNG TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG

Vũ Văn Tâm¹, Đỗ Quang Anh²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét về xử trí các trường hợp chữa trứng tại BVPSHP trong 4 năm (2011-2014).

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca bệnh. Có 244 trường hợp chữa trứng chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng trong thời gian từ 1/1/2011 đến 31/12/2014 được đưa vào nghiên cứu.

Kết quả: Đa số bệnh nhân được nạo hút thai trứng (98,8%), trong đó nạo hút trứng 2 lần chiếm 70,9%. Có 20,9% trường hợp cắt tử cung. Tỷ lệ khỏi bệnh sau điều trị 65,5%, thời gian trung bình để β hCG trở về âm tính cho tất cả các bệnh nhân là $8,89 \pm 3,42$ tuần, nhóm có biến chứng là $12,1 \pm 4,0$ tuần, nhóm không có biến chứng là $7,67 \pm 2,15$ tuần. Tỷ lệ biến chứng của nhóm CTTT là 41,4%, của nhóm CTBP là 19%. Biến chứng phát hiện dựa vào GPB (CTXL) là 14,6%, trong thời gian theo dõi là 19,9%. Đa số các biến chứng được phát hiện chủ yếu trong vòng 8 tuần đầu sau loại bỏ thai trứng, chiếm tỷ lệ 81,3%.

Kết luận: Theo dõi nồng độ β hCG sau loại bỏ trứng giúp phát hiện sớm và điều trị khỏi các trường hợp có biến chứng.

Từ khóa: Chửa trứng, chữa trứng toàn phần, chữa trứng bán phần, nồng độ β hCG, biến chứng.

*Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng

**Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Quang Anh

Email: dqanh@hpmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 27.9.2017

Ngày phản biện khoa học: 9.10.2017

Ngày duyệt bài: 15.10.2017

SUMMARY

MANAGEMENT OF MOLAR PREGNANCY IN HAI PHONG HOSPITAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Objective: To study the management of molar pregnancy in Hai Phong Hospital of Obstetrics and Gynecology.

Methods: A prospective descriptive study of 244 cases with molar pregnancy treated in Haiphong Hospital of Obstetrics and Gynecology from 1/1/2011 to 31/12/2014.

Results: Most of patients underwent mole aspiration and curettage (98,8%), including two-time curettage (70,9%). 20,9% of patients underwent hysterectomy. 65,5% of patients was found to be cured after molar removal. Mean time for β hCG level went down to negative values in all patients, complication group, and non-complication group was $8,89 \pm 3,42$ weeks, $12,1 \pm 4,0$ weeks and $7,67 \pm 2,15$ weeks, respectively. Rate of complications in complete mole group and partial mole group was 41,4% and 19%, respectively. Rate of complication (invasive mole) found with histopathology was 14,6%; complication found by monitoring β hCG level, which must be treated with Methotrexate, was 19,9%. Complications found in period of 8 weeks right after molar removal accounted for 81,3%.

Conclusion: Complications could be found early and treated effectively by following up the β hCG level after mole removal in molar pregnant patients.

Keywords: Molar pregnancy, complete mole, partial mole, β -hCG level, complication.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nguyên bào nuôi liên quan đến thai nghén là một dạng bệnh lý đặc biệt với tập hợp nhiều dạng tổn thương, từ dạng lành tính như chửa trứng (CT) đến dạng có xu hướng ác tính như chửa trứng xâm lấn, u nguyên bào nuôi vị trí rau bám và dạng ác tính thực sự là ung thư nguyên bào nuôi. Bệnh nguyên bào nuôi ảnh hưởng rất lớn đến phụ nữ ở tuổi sinh sản, ở thời điểm mà họ đang có ảnh hưởng nhất đến gia đình và xã hội.

Ở các nước Đông Nam Á có tỉ lệ bệnh cao dao động từ 1/500 đến 1/120. Tại Việt Nam, một số nghiên cứu cho thấy tỉ lệ này là 1/456 (tương đương 2,1/1000 thai nghén) [1],[2].

Nước ta nằm trong vùng dịch tễ có tần suất bệnh NBN cao, diễn biến khó đoán trước, việc chẩn đoán, điều trị và theo dõi tiến triển của bệnh cần chính xác, kịp thời.

Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng là bệnh viện chịu trách nhiệm điều trị các bệnh lý khó trong chuyên khoa Phụ sản, trong đó có chửa trứng. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào về chẩn đoán và xử trí chửa trứng tại cơ sở này. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: "Nghiên cứu chẩn đoán và xử trí chửa trứng tại BVPSHP"

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Các bệnh nhân chửa trứng được nạo hút thai trứng hay mổ cắt tử cung vì chửa trứng tại bệnh viện Phụ sản Hải Phòng từ 1/1/2011 đến 31/12/2014.

Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu:

- Tất cả các bệnh nhân chửa trứng đã nạo hút thai trứng hay mổ cắt tử cung do chửa trứng tại BVPSHP trong các năm 2011-2014.
- Kết quả chẩn đoán giải phẫu bệnh là CTTTP, CTBP và một số trường hợp có kèm theo là CTXL, UTNBN, UNBNVRB.

- Hồ sơ bệnh án có đầy đủ các thông tin cần thu thập dựa theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Các bệnh nhân được chẩn đoán là chửa trứng nhưng sau nạo hay sau mổ cắt tử cung có kết quả giải phẫu bệnh không phải là CTTTP hay CTBP.

- Các bệnh nhân chửa trứng không được theo dõi và điều trị tại BVPSHP trong thời gian quy định.

- Hồ sơ bệnh án không đủ các thông tin

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca bệnh

Chọn mẫu nghiên cứu: Chúng tôi dùng phương pháp lấy mẫu thuận tiện, chọn tất cả các trường hợp được chẩn đoán chửa trứng thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ. Có 244 trường hợp chửa trứng được điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng trong thời gian từ 1/1/2011 đến 31/12/2014 được đưa vào nghiên cứu.

Các biến số nghiên cứu

➤ *Phương pháp điều trị*

- Nạo hút thai trứng: 1 lần, 2 lần.
- Mổ cắt tử cung cả khối.
- Điều trị hóa chất sau loại bỏ thai trứng.

➤ *Theo dõi sau bỏ thai trứng*

- Biến chứng liên quan đến thủ thuật, phẫu thuật: Chảy máu, sốt, nhiễm khuẩn, thủng tử cung, tử vong.

- Tình trạng âm hộ, âm đạo, cổ tử cung, tử cung và 2 phần phụ.

- Xét nghiệm β hCG trong huyết thanh.
- Biến chứng UNBN trong thời gian theo dõi.

Các tiêu chuẩn đánh giá của nghiên cứu

➤ *Khởi*

Sau khi điều trị thai trứng xét nghiệm β hCG 1-2 tuần/ lần cho đến khi về giới hạn

bình thường < 5 IU/L.

➤ **Biến chứng**

- Biến chứng trong khi điều trị thai trứng
 - Chảy máu: khi mất máu > 500ml (ước lượng hoặc khi bệnh nhân có dấu hiệu mất máu cần truyền dịch thay thế).

- Thủng tử cung sau nạo thai trứng.
- Sốc: mạch nhanh nhỏ, huyết áp tụt...
- Nhiễm khuẩn : sốt, ra máu kéo dài, dịch âm đạo hôi, đau bụng, tử cung to, cổ tử cung hé mở.

- Biến chứng cần phải điều trị hóa chất sau khi điều trị thai trứng

- Sau khi mổ cắt tử cung : bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh là CTXL, UTNBN, UNBNVRB

- Sau nạo thai trứng có biến chứng khi có ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau : [3]

- + Nồng độ β hCG lần thử sau cao hơn lần trước > 20%.

- + Nồng độ β hCG sau 3 lần thử kế tiếp cách nhau 1 tuần không giảm, dao động < 10%.

- + Nồng độ β hCG > 20.000 UI/L sau nạo thai trứng 4 tuần.

- + Nồng độ β hCG > 500 UI/L sau nạo thai trứng 8 tuần.

- + Nồng độ β hCG > 5 UI/L sau nạo thai trứng 6 tháng.

- + Di căn ở bất kì cơ quan nào.

- + Kết quả giải phẫu bệnh: CTXL, UTNBN, UNBNVRB.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Phương pháp loại bỏ thai trứng

Phương pháp điều trị		N	%	Tổng
Nạo hút trứng	Nạo hút trứng 1 lần	68	27,9	241/244
	Nạo hút trứng 2 lần	173	70,9	98,8%
Không nạo hút trứng		3	1,2	3/244 (1,2%)
Tổng		244	100	100
Cắt tử cung	Nạo hút trứng 1 lần + cắt tử cung	38	15,6	48/244
	Nạo hút trứng 2 lần + cắt tử cung	10	4,1	(19,7%)
	Chỉ cắt tử cung	3	1,2	3/244 (1,2%)
Không cắt tử cung		193	79,1	193 (79,1%)
Tổng		244	100	100

Nhận xét: Có 98,8% trường hợp nạo hút trứng, trong đó 70,9% số bệnh nhân được nạo hút thai trứng 2 lần.

- Tỷ lệ nạo thai trứng kèm theo cắt tử cung chiếm 19,7%. Chỉ có 3 (1,2%) trường hợp được cắt tử cung cả khối mà không nạo trứng.

Bảng 2. Biến chứng cần điều trị hóa chất sau nạo trứng

Biến chứng	Số lượng	Tỉ lệ (%)
CTXL	28	14,6
Di căn	1	0,5
Biến chứng khi theo dõi	37	19,4
Không biến chứng	125	65,5
Tổng	191	100

Nhận xét:

- Sau nạo trứng có 65,5 % khỏi bệnh không cần điều trị hóa chất.
- Có 34,5% số trường hợp có biến chứng UNBN. Trong đó 19,4% số trường hợp phát hiện dựa trên sự biến đổi bất thường của β hCG và 14,6 % dựa vào kết quả giải phẫu bệnh lý, có 1 trường hợp có di căn phổi (0,5%).

Bảng 3. Thời gian xuất hiện biến chứng cần điều trị hóa chất dựa vào theo dõi nồng độ β hCG

Thời gian xuất hiện biến chứng (tuần)	Số lượng	Tỉ lệ (%)
≤ 8	31	81,6
9-10	7	18,4
Tổng	38	100
$(\bar{X} \pm SD)$	$6 \pm 2,3$ Min= 1, Max=10	

Nhận xét: Trong 38 trường hợp có biến chứng cần điều trị hóa chất dựa vào theo dõi nồng độ β hCG sau nạo trứng:

- Có 2 (5,3%) trường hợp phát hiện được trong 2 tuần đầu sau nạo trứng, trong đó 1 trường hợp di căn phổi.
- Có 76,3% trường hợp phát hiện được sau nạo trứng 3-8 tuần.
- Có 18,4% trường hợp phát hiện sau nạo trứng 9-10 tuần.

Bảng 4. Thời gian β hCG trở về âm tính sau điều trị

Thời gian β hCG âm tính (tuần)	Kết quả sau điều trị		Tổng (N=175)
	Không biến chứng (N=125)	Biến chứng (N = 50)	
$(\bar{X} \pm SD)$	$7,67 \pm 2,15$ Min=4,max=15	$12,1 \pm 4,0$ Min=4,max=28	$8,89 \pm 3,42$ Min=4,max=28
P	P=0,000		

Nhận xét:

- Thời gian β hCG trở về âm tính ở nhóm có biến chứng cần điều trị hóa chất là $12,1 \pm 4,0$ tuần; thời gian β hCG trở về âm tính ở nhóm chưa có biến chứng là $7,67 \pm 2,15$ tuần. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Thời gian trung bình để β hCG trở về âm tính ở cả 2 nhóm là $8,89 \pm 3,42$ tuần.
- β hCG trở về âm tính sớm nhất là 4 tuần, muộn nhất là 28 tuần sau loại bỏ thai trứng.

Bảng 3.25. Thời gian β hCG trở về âm tính trong nhóm không có biến chứng

Thời gian β hCG trở về âm tính (tuần)	Số lượng	Tỉ lệ %
≤ 4	7	5,6
5-9	92	73,6
10-15	26	20,8
Tổng	125	100

$(\bar{X} \pm SD)$	$7,67 \pm 2,15$ Min = 4, Max = 15
--------------------	--------------------------------------

Nhận xét: Ở nhóm không biến chứng thời gian trung bình để β hCG về âm tính là $7,67 \pm 2,15$ tuần. Tỷ lệ β hCG trở về âm tính trong 9 tuần đầu là 79,2%.

IV. BÀN LUẬN

Phương pháp loại bỏ thai trứng

Khi đã chẩn đoán là chửa trứng thì cần phải điều trị loại bỏ trứng càng sớm càng tốt để đề phòng sảy trứng gây chảy máu nhiều và nguy cơ tiến triển thành ác tính.

Lựa chọn phương pháp điều trị phụ thuộc vào từng bệnh nhân, nhất là nhu cầu sinh đẻ. Ở những bệnh nhân còn trẻ tuổi và còn nhu cầu sinh đẻ thì chọn phương pháp phá nạo hút thai trứng, bảo tồn tử cung. Cắt tử cung cả khối, hoặc nạo bỏ thai trứng trước sau đó mổ cắt tử cung dự phòng được áp dụng cho những bệnh nhân lớn tuổi, đủ con, nhưng không đợi được để cắt tử cung cả khối vì đang chảy máu âm đạo nhiều. Phương pháp cắt tử cung hoàn toàn ngay từ đầu còn cho biết được loại CT lành tính hay UNBN để giúp điều trị hóa chất sớm cho bệnh nhân.

Nghiên cứu của Bahar trên 76 bệnh nhân được nạo hút trứng 1 lần so với 80 bệnh nhân được nạo hút trứng 2 lần. Sau một năm theo dõi thấy tỷ lệ biến chứng là gần nhau 18% và 16%, theo tác giả chỉ nên nạo thai trứng 1 lần, trừ những bệnh nhân ra máu kéo dài [4]. Nạo lại lần 2 có thể làm tăng nguy cơ thủng tử cung, gây dính buồng tử cung và sẽ gây nên hội chứng Asherman (khi buồng tử cung dính toàn bộ) làm tăng những cục NBN qua những chỗ tổn thương, chui sâu vào tổ chức ngoại sản mạc.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp nạo hút thai trứng là 193/244 trường hợp, chiếm 99,8%,

trong đó nạo hút trứng 2 lần chiếm tỷ lệ 70,9% cao hơn nhiều số bệnh nhân được nạo hút trứng 1 lần (27,9%).

Số bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp cắt tử cung là 51/244 chiếm 20,9%. Đa số bệnh nhân được cắt tử cung thuộc nhóm tuổi > 40, đủ con, không còn nhu cầu sinh đẻ (82,4%). Ở nhóm bệnh nhân CTTP tỷ lệ cắt tử cung (19,7%) cao hơn nhiều so với nhóm CTBP (3,4%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Đa số các trường hợp cắt tử cung (88,2%) thuộc nhóm có nguy cơ cao theo thang điểm của Berkowitz. Kết quả của chúng tôi tương tự như của Nguyễn Quốc Tuấn: số bệnh nhân cắt TC cả khối là 16,9% [5], Tô Thiên Lý (16,8%) [6]. Có thể là do tuổi bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi ($30,09 \pm 10,41$ tuổi) cũng tương tự như của Nguyễn Quốc Tuấn ($29,1 \pm 9,1$ tuổi), bệnh nhân còn trẻ tuổi nên điều trị chủ yếu bằng phương pháp nạo hút trứng.

Kết quả điều trị và biến chứng

• *Biến chứng trong khi điều trị thai trứng:* Chúng tôi không gặp trường hợp nào có biến chứng thủng tử cung trong khi làm thủ thuật, xoắn nang hoàng tuyến, hay nhiễm trùng...

• *Biến chứng cần điều trị hóa chất*

Theo kết quả bảng 3, tỷ lệ biến chứng cần điều trị hóa chất sau loại bỏ thai trứng là 34,5%, trong đó: CTXL chiếm 14,6%, biến chứng trong thời gian theo dõi là 19,9%. So sánh tỷ lệ biến chứng ở một số nghiên cứu khác.

So sánh tỉ lệ biến chứng UNBN với một số tác giả.

Tác giả	Địa điểm	Thời gian	Tỷ lệ biến chứng (%)
Kaye [7]	Uganda	2002	30,7
Trần Thị Phương Mai [8]	Việt Nam	2004	20,2
Nguyễn Mỹ Hương [9]	Việt Nam	2003	14,6
Vũ Văn Tâm, Đỗ Quang Anh	Việt Nam	2011-2014	34,5

Có 28 trường hợp (15,4%) phát hiện biến chứng UNBN qua xét nghiệm giải phẫu bệnh. Chỉ có một hình thái UNBN được phát hiện trên GPB là CTXL, không có các hình thái khác như UTNBN hay UNBNVRB. Tỷ lệ UNBN theo GPB trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với trong nghiên cứu của Lò Thị Kiều (2011) là 23,5% (19 % là CTXL và 4,5% là UTNBN). Có sự khác biệt trên là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi bao gồm nhiều lứa tuổi khác nhau, còn tác giả Lò Thị Kiều chỉ nghiên cứu trên bệnh nhân có tuổi > 40, là đối tượng nguy cơ cao bị UNBN [10].

Theo Berkowitz và Ross S (2002), biến chứng thường xuất hiện sớm sau khi điều trị thai trứng, 90-95% xuất hiện biến chứng trong vòng 3 tháng đầu, một số trường hợp khác có thể xuất hiện muộn hơn trong vòng 6 tháng đến một năm sau loại bỏ trứng [11].

Biến chứng cần điều trị hóa chất phát hiện trong thời gian theo dõi diễn biến của nồng độ β hCG là 38 trường hợp (chiếm 19,9%), trong đó có 0,5% di căn phổi. Thời gian trung bình xuất hiện biến chứng sau loại bỏ thai trứng là $6 \pm 2,3$ tuần. Chúng tôi cũng thấy rằng đa số biến chứng xuất hiện trong 8 tuần đầu sau loại bỏ trứng (76,3%), 100% các biến chứng được phát hiện trong 10 tuần sau loại bỏ trứng. Theo Tô Thiên Lý: thời gian xuất hiện biến chứng sau loại bỏ thai trứng là $7,5 \pm 4,3$ tuần, đa số thường xuất hiện trong 12 tuần đầu chiếm 88,1% [6].

Theo Tôn Nữ Tuyết Trinh: 93% biến chứng xảy ra trong 12 tuần đầu sau loại bỏ trứng [12]. Như vậy, việc theo dõi sát nồng độ β hCG sau bỏ trứng là rất cần thiết, đặc biệt trong vòng 8 tuần đầu để phát hiện biến chứng ác tính, điều trị kịp thời cho bệnh nhân.

Nghiên cứu của Trần Thị Phương Mai cho thấy tỉ lệ CT biến chứng thành UNBN là 20,2%, trong đó tỉ lệ CTTP biến thành UNBN là 28% và CTBP là 8,1% [8]. Nghiên cứu của Tô Thiên Lý: tỉ lệ CT biến chứng thành UNBN là 14,2%, trong đó tỉ lệ biến chứng ở nhóm CTTP (17%) cao hơn so với nhóm CTBP (9,8%) [13]. Như vậy, tỉ lệ biến chứng UNBN của chúng tôi cao hơn so với tác giả trên.

- *Kết quả sau điều trị*

Nghiên cứu thấy rằng thời gian trung bình để β hCG trở về âm tính là $8,89 \pm 3,42$ tuần. Ở nhóm không có biến chứng thời gian trung bình để β hCG về âm tính ($7,67 \pm 2,15$ tuần) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm có biến chứng ($12,1 \pm 4,0$ tuần) với $p < 0,05$. Trường hợp không có biến chứng nồng độ β hCG < 5 IU/L sớm nhất sau 4 tuần và muộn nhất là 15 tuần, còn những trường hợp có biến chứng thì sớm nhất là 4 tuần và muộn nhất là 28 tuần. Theo kết quả của chúng tôi, có 79,2% các trường hợp không có biến chứng sẽ có nồng độ β hCG về âm tính sau 9 tuần (60 ngày). So sánh với một số tác giả khác: Theo April có 70% β hCG âm tính

trong vòng 60 ngày sau nạo chữa trứng và 85% trong số đó β hCG sẽ trở về bình thường sau nạo chữa trứng [14].

V. KẾT LUẬN

Theo dõi nồng độ β hCG sau loại bỏ trứng giúp phát hiện sớm và điều trị khỏi các trường hợp có biến chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Sản Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh (1996), "Thai trứng", Sản phụ khoa, tập II, Nhà xuất bản TP. Hồ Chí Minh.
2. Nguyễn Cận (1986), "Điều tra bệnh chữa trứng ở Việt nam", *Thông tin sản phụ khoa*, số 1, 1986.
3. World Health Organization (1983), "Gestational trophoblastic disease", *Technical Report series 692*. Geneva.
4. Bahar. A.M (1990), "Routin repeat curettage after primagy evacuation of hydatidiform mole. Does it affect the prognosis?", *The Journal of Obstetrics and Gynecology 1990*. Vol10(No.3), pp. 176-178.
5. Nguyễn Quốc Tuấn (2003), "Nghiên cứu về một số đặc điểm thường gặp trên bệnh nhân chữa trứng và các yếu tố liên quan đến biến chứng", Luận án Tiến sĩ Y học.
6. Tô Thiên Lý (2006), "Nhận xét tình hình điều trị chữa trứng tại Bệnh Viện Phụ sản Trung ương từ tháng 01-2003 đến tháng 6-2006", Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II.
7. Kaye D. K. (2002), "Gestational trophoblastic disease following complete hydatidiform mole in Mulago", *Afr. Health Sci.* 2(2), pp. 47-51
8. Trần Thị Phương Mai (2004), *Bệnh nguyên bào nuôi do thai nghén*, Nhà xuất bản Y học.
9. Nguyễn Mỹ Hương (2003), *Nghiên cứu một số đặc điểm và sự tiến triển của các hình thái chữa trứng điều trị tại bệnh viện Phụ sản Trung ương từ năm 1998 đến năm 2002*, Luận văn Thạc sĩ Y học.
10. Lò Thị Kiều (2011), "Nghiên cứu đặc điểm và xử trí bệnh nhân chữa trứng trên 40 tuổi tại bệnh viện phụ sản trung ương", *Luận văn thạc sĩ Y học*, p. 42.
11. Ross S, Berkowitz, Donald P, Goldstein, (2002), "Chapter 34: Gestational Trophoblastic Disease", *Novak's Gynecology*. 13th, pp. 1353-1372.
12. Tôn Nữ Tuyết Trinh (2003), "Mối liên quan giữa nang hoàng tuyến và sự tiến triển, tiên lượng của các bệnh nguyên bào nuôi", Luận án Tiến sĩ Y học.
13. Tô Thiên Lý (2006), "Nhận xét tình hình điều trị chữa trứng tại Bệnh Viện Phụ sản Trung ương từ tháng 01-2003 đến tháng 6-2006", Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II.
14. April Gale O' Quinn and David E. Bernard (1987), "Gestational Trophoblastic Diseases", *Benson's Obstetrics 1987*, pp. 891-900.

XỬ TRÍ VÀ BIẾN CHỨNG CỦA RAU BONG NON TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG

Vu Văn Tâm^{1*}, Đỗ Quang Anh²

(1) Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng, (2) Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Từ khóa: Rau bong non, xử trí, biến chứng.

Keywords: abruptio placentae, management, complication.

Tóm tắt

Mục tiêu: Nhận xét về xử trí và biến chứng của rau bong non tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng từ 1/1/2008 đến 31/12/2015.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca bệnh. Có 73 trường hợp rau bong non được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng trong thời gian từ 1/1/2008 đến 31/12/2015 được đưa vào nghiên cứu.

Kết quả: Tất cả các trường hợp RBN đều được mổ lấy thai với các chỉ định: mổ vì RBN (97,3%), mổ vì tiền sản giật (2,7%). Tỷ lệ phải truyền máu trong và sau mổ là 48%, cắt tử cung là 4,1%. Các biến chứng cho thai và sơ sinh gồm: sơ sinh non tháng (68,5%), điểm Apgar xấu (≤ 7) (64,4%), chết chu sinh (27,4%), và sơ sinh nhẹ cân ($< 2500\text{gr}$) (65,8%).

Kết luận: Không có trường hợp tử vong mẹ nào xảy ra. Các trường hợp phải cắt tử cung chỉ chiếm tỷ lệ thấp. Tuy nhiên vẫn có nhiều các biến chứng cho mẹ và đặc biệt cho thai và sơ sinh ở bệnh lý rau bong non.

Từ khóa: Rau bong non, xử trí, biến chứng.

Abstract

MANAGEMENT AND COMPLICATIONS OF ABRUPTIO PLACENTAE IN HAI PHONG WOMEN HOSPITAL

Objectives: To study about management and complications of abruptio placentae in Hai Phong Women Hospital from 1/1/2008 to 31/12/2015.

Method: A prospective descriptive study of 73 cases with abruptio placentae treated in Haiphong Women Hospital from 1/1/2008 to 31/12/2015.

Results: All of the cases were undergone cesarean section. The indications of operation-delivery included: abruptio placentae (97.3%), pre-eclampsia (2.7%). The rate of blood transfusion cases was 48%, hysterectomy accounted for 4.1%. Perinatal complications included: preterm birth (68.5%), low Apgar score at the first minute (≤ 7) (64.4%), perinatal death (27.4%) and low birth weigh ($< 2500\text{gr}$) (65.8%).

Tác giả liên hệ (Corresponding author):

Vu Văn Tâm,

email: dr.vvantam@gmail.com

Ngày nhận bài (received): 10/3/2017

Ngày nhận biên định gửi tài báo (revised):

19/5/2017

Ngày bài báo được chấp nhận đăng

(accepted): 16/6/2017

XỬ TRÍ VÀ BIẾN CHỨNG CỦA RAU BONG NON TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG

Vu Văn Tâm⁽¹⁾, Đỗ Quang Anh⁽²⁾

(1) Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng, (2) Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Từ khóa: Rau bong non, xử trí, biến chứng.

Keywords: abruptio placentae, management, complication.

Tóm tắt

Mục tiêu: Nhận xét về xử trí và biến chứng của rau bong non tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng từ 1/1/2008 đến 31/12/2015.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca bệnh. Có 73 trường hợp rau bong non được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng trong thời gian từ 1/1/2008 đến 31/12/2015 được đưa vào nghiên cứu.

Kết quả: Tất cả các trường hợp RBN đều được mổ lấy thai với các chỉ định: mổ vì RBN (97,3%), mổ vì tiền sản giật (2,7%). Tỷ lệ phải truyền máu trong và sau mổ là 48%, cắt tử cung là 4,1%. Các biến chứng cho thai và sơ sinh gồm: sơ sinh non tháng (68,5%), điểm Apgar xấu (≤ 7) (64,4%), chết chu sinh (27,4%), và sơ sinh nhẹ cân ($< 2500\text{gr}$) (65,8%).

Kết luận: Không có trường hợp tử vong mẹ nào xảy ra. Các trường hợp phải cắt tử cung chỉ chiếm tỷ lệ thấp. Tuy nhiên vẫn có nhiều các biến chứng cho mẹ và đặc biệt cho thai và sơ sinh ở bệnh lý rau bong non.

Từ khóa: Rau bong non, xử trí, biến chứng.

Abstract

MANAGEMENT AND COMPLICATIONS OF ABRUPTIO PLACENTAE IN HAI PHONG WOMEN HOSPITAL.

Objectives: To study about management and complications of abruptio placentae in Hai Phong Women Hospital from 1/1/2008 to 31/12/2015.

Method: A prospective descriptive study of 73 cases with abruptio placentae treated in Haiphong Women Hospital from 1/1/2008 to 31/12/2015.

Results: All of the cases were undergone cesarean section. The indications of operation delivery included: abruptio placentae (97,3%), pre-eclampsia (2,7%). The rate of blood transfusion cases was 48%, hysterectomy accounted for 4,1%. Perinatal complications included: preterm birth (68,5%), low Apgar score at the first minute (≤ 7) (64,4%), perinatal death (27,4%) and low birth weigh ($< 2500\text{gr}$) (65,8%).

Tác giả liên hệ (Corresponding author):

Vu Văn Tâm,

email: drvuvantam@gmail.com

Ngày nhận bài (received): 10/3/2017

Ngày nhận biên định gửi bài báo (revised): 19/5/2017

Ngày bài báo được chấp nhận đăng (accepted): 16/6/2017

Conclusions: There was no case of maternal death. Number of cases of hysterectomy accounted for a low rate. However, there were other considerable maternal and perinatal complications in this study group.

Keywords: abruptio placentae, management, complication.

1. Đặt vấn đề

Rau bong non (RBN) là rau bám đúng vị trí bình thường của nó (ở thân và đáy tử cung) nhưng bị bong trước khi sổ thai [1]. Trong bệnh lý RBN, có sự hình thành khối máu tụ sau bánh rau, khối máu tụ này lớn dần làm bong bánh rau khỏi thành tử cung, gây suy giảm nghiêm trọng hoặc cắt đứt tuần hoàn tử cung - bánh rau. RBN thường xảy ra trong 3 tháng cuối của thời kỳ thai nghén hoặc khi chuyển dạ, nhưng có thể ở bất kỳ thời điểm nào sau tuần thứ 20 của thai kỳ [2],[3]. Tỷ lệ RBN vào khoảng 0,16% - 0,17% [4],[5]. Bệnh xảy ra đột ngột, tiến triển từ nhẹ đến nặng những diễn biến rất nhanh gây nhiều biến cố cho mẹ và thai đặc biệt ở thể trung bình và thể nặng. Tại Hoa Kỳ, theo Cande V. Ananth và Allen J. Wilcox (2001), tỷ lệ tử vong chu sinh ở nhóm sản phụ bị rau bong non là 11,9% cao hơn nhiều so với tỷ lệ tử vong chu sinh ở quần thể chung là 0,82% [6]. Việc chẩn đoán sớm, cùng với những tiến bộ trong phẫu thuật sản khoa, gây mê hồi sức sau mổ và có đủ máu và dịch truyền, nên đã giảm được các trường hợp phải cắt tử cung, giảm biến chứng rối loạn động máu, giảm tỷ lệ tử vong chu sinh trong bệnh lý RBN.

Chưa có nghiên cứu nào về chẩn đoán và xử trí RBN tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng. Nhằm có cái nhìn khái quát về thái độ xử trí và các biến chứng của RBN, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu nhận xét về xử trí và biến chứng của rau bong non tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng từ 1/1/2008 đến 31/12/2015.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Những sản phụ

được chẩn đoán và điều trị RBN tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng

Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu: Các trường hợp được chẩn đoán xác định RBN (chẩn đoán sau đẻ, sau mổ) tại BVPSHP từ 01/01/2008 đến 31/12/2015, có đủ các thông tin cần thiết cho nghiên cứu trong hồ sơ bệnh án.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các trường hợp có chẩn đoán nghi ngờ là RBN nhưng sau đẻ, sau mổ không phải RBN.

Các trường hợp là RBN nhưng bệnh án không đầy đủ thông tin cần cho nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca bệnh

Chọn mẫu nghiên cứu: Chúng tôi dùng phương pháp lấy mẫu thuận tiện, chọn tất cả các trường hợp được chẩn đoán RBN thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ. Có 73 trường hợp RBN được điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng trong thời gian từ 1/1/2008 đến 31/12/2015 được đưa vào nghiên cứu.

Các biến số của nghiên cứu:

Thái độ xử trí và biến chứng của RBN đối với sản phụ-

- Chẩn đoán ban đầu tại phòng khám
- Cách thức đẻ: Đẻ đường ẢĐ, MĐ
- Các chỉ định của mổ đẻ ở bệnh nhân RBN: mổ vì RBN, mổ vì nguyên nhân khác (thai suy, tiền sản giật...)

- Đánh giá trong cuộc đẻ/mổ:

- + Co hồi tử cung
- + Tình trạng ra máu ẢĐ sau đẻ
- + Tình trạng bánh rau: khối máu tụ sau rau.
- + Tổn thương ở TC và các tạng lân cận,

chia 4 mức độ: không có tổn thương hoặc chỉ một vài chấm bầm tím xung huyết ở tử cung nơi rau bám, tổn thương mức độ nhẹ (đám bầm tím, xuất huyết rải rác ở TC), tổn thương mức độ vừa (bầm tím, xuất huyết lan tỏa rộng nhưng chưa hết toàn bộ tử cung), tổn thương mức độ nặng (toàn bộ tử cung bầm tím, tổn thương có thể lan tỏa đến dây chằng rộng, phần phụ)

- Xử trí trong mổ: bảo tồn tử cung (thuốc co hồi TC, khâu B-lynch, thắt ĐMTC), Cát TC bán phần, Cát TC + 2 phần phụ

- Chảy máu sau đẻ, sau mổ
- Mổ lại sau mổ lần 1: nguyên nhân, xử trí và kết quả

- Truyền dịch keo, truyền máu
- Biến chứng nhiễm trùng hậu sản/hậu phẫu
- Biến chứng suy thận
- Tử vong mẹ
- Thời gian nằm viện của mẹ

Thái độ xử trí và biến chứng với thai/sơ sinh

- Tuổi thai khi sinh:
 - + < 28 tuần
 - + 28 - 33 tuần 6 ngày
 - + 34 - 36 tuần 6 ngày
 - + 37 - 42 tuần
- Chỉ số Apgar:
 - + 0 điểm: chết lâm sàng
 - + 1-3: nặng
 - + 4-7: vừa
 - + 8-10: tốt
- Phương pháp hồi sức sơ sinh
- Cân nặng:
 - + Nhẹ cân: < 2500gr
 - + Cân nặng bình thường: > 2500gr
- Tuổi thai theo đặc điểm sơ sinh
- Thời gian điều trị tại khoa sơ sinh
- Tình trạng sơ sinh khi ra viện

3. Kết quả nghiên cứu

Bảng 3.1. Chẩn đoán ban đầu tại phòng khám

Chẩn đoán tại PK	Tần suất	Tỷ lệ (%)
Rau bong non	40	63,5
Nhau có RBN	23	36,5
Tổng	63	100

Nhận xét:

- Có 63,3% các trường hợp RBN được phát hiện

ngay ở phòng khám cấp cứu, 36,5 % còn lại phát hiện được trong quá trình theo dõi tại viện.

Bảng 3.2. Chỉ định mổ lấy thai

Chỉ định mổ	Tần suất	Tỷ lệ (%)
Tình sản xuất	2	2,7
Rau bong non	71	97,3
Tổng	73	100

Nhận xét: - Chỉ định mổ vì RBN chiếm hầu hết các trường hợp (97,3%)

Bảng 3.3. Các phương pháp cầm máu trong mổ

Phương pháp cầm máu	Tần suất	Tỷ lệ (%)
Dùng thuốc tăng co	61	83,6
Thắt ĐMTC	8	11,0
Nhau mạc B-lynch	1	1,4
Cắt tử cung	3	4,1
Tổng	73	100

Nhận xét: - Cắt tử cung chiếm 4,1% các trường hợp

Bảng 3.4. Truyền máu trong và sau mổ

Truyền máu	Tần suất	Tỷ lệ (%)
Có	35	48
Không	38	52
Tổng	73	100

Nhận xét:

- Truyền máu trong và sau mổ chiếm 48%.

Bảng 3.5. Tình trạng sơ sinh sau mổ đẻ

Tình trạng sơ sinh	Tần suất	Tỷ lệ (%)
Tổng số	34 (sơ 3,6 tuần)	
37 tuần - 42 tuần	23	31,5
34 tuần - 36 tuần 6 ngày	23	31,5
28 tuần - 33 tuần 6 ngày	25	34,2
< 28 tuần	2	2,8
Chỉ số Apgar		
Apgar 1 (0)	26	35,6
Apgar 1 (1)	23	31,5
Apgar 1 (3)	4	5,5
Apgar 0	20	27,4
Tổng	73	100
Chỉ số cân nặng		
50gr	53	71,6
0-49gr	20	27,4
Tổng	73	100
Cân nặng sơ sinh	Tổng bình: 2081 ± 790gr	
> 2500gr	25	34,2
2000-2500gr	12	16,4
< 2000gr	36	49,4
Tổng	73	100

Nhận xét:

- Sơ sinh non tháng chiếm tỷ lệ cao (68,5%)
- Tỷ lệ sơ sinh có điểm Apgar ≤ 7 điểm ở phút thứ nhất chiếm 65,4%.

- Tỷ lệ chết chu sinh chiếm 27,4%.
- Số sinh nhẹ cân (< 2500gr) chiếm tỷ lệ cao (65,8%)

4. Bàn luận

4.1. Chẩn đoán RBN tại phòng khám

Trong số 73 trường hợp RBN trong nghiên cứu này có 10 trường hợp nhập viện vào khoa Sản bệnh lý (Khoa sản 3) điều trị vì tiền sản giật sau đó xuất hiện RBN. 63 trường hợp bệnh nhân được nhập viện từ phòng khám và chuyển vào phòng đẻ hoặc chuyển mổ cấp cứu. Trong số 63 trường hợp này, có 40 trường hợp được chẩn đoán xác định hoặc chẩn đoán nghi ngờ là RBN ngay tại phòng khám, chiếm tỷ lệ 63,5%. Như vậy có 23 trường hợp RBN được phát hiện tại phòng đẻ trong quá trình theo dõi. Số này có thể gồm những trường hợp chưa được chẩn đoán đúng tại phòng khám, nhưng cũng có thể là RBN mới xuất hiện trong quá trình theo dõi tại phòng đẻ.

4.2. Chỉ định mổ lấy thai

Chỉ có 2 trường hợp sản phụ được chỉ định mổ lấy thai vì suy thai và tiền sản giật nặng. Các trường hợp còn lại đều có chỉ định mổ lấy thai là vì RBN hay theo dõi RBN. Như vậy cùng với siêu âm phát hiện được khối máu tụ sau rau, thăm khám lâm sàng kỹ càng giúp bác sĩ định hướng đúng chẩn đoán và chỉ định phẫu thuật kịp thời.

Chỉ định mổ lấy thai theo Nguyễn Thị Minh Huệ vì chẩn đoán xác định RBN chỉ chiếm 67,2%, 18,8% chỉ định vì thai suy, 11,9% chỉ định mổ vì TSG và 2,1% chỉ định mổ vì lý do khác [5]. Có sự khác biệt này có lẽ do RBN thể trung bình và thể nặng chiếm đa số trong nghiên cứu của chúng tôi, các triệu chứng rõ ràng nên dễ chẩn đoán hơn và chỉ định mổ lấy thai cũng cao hơn. Một lý do khiến các bác sĩ lâm sàng thường lựa chọn mổ lấy thai ngay cả với các trường hợp RBN thể nhẹ là do trong mổ có thể đánh giá được mức độ tổn thương thực thể tại tử cung, là một tình trạng trong RBN rất khó đánh giá trước phẫu thuật.

4.3. Các phương pháp cầm máu trong mổ lấy thai

Tất cả các trường hợp RBN trong nghiên cứu này đều được mổ lấy thai. Đa số các trường hợp tử cung co hồi tốt sau khi được dùng thuốc tăng

co mạnh. Có 8 trường hợp phải tháo ĐMTC và một trường hợp khâu mũi B-Lynch vì tử cung vẫn co kém sau dùng thuốc tăng co. Có 3 (4,1%) trường hợp RBN thể nặng tổn thương nhồi huyết tử cung phải cắt tử cung để cầm máu. Theo các tác giả nghiên cứu về RBN tại BYPSTW, tỷ lệ cắt tử cung trong RBN giảm đi theo thời gian: 14,3% (2003), xuống còn 2,6% [5]. Với các kỹ thuật chẩn đoán hiện đại, cùng với nhiều phương pháp cầm máu hiệu quả, sự sẵn có của máu và các chế phẩm từ máu để truyền trong và sau mổ đã giúp tăng tỷ lệ bảo tồn được tử cung, bảo tồn khả năng sinh sản cho bệnh nhân.

4.4. Truyền máu trong và sau mổ

Có 48% các trường hợp bệnh nhân trong nghiên cứu phải truyền máu. Các trường hợp phải truyền máu tập trung chủ yếu ở thể trung bình và thể nặng. Vì số trường hợp rau bong non thể trung bình và thể nặng chiếm tỷ lệ cao hơn nên tỷ phải truyền máu trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Minh Huệ, 2011 (23,4%) [5]. Theo Boisramé và cs, tỷ lệ phải truyền máu trong RBN là 16,6% [7].

4.5. Tình trạng sơ sinh sau mổ đẻ

Tuổi thai trung bình của các trường hợp này là $34,6 \pm 3,6$ tuần. Tuổi thai non tháng chiếm 68,5%, thấp hơn kết quả của Nguyễn Thị Minh Huệ (78,1%) [5]. Sơ sinh có điểm Apgar ở phút thứ nhất ≤ 7 điểm chiếm 64,4%. Tỷ lệ tử vong chu sinh là 27,4% (20/73), trong đó tỷ lệ chết thai trước sinh là 24,7% (chết từ khi vào viện là 20,6% (15/73), chết từ lúc vào viện đến trước lúc sinh là 4,1% (3/73)), chết ngay sau sinh là 2,7% (2/73). Tỷ lệ này của chúng tôi tương tự trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Minh Huệ: chết chu sinh là 24,5%, trong đó thai chết trước sinh là 18,2%, sơ sinh chết ngay sau sinh là 6,3% [5]. Theo Boisramé và cs nghiên cứu về RBN, tỷ lệ tử vong chu sinh là 15,8% [7].

Thai nhẹ cân cũng chiếm tỷ lệ rất cao (65,8%) trong nghiên cứu của chúng tôi. Do RBN hay xảy ra ở tuổi thai non tháng, mẹ có các yếu tố nguy cơ như tiền sản giật, dẫn đến sơ sinh thường nhẹ cân so với tuổi thai. Với tính chất trầm trọng của bệnh, kết hợp với việc xảy ra ở nhóm tuổi thai non tháng đã làm tăng bệnh suất và tử suất cho sơ sinh. Ngay cả khi so sánh với các trường hợp thai đủ tháng

không bị RBN thì bệnh suất và tử suất sơ sinh trong nhóm RBN cũng cao hơn có ý nghĩa [6].

5. Kết luận

Không có trường hợp tử vong mẹ nào xảy

ra ở các bệnh nhân RBN trong nghiên cứu này. Các trường hợp phải cắt tử cung chỉ chiếm tỷ lệ thấp. Tuy nhiên nghiên cứu chỉ ra rằng, có nhiều biến chứng cho mẹ và đặc biệt cho thai và sơ sinh ở bệnh lý rau bong non.

Tài liệu tham khảo

1. Phan Trương Duyệt, Đinh Thế Mỹ, "Rau bong non", Lâm sàng Sản phụ khoa. NXB Y học; 2000.
2. Rasmussen S, Irgens LM, Bergsjø P et al, "Perinatal mortality and case fatality after placental abruption in Norway 1967-1997", *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997 Mar; 75(3): 229-34.
3. Nguyễn Thị Ngọc Khanh, Tạ Thị Xuân Lan, "Nhân xét về điều trị rau bong non tại bệnh viện BVBM và TSS từ 1992-1996", *Tạp chí thông tin Y dược số đặc biệt chuyên đề sản phụ khoa* (12/1999), 35-38.
4. Nguyễn Liên Phương, "Tình hình rau bong non trong 5 năm tại bệnh viện BVBM và TSS", *Tạp chí thông tin y dược*, 2001, 37-39.
5. Nguyễn Thị Minh Huệ, "Nghiên cứu về chẩn đoán và thái độ xử trí rau bong non tại bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 1/1/2004 đến 31/12/2010", Luận văn Thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội; 2011.
6. Cande V, Ananth, Allen J, Wilcox, "Placental Abruption and Perinatal Mortality in the United States", *Am J Epidemiol*. 2001; 153 (4): 332-37
7. Bolramé et al, "Abruptio placentae. Diagnosis, management and maternal-fetal prognosis: a retrospective study of 100 cases", *Gynecol Obstet Fert*. 2014 Feb;42 (2):78-83.

**MINH CHỨNG HỒ SƠ GIẢNG VIÊN THAM GIA ĐÀO TẠO
THẠC SĨ SẢN PHỤ KHOA**

TS. VŨ THÚY HÀ

LÝ LỊCH KHOA HỌC



1. Họ và tên: VŨ THÚY HÀ		3. Giới tính: Nữ	
2. Năm sinh: 1995			
4. Nơi sinh: Trần Nguyễn Hãn, Lê Chân, Thành phố Hải Phòng			
5. Nguyên Quán: Dũng Tiến, Vĩnh Bảo, Hải Phòng			
6. Địa chỉ liên hệ: Điện thoại: 0348323999 Email: vtha@hpmu.edu.vn			
7. Học hàm, học vị: Năm được công nhận TS: ...2025.....Nơi cấp bằng: Trường ĐH Okayama, Nhật Bản Năm được phong GS/PGS:Nơi phong:			
8. Cơ quan công tác: Tên cơ quan: Trường Đại học Y Dược Hải Phòng Khoa/Phòng, Bộ môn, Trung tâm...: Bộ môn Mô-bệnh học, khoa Y Địa chỉ cơ quan: 72A, Nguyễn Bình Khiêm, Ngô Quyền, Hải Phòng Điện thoại: 02253.731.907 Fax: 02253.733.315 Email: contact@hpmu.edu.vn			
9. Quá trình đào tạo			
Bậc đào tạo	Nơi đào tạo	Chuyên ngành/Tên khóa luận, luận văn, luận án	Năm tốt nghiệp
Đại học	ĐH Y Dược Hải Phòng	Bác sĩ đa khoa	2019
Thạc sĩ			
Tiến sĩ	Khoa Sản-phụ khoa, Trường sau đại học Y Dược Nha, Đại học Okayama, Nhật Bản	Tên luận án: Apolipoprotein-B mRNA-editing complex 3B could be a new potential therapeutic target in endometriosis.	2025
TSKH			
10. Các khoá đào tạo khác (nếu có)			



Văn bằng	Tên khoá đào tạo	Nơi đào tạo	Thời gian đào tạo
Chứng chỉ	Bồi dưỡng nghiệp vụ sư phạm	Đại học Huế	8/2019-11/2019
Chứng chỉ đào tạo liên tục	Kỹ thuật trong lab thụ tinh trong ống nghiệm	Đại học Y Hà Nội	5/2020-11/2020

11. Trình độ ngoại ngữ

Tên ngoại ngữ	Văn bằng/Chứng chỉ	Năm
Tiếng Anh	B2 Cambridge	2017

12. Quá trình công tác (trước khi về Trường và sau khi về Trường)

Thời gian (Từ năm ... đến năm...)	Vị trí công tác	Cơ quan công tác	Địa chỉ cơ quan
Từ 10/2019 đến nay	Giảng viên	DH Y Dược Hải Phòng	72A, Nguyễn Bình Khiêm, Ngô Quyền, Hải Phòng

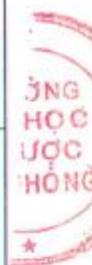
13. Các công trình khoa học đã công bố

13.1. Bài báo khoa học:

- Tên tác giả: tên các tác giả của bài báo
- Tác giả chính: là Tác giả thứ nhất (first author) hoặc Tác giả liên hệ (corresponding author)
- Danh mục: WoS/Scopus hoặc Tạp chí trong nước được HDGSNN tính điểm

T	Tên bài báo	Tên tác giả	Tác giả chính	Tạp chí	Ngày XB	Số, trang	Danh mục	ISSN (DOI)
1	Đánh giá mối liên quan giữa hình thái phôi nang với tỉ lệ làm tổ ở nhóm bệnh nhân làm thụ tinh ống nghiệm chuyển đơn phôi nang đông lạnh	Vũ Thúy Hà, Nguyễn Mạnh Hà, Nguyễn Đình Tào	x	Tạp chí Y học Việt Nam	2023	Tập 522 Số 2	HDG SNN tính điểm	1859-1868
2	Adenosine Deaminase Family	Vu Thuy Ha,	x	In Vivo	2024	38(2) 683-	WoS/Scop	1791-7549

	Acting on RNA 1 (ADAR1) May Be a De Novo Target for Endometriosis Treatment	Keiichiro Nakamura, Kunitoshi Shigeyasu, Kotaro Kubo, Chiaki Kashino, Hisashi Masuyama				690	<i>us</i>	
3	Apolipoprotein-B mRNA-editing complex 3B could be a new potential therapeutic target in endometriosis	Vu Thuy Ha, Keiichiro Nakamura, Kunitoshi Shigeyasu, Chiaki Kashino, Kazuhiro Okamoto, Kotaro Kubo, Yasuhiko Kamada, Hisashi Masuyama	x	Scientific Reports	2024	14(1):24968	<i>WoS</i>	2045-2322
4	ADAR1 could be a potential diagnostic target for intrauterine infection patients	Keiichiro Nakamura, Kunitoshi Shigeyasu, Vu Thuy Ha, Jota Maki, Kazuhiro Okamoto, Hisashi Masuyama		Scientific Reports	2024	14:29419	<i>WoS</i>	2045-2322
5	CD63 as a potential biomarker for patients with ovarian	Keiichiro Nakamura, Naoyuki		European Journal of Obstetrics	2025	306:87-93	<i>WoS/Scopus</i>	0301-2115, 1872-



	cancer	Ida, Akira Hirasawa, Kazuhiro Okamoto, Vu Thuy Ha , Đào Thị Hải Ly, Hisashi Masuyama		and Gynecolog y and Reproduct ive Biology				7654
--	--------	---	--	--	--	--	--	------

13.2. Sách chuyên khảo, giáo trình – tài liệu dạy học:

- Tên tài liệu: Sách/ Chương sách
- Loại hình: Chuyên khảo/ Tham khảo/ Giáo trình/ Tài liệu hướng dẫn

T T	Tên tài liệu	Tên tác giả	Chủ biên/Đồng chủ biên	Nhà xuất bản	Năm xuất bản	Loại hình	ISBN
1	\	\	\	\	\	\	\
2							
...							

14. Báo cáo Hội nghị - hội thảo khoa học

Kỳ yếu: Tóm tắt/ Toàn văn

T T	Tên báo cáo	Tên tác giả	Tác giả chính	Tên hội nghị	Thời gian báo cáo (tháng/năm)	Kỳ yếu	ISBN
1	Thất bại làm tổ liên tiếp: Nguyên nhân và Điều trị.	Nguyễn Đình Tào, Vũ Thúy Hà		Hội nghị Hỗ trợ sinh sản Hà Nội	12/2020	X	
2	A Case of Macro- Luteinizing Hormone (Macro- LH)	Thuy Ha Vu , Yasuhiko Kamada, Ryota Okamoto, Kubo Kotaro, Chiaki Kashino, Ta kashi Mitsui,	X	Hội nghị Y học sinh sản toàn quốc lần thứ 68, Nhật Bản	11/2023	X	

		Hisashi Masuyama.					
3	DNA Editing Enzyme APOBEC3B: A New Potential Therapeutic Target in Endometriosis	Thuy Ha Vu , Keiichiro Nakamura , Yasuhiko Kamada, Chiaki Kashino, Takashi Mitsui, Hisashi Masuyama.	X	Đại hội IFFS năm 2025 – Liên đoàn Quốc tế về Sinh sản	4/2025	X	

15. Bằng sở hữu trí tuệ đã được cấp

Liệt kê các văn bằng bảo hộ: độc quyền sáng chế, giải pháp hữu ích, kiểu dáng công nghiệp, thiết kế bố trí, giống cây trồng...

T	Tên và nội dung văn bằng	Số, Mã, Ký hiệu	Nơi cấp	Năm cấp
1	\	\	\	\
...				

16. Công trình KH&CN được ứng dụng, chuyển giao

T	Tên công trình	Hình thức	Quy mô	Địa chỉ áp dụng	Giá trị	Thời gian
1	\	\	\	\	\	\
...						

17. Nhiệm vụ KH&CN các cấp

- Loại hình: Đề tài/ Dự án / Đề án
- Tình trạng nhiệm vụ: Đã nghiệm thu/ Chưa nghiệm thu/ Không hoàn thành

17.1. Nhiệm vụ KH&CN đã và đang chủ trì

Tên nhiệm vụ	Mã số	Loại hình	Cơ quan quản lý nhiệm vụ, thuộc Chương trình (nếu có)	Tình trạng nhiệm vụ	Ngày			Kinh phí
					Phê duyệt	Đăng ký kết quả (nếu có)	Công nhận kết quả	
\	\	\	\	\	\	\	\	\

17.2. Nhiệm vụ KH&CN đã và đang tham gia								
Tên nhiệm vụ	Mã số	Loại hình	Cơ quan quản lý nhiệm vụ, thuộc Chương trình (nếu có)	Tình trạng nhiệm vụ	Ngày			Kinh phí
					Nghiệm thu	Công nhận kết quả	Đăng ký kết quả	
\	\	\	\	\	\	\	\	\
18. Giải thưởng về KH&CN trong và ngoài nước								
T	Tên giải thưởng		Hình thức khen thưởng	Cấp khen thưởng	Năm tặng thưởng			
1	\		\	\	\			
...								
19. Đào tạo sau đại học								
<ul style="list-style-type: none"> + Vai trò hướng dẫn: hướng dẫn 1/ hướng dẫn 2 + Bậc đào tạo: Tiến sĩ/Thạc sĩ/BS Nội Trú/CKII... 								
T	Họ tên học viên	Vai trò	Bậc đào tạo	Chuyên ngành	Nơi đào tạo	Năm cấp bằng		
\	\	\	\	\	\	\		
NHỮNG THÔNG TIN KHÁC VỀ CÁC HOẠT ĐỘNG KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ								
<p>Thành viên Hội Hỗ trợ sinh sản Hà Nội</p> <p>Thành viên Hội Y học sinh sản Nhật Bản</p> <p>Thành viên Hội Sản phụ khoa Nhật Bản</p>								

XÁC NHẬN CỦA ĐƠN VỊ



PHÓ HIỆU TRƯỞNG

PGS. TS. Đinh Thị Thanh Mai

Phải Phong ngày 8 tháng 9 năm 2025

NGƯỜI KHAI

(Họ tên và chữ ký)

Phải Phong
Đã Chính Phải

viên chức Đại học Y Dược Hải Phòng Số hiệu viên chức.....

viên chức Bộ môn Mô bệnh học- ĐH Y Dược Hải Phòng



SƠ YẾU LÝ LỊCH VIÊN CHỨC

- 1) Họ và tên khai sinh (viết chữ in hoa): VŨ THUY HÀ
- 2) Tên gọi khác:
- 3) Sinh ngày: 31 tháng 08 năm 1995. Giới tính (nam, nữ): Nữ
- 4) Nơi sinh: Phường Trần Nguyên Hãn, Quận Lê Chân, Thành phố Hải Phòng
- 5) Quê quán: Xã Dũng Tiến, Huyện Vĩnh Bảo, Thành phố Hải Phòng
- 6) Dân tộc: Kinh 7) Tôn giáo: Không
- 8) Nơi đăng ký hộ khẩu thường trú: Kha Lâm 3, Nam Sơn, Kiến An, Hải Phòng
(Số nhà, đường phố, thành phố, xóm, thôn, xã, huyện, tỉnh)
- 9) Nơi ở hiện nay: Kha Lâm 3, Nam Sơn, Kiến An, Hải Phòng
(Số nhà, đường phố, thành phố, xóm, thôn, xã, huyện, tỉnh)
- 10) Nghề nghiệp khi được tuyển dụng: không nghề nghiệp
- 11) Ngày tuyển dụng: 01/10/2019. Cơ quan, đơn vị tuyển dụng: Trường ĐH Y Dược Hải Phòng
- 12.1- Chức danh (chức vụ) công tác hiện tại: Giảng viên
(Về chính quyền hoặc Đảng, đoàn thể)
- 12.2- Chức danh (chức vụ) kiêm nhiệm: Không
(Về chính quyền hoặc Đảng, đoàn thể)
- 13) Công việc chính được giao: Giảng viên
- 14) Chức danh nghề nghiệp viên chức: Giảng viên Mã số:.....
- Bậc lương: 2.. Hệ số: 2,67 Ngày hưởng: 01/11/2024 Phụ cấp chức danh:..... Phụ cấp khác:.....
- 15.1-Trình độ giáo dục phổ thông (đã tốt nghiệp lớp mấy/ thuộc hệ nào?): 12/12
- 15.2-Trình độ chuyên môn cao nhất: Tiến sĩ y khoa
(TSKH, TS, Ths, cử nhân, kỹ sư, cao đẳng, trung cấp, sơ cấp; chuyên ngành)
- 15.3- Lý luận chính trị: 15.4- Quản lý nhà nước:
(Cử nhân, cao cấp, trung cấp, sơ cấp) (Chuyên viên cao cấp, chuyên viên chính, chuyên viên, cán sự)
- 15.5- Trình độ nghiệp vụ theo chuyên ngành:.....
- 15.6 -Ngoại ngữ: Tiếng Anh Cambridge B2 15.7-Tin học: Chứng chỉ trình độ tin học cơ bản
(Tên ngoại ngữ +Trình độ: TS, Ths, ĐH, Bậc 1 đến bậc 6) (Trình độ: TS, Ths, ĐH, Kỹ năng 01 đến Kỹ năng 15)
- 16) Ngày vào Đảng cộng sản Việt Nam 31/08/2017 Ngày chính thức: 31/08/2018
- 17) Ngày tham gia tổ chức chính trị-xã hội: 26/03/2010 : kết nạp Đoàn thanh niên, 2018 đến nay: Phó chủ tịch Hội sinh viên trường ĐH Y Dược Hải Phòng
- 18) Ngày nhập ngũ:...../...../..... Ngày xuất ngũ:...../...../..... Quân hàm cao nhất:.....
- 19.1- Danh hiệu được phong tặng cao nhất:.....
(Anh hùng lao động, anh hùng lực lượng vũ trang: nhà giáo, thầy thuốc, nghệ sĩ nhân dân ưu tú,...)
- 19.2- Học hàm được phong (Giáo sư, Phó giáo sư):..... Năm được phong:.....
- 20) Sở trường công tác:.....
- 21) Khen thưởng:..... 22) Kỷ luật :
(Hình thức cao nhất, năm nào?) (về đảng, chính quyền, đoàn thể hình thức cao nhất, năm nào?)
- 23) Tình trạng sức khỏe: Tốt, Chiều cao: 164 cm , Cân nặng: 52 kg, Nhóm máu: O⁺
- 24) Là thương binh hạng:...../....., Là con gia đình chính sách:.....
(Con thương binh, con liệt sĩ, người nhiễm chất độc da cam, Dioxin)
- 25) Số căn cước công dân: 031195010900 Ngày cấp: 10/05/2021 26) Số BHXH: 3122767687

27) ĐÀO TẠO, BỒI DƯỠNG VỀ CHUYÊN MÔN NGHIỆP VỤ, LÝ LUẬN CHÍNH TRỊ, NGOẠI NGỮ, TIN HỌC

Tên trường hoặc cơ sở đào tạo, bồi dưỡng	Chuyên ngành đào tạo, bồi dưỡng	Từ tháng, năm Đến tháng, năm	Hình thức đào tạo, bồi dưỡng	Văn bằng, chứng chỉ
Đại học Y Dược Hải Phòng	Bác sĩ đa khoa	Tháng 9/2010 đến tháng 6/2013	Chính quy	Bằng tốt nghiệp bác sĩ đa khoa
Trường Đại học Hàng Hải Việt Nam	Ứng dụng công nghệ thông tin cơ bản			Chứng chỉ ứng dụng công nghệ thông tin cơ bản
Hội đồng Khảo thí tiếng Anh Đại học Cambridge	Tiếng Anh			Chứng chỉ Cambridge B2
Đại học y khoa Kanazawa- Nhật bản	Kiến thức, kỹ năng lâm sàng và nghiên cứu trong y khoa	Tháng 7/2019 đến tháng 8/2019		Chứng nhận tham gia khóa trao đổi kiến thức, kỹ năng lâm sàng và nghiên cứu trong y khoa tại ĐH Kanazawa
Đại học sư phạm, Đại học Huế	Bồi dưỡng nghiệp vụ sư phạm	10/08/2019 đến 10/11/2019	Chính quy	Chứng chỉ bồi dưỡng nghiệp vụ sư phạm
Đại học Y Hà Nội	Kiến thức cơ bản về Hỗ trợ sinh sản			Chứng chỉ bồi dưỡng kiến thức về HTSS
Đại học Okayama, Nhật Bản	Tiến sĩ y khoa	10/2021 đến 3/2025	Chính quy	Tiến sĩ

Ghi chú:

- Hình thức đào tạo: Chính quy, tại chức, chuyên tu, từ xa, liên thông, bồi dưỡng.
- Văn bằng, chứng chỉ: TSKH, TS, chuyên khoa II, Ths, chuyên khoa I, đại học, cao đẳng, trung cấp, sơ cấp, chứng chỉ,...

28) TÓM TẮT QUÁ TRÌNH CÔNG TÁC

Từ ngày tháng năm đến ngày tháng năm	Đặc điểm lịch sử
Tháng 9/2001 đến tháng 6/2006	Học tại trường Tiểu học Thực Hành, quận Kiến An, Hải Phòng
Tháng 9/2006 đến tháng 6/2010	Học tại trường trung học cơ sở Nam Hà, quận Kiến An, Hải Phòng
Tháng 9/2010 đến tháng 6/2013	Học tại trường trung học phổ thông Kiến An, quận Kiến An, Hải Phòng
Tháng 9/2013 đến tháng 6/2019	Học tại trường Đại học Y Dược Hải Phòng
Tháng 10/2019 đến nay	Giảng viên Bộ môn Mô-bệnh học, trường Đại học Y Dược Hải Phòng
Tháng 10/2021 đến 03/2025	Nghiên cứu sinh tại khoa Sản phụ khoa, trường Đại học Okayama, Nhật Bản

29) ĐẶC ĐIỂM LỊCH SỬ BẢN THÂN

- Khai rõ: bị bắt, bị tù (từ ngày tháng năm nào đến ngày tháng năm nào, ở đâu?), đã khai báo cho ai, những vấn đề gì? Bản thân có làm việc trong chế độ cũ (cơ quan, đơn vị nào, địa điểm, chức danh, chức vụ, thời gian làm việc...):
Không có

- Tham gia hoặc có quan hệ với các tổ chức chính trị, kinh tế, xã hội nào ở nước ngoài (làm gì, tổ chức nào, đặt trụ sở ở đâu...?):
Không có

- Có thân nhân (Cha, Mẹ, Vợ, Chồng, con, anh chị em ruột) ở nước ngoài (làm gì, địa chỉ...)?
Không có

30) QUAN HỆ GIA ĐÌNH

a) Về bản thân: Cha, Mẹ, Vợ (hoặc chồng), các con, anh chị em ruột

Mối quan hệ	Họ và tên	Năm sinh	Quê quán, nghề nghiệp, chức danh, chức vụ, đơn vị công tác, học tập, nơi ở (trong, ngoài nước); thành viên các tổ chức chính trị - xã hội ...?)
Bố	Vũ Văn Lợi	1964	Quê quán: Dũng Tiến, Vĩnh Bảo, Hải Phòng Đặc điểm lịch sử: Chấp hành chủ trương đường lối của Đảng, chính sách pháp luật của Nhà nước Nghề nghiệp hiện tại: Hữu trí Địa chỉ: Kha Lâm 3, Nam Sơn, Kiến An, Hải Phòng
Mẹ	Đoàn Thị Hằng	1973	Quê quán: Đồng Bài, Cát Hải, Hải Phòng Đặc điểm lịch sử: Chấp hành chủ trương đường lối của Đảng, chính sách pháp luật của Nhà nước Nghề nghiệp hiện tại: Công ty Cổ phần Xây Lắp điện Đông Á, số 670 Trần Nhân Tông, Kiến An, Hải Phòng Địa chỉ: Kha Lâm 3, Nam Sơn, Kiến An, Hải Phòng
Chồng	Nguyễn Đức Long	1995	Quê quán: Đức Hợp, Kim Động, Hưng Yên Đặc điểm lịch sử: Chấp hành chủ trương đường lối của Đảng, chính sách pháp luật của Nhà nước Nghề nghiệp hiện tại: Bác sĩ bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng Địa chỉ: Lê Lợi, TP Hưng Yên, Hưng Yên
Em trai	Vũ Trần Phúc Hưng	2001	Quê quán: Dũng Tiến, Vĩnh Bảo, Hải Phòng Đặc điểm lịch sử: không theo quy định, chấp hành chủ trương đường lối của Đảng, chính sách pháp luật của Nhà nước Nghề nghiệp hiện tại: SITC, công ty vận tải. Địa chỉ: Kha Lâm 3, Nam Sơn, Kiến An, Hải Phòng

b) Về bên chồng: Cha, Mẹ, anh chị em ruột

Mối quan hệ	Họ và tên	Năm sinh	Quê quán, nghề nghiệp, chức danh, chức vụ, đơn vị công tác, học tập, nơi ở (trong, ngoài nước); thành viên các tổ chức chính trị - xã hội ...?)
Bố chồng	Nguyễn Văn Tuấn	1966	Quê quán: Đức Hợp, Kim Động, Hưng Yên Đặc điểm lịch sử: Chấp hành chủ trương đường lối của Đảng, chính sách pháp luật của Nhà nước Nghề nghiệp hiện tại: Nhân viên Vietin Bank CN Bắc Hưng Yên Địa chỉ: Lê Lợi, TP Hưng Yên, Hưng Yên
Mẹ chồng	Nguyễn Thị Sang	1974	Quê quán: Hùng An, Kim Động, Hưng Yên Đặc điểm lịch sử: Chấp hành chủ trương đường lối của Đảng, chính sách pháp luật của Nhà nước Nghề nghiệp hiện tại: Kho bạc Nhà Nước tỉnh Hưng Yên Địa chỉ: Lê Lợi, TP Hưng Yên, Hưng Yên
Em chồng	Nguyễn Đức Tài	2002	Quê quán: Đức Hợp, Kim Động, Hưng Yên Đặc điểm lịch sử: Chấp hành chủ trương đường lối của Đảng, chính sách pháp luật của Nhà nước Nghề nghiệp hiện tại: Vietcombank CN Phố Hiến

			Địa chỉ: Lê Lợi, TP Hưng Yên, Hưng Yên
--	--	--	--

31) DIỄN BIẾN QUÁ TRÌNH LƯƠNG CỦA VIÊN CHỨC

Tháng/năm										
Mã số										
Bậc lương										
Hệ số lương										

32) NHẬN XÉT, ĐÁNH GIÁ CỦA ĐƠN VỊ SỬ DỤNG VIÊN CHỨC

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Người khai
Tôi xin cam đoan những lời
khai trên đây là đúng sự thật



Vũ Thúy Hà

Hải Phòng, ngày 02 tháng 4 năm 2025
 Thủ trưởng đơn vị sử dụng viên chức
(Ký tên, đóng dấu)




PHÓ HIỆU TRƯỞNG
PGS. TS. Đinh Thị Thanh Mai

BỘ Y TẾ

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Số: 047859 /BYT-CCHN

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

**CHỨNG CHỈ HÀNH NGHỀ
KHÁM BỆNH, CHỮA BỆNH**

BẢN SAO

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

Căn cứ Luật khám bệnh, chữa bệnh ngày 23 tháng 11 năm 2009;

Xét đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý Khám, chữa bệnh,

CẤP CHỨNG CHỈ HÀNH NGHỀ KHÁM BỆNH, CHỮA BỆNH



**CHỨNG NHẬN
SAO ĐÚNG VỚI BẢN CHÍNH**

Ngày: 14-06-2023

Số: 3651... Quyền số: 01.....

Họ và tên: **VŨ THUÝ HÀ** PHÒNG CÔNG CHỨNG SỐ 1 TP. HẢI PHÒNG

Ngày tháng năm sinh: 31/08/1995.

Giấy CMT/CCCD số: 031195010900.

Ngày cấp: 10/05/2021. Nơi cấp: Cục Cảnh sát QLHC về TTXH.

Chức vụ hiện nay: Tổ Kha Lâm 3, phường Nam Sơn, quận Kiến An, thành phố Hải Phòng.

Văn bằng chuyên môn: Bác sỹ.

Phạm vi hoạt động chuyên môn: Khám bệnh, chữa bệnh chuyên khoa Sản Phụ khoa.

Hà Nội, ngày 17 tháng 10 năm 2022

**KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG**



Nguyễn Trường Sơn

CÔNG CHỨNG VIÊN
Đoàn Thiên Lý

Đã thu
PHÍ CÔNG CHỨNG

GIẤY CÔNG NHẬN

I. Thông tin người đề nghị công nhận văn bằng

Họ và tên: Vũ Thúy Hà

Sinh ngày 31 tháng 8 năm 1995

II. Thông tin văn bằng được công nhận

Văn bằng của Trường Đại học Okayama, Nhật Bản cấp năm 2025

Cho bà Vũ Thúy Hà

Là văn bằng Tiến sĩ

Thời gian đào tạo: 3,5 năm

Hình thức đào tạo: Trực tiếp tại Nhật Bản

Nhận xét: Chương trình đào tạo tiến sĩ Y khoa. Trình độ đào tạo tương đương

Bậc 8 trong Khung trình độ quốc gia Việt Nam.

Địa chỉ công thông tin điện tử truy cập để kiểm tra:

<https://dichvucong.moet.gov.vn/web/guest/tra-cuu-van-bang?soGiayChungNhan=51423-1000163441>

Hà Nội, ngày 22 tháng 4 năm 2025

CỤC TRƯỞNG



Huỳnh Văn Chương

Số vào sổ cấp giấy công nhận: 2029/2025/ĐT/TS-QLCL

Số: 1439/QĐ-YDHP

Hải Phòng, ngày 10 tháng 6 năm 2025

QUYẾT ĐỊNH
Về việc công nhận chuyên ngành đào tạo tiến sĩ

HIỆU TRƯỞNG TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

Căn cứ Quyết định số 2153/QĐ-TTg ngày 11/11/2013 của Thủ tướng Chính phủ về việc đổi tên Trường Đại học Y Hải Phòng thành Trường Đại học Y Dược Hải Phòng;

Căn cứ Thông tư số 12/2024/TT-BGDĐT ngày 10/10/2024 của Bộ Giáo dục và Đào tạo sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư số 02/2022/TT-BGDĐT ngày 18/01/2022 của Bộ trưởng Bộ Giáo dục và Đào tạo Quy định điều kiện, trình tự, thủ tục mở ngành đào tạo, định chi hoạt động của ngành đào tạo trình độ đại học, thạc sĩ, tiến sĩ;

Căn cứ Quy chế Tổ chức và hoạt động của Trường Đại học Y Dược Hải Phòng ban hành theo Nghị quyết số 02/NQ – HDT – YDHP ngày 02/02/2021 của Hội đồng trường Trường Đại học Y Dược Hải Phòng nhiệm kỳ 2020 - 2025;

Căn cứ Thông báo số 625/TB-BGDĐT ngày 21/4/2024 về Kết luận của Thứ trưởng Hoàng Minh Sơn tại cuộc họp xử lý một số vấn đề về điều kiện tự chủ mở ngành và đảm bảo ngành đào tạo các trình độ của giáo dục đại học;

Căn cứ Biên bản họp Hội đồng Khoa học và Đào tạo ngày 31/3/2025 về việc thông qua việc xác định ngành đào tạo đối với tiến sĩ trong nước, nước ngoài năm học 2024-2025;

Theo đề nghị của ông Trưởng phòng Tổ chức cán bộ,

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Công nhận chuyên ngành đào tạo tiến sĩ đối với bà Vũ Thúy Hà, Tiến sĩ, Giảng viên Bộ môn Mô- Bệnh học, Khoa Y Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, cụ thể như sau:

1. Ngành đào tạo ghi trên bằng: Doctor of philosophy in Medical Sciences
2. Chuyên ngành thông qua: Sản phụ khoa.

Điều 2. Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký ban hành.

Điều 3. Các ông (bà) Trưởng: Phòng Tổ chức cán bộ, Quản lý Đào tạo Đại học, Quản lý Đào tạo Sau đại học, Quản lý khoa học, Bộ môn Mô- Bệnh học, Khoa Y, các đơn vị có liên quan và bà Vũ Thúy Hà chịu trách nhiệm thi hành quyết định này.

Nơi nhận:

- Như điều 3;

- Lưu: VT, TCCB.



HIỆU TRƯỞNG

PGS. TS. Nguyễn Văn Khải



OKAYAMA UNIVERSITY

March 25, 2025

ACADEMIC RECORDS

Faculty: Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences (Doctor's Course)

Major: Biopathological Science

Name: VU THUY HA

Date of Birth: August 31, 1995

Period of Attendance: From October 1, 2021 to March 25, 2025

Subject	Credits	Grade
[Doctoral Program]		
Introduction of Basic Medical Sciences	5.00	pass
Introduction of Clinical Medical Sciences	4.00	pass
Research for Doctoral Degree	5.00	pass
Lecture: Metabolic Syndrome	2.00	pass
Basic Statistics for Health Research	2.00	pass
Lecture and Research Projects: Obstetrics and Gynecology I	2.00	A
Lecture and Research Projects: Obstetrics and Gynecology II	2.00	A
Research Projects and Practicals: Obstetrics and Gynecology I	4.00	A
Research Projects and Practicals: Obstetrics and Gynecology II	4.00	A
Total number of credits	30.00	

Grade (%) : A---90-100 A---80-89 B---70-79 C---60-69

◆---accredited as acquired at Okayama University

pass---accredited without grade because of the characteristic of the subject

Official Seal:



NASU Yasutomo

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

CHỨNG CHỈ BỒI DƯỠNG NGHIỆP VỤ SƯ PHẠM

Cấp cho: **VŨ THÚY HÀ**

Sinh ngày: 31/8/1995

Nơi sinh: Hải Phòng

Đã hoàn thành chương trình

Bồi dưỡng nghiệp vụ Sư phạm cho Giảng viên Đại học, Cao đẳng

Từ ngày 10 tháng 8 năm 2019

đến ngày 10 tháng 11 năm 2019

Hội đồng thi: **Đại học sư phạm, Đại học Huế**

Xếp loại: **Khá**

Thừa Thiên Huế, ngày 25 tháng 11 năm 2019

HIỆU TRƯỞNG

TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM
ĐẠI HỌC HUẾ
KỶ SỸ TS. Lê Anh Phương

Số hiệu: NVSP.222.HH
ĐÀN SAO ĐỨNG VỚI BAN CHỈ ĐẠO
Số vào sổ cấp chứng chỉ: 2914/QĐ-DHSP.01
10-01-2020

Số chứng thực: 257
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM ĐANG GIANG



PHÓ CHỦ TỊCH
Trần Phương



Cambridge Assessment English



THE QUEEN'S AWARD FOR EXCELLENCE 2018



Cambridge English Level 1 Certificate in ESOL International (First)*

This is to certify that

VU THUY HA

has been awarded

Grade C

in the

First Certificate in English

Council of Europe Level B2

**CHỨNG NHẬN
SAO ĐÚNG VỚI BẢN CHÍNH**

Ngày: 24-04-2020

Số: *SAO*. Quyển số: *01*...

PHÒNG CÔNG CHỨNG SỐ 5 TP. HÀI PHÒNG

Overall Score 163

Reading	155
Use of English	182
Writing	177
Listening	140
Speaking	160

Date of Examination **JULY (FCE1) 2018**

Place of Entry **HANOI**

Reference Number **187VN2740009**

Accreditation Number **500/2705/0**

Saul Nassé

Saul Nassé
Chief Executive

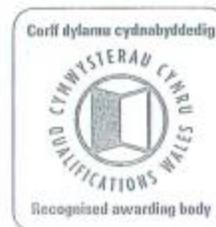
*This level refers to the UK National Qualifications Framework



Regulated by



For more information see <http://register.ofqual.gov.uk>



Date of Issue *07/09/18*
Certificate Number **0062781416**

BẢN SAO

FIRST

First is a general proficiency examination at Level B2 in the Council of Europe's Common European Framework of Reference (CEFR). It is at Level 1 in the UK National Qualifications Framework.

Results are reported using scores on the Cambridge English Scale and certificates are awarded to candidates who achieve the following grades:

- Grade A – CEFR Level C1 (score 180 - 190)
- Grade B – CEFR Level B2 (score 173 - 179)
- Grade C – CEFR Level B2 (score 160 - 172)

Candidates who have achieved a score between 180 and 190 (Grade A) have demonstrated ability at CEFR Level C1. Candidates who have not achieved a passing grade, but score between 140 and 159, receive a certificate stating they demonstrated ability at CEFR Level B1.

A † symbol next to the grade indicates that the candidate was exempt from satisfying the full range of assessment objectives in the examination.

The CEFR covers six levels of language proficiency. Research carried out by the Association of Language Testers in Europe (ALTE) shows what learners can typically do at each level. The table below gives examples of typical ability in each of the skill areas for CEFR Levels C1, B2 and B1.

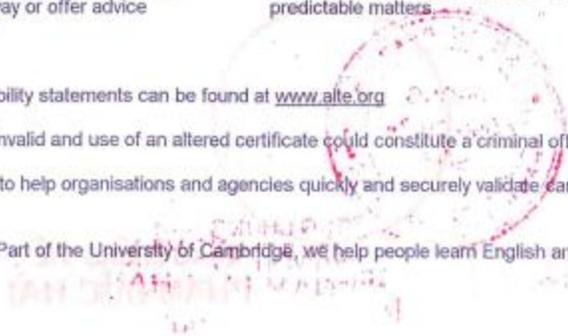
Level C1	Listening and Speaking	Reading and Writing
Overall general ability	CAN contribute effectively to meetings and seminars within own area of work or keep up a casual conversation with a good degree of fluency, coping with abstract expressions.	CAN read quickly enough to cope with an academic course, and CAN take reasonably accurate notes in meetings or write a piece of work which shows an ability to communicate.
Level B2	Listening and Speaking	Reading and Writing
Overall general ability	CAN follow a talk on a familiar topic. CAN keep up a conversation on a fairly wide range of topics.	CAN scan texts for relevant information. CAN make notes while someone is talking or write a letter including non-standard requests.
Social & Tourist	CAN ask for clarification and further explanation, and is likely to understand the answer. CAN keep up a conversation on a fairly wide range of topics.	CAN read the media for information quickly and with good understanding. CAN express opinions and give reasons.
Work	CAN ask for factual information and understand the answer. CAN express her/his own opinion, and present arguments to a limited extent.	CAN understand the general meaning of non-routine letters and understand most of the content. CAN write a simple report of a factual nature and begin to evaluate, advise etc.
Study	CAN answer predictable or factual questions. CAN check that all instructions are understood.	CAN make simple notes that are of reasonable use for essay or revision purposes, capturing most important points. CAN present arguments, using a limited range of expression (vocabulary, grammatical structures).
Level B1	Listening and Speaking	Reading and Writing
Overall general ability	CAN understand straightforward instructions or public announcements. CAN express opinions on abstract/cultural matters in a limited way or offer advice within a known area.	CAN understand routine information and articles. CAN write letters or make notes on familiar or predictable matters.

Further information and examples of the ability statements can be found at www.alte.org

Any alteration to this certificate renders it invalid and use of an altered certificate could constitute a criminal offence.

We provide a Results Verification Service to help organisations and agencies quickly and securely validate candidates' examination results at <https://cambridgeenglish.org/verifiers>

We are Cambridge Assessment English. Part of the University of Cambridge, we help people learn English and prove their skills to the world.



triệu chứng khó thở, đau ngực, SpO₂ thấp lúc nhập viện, có áp xe khoang sau họng, hoặc áp xe nhiều khoang cổ hoặc viêm cân mạc hoại tử là các yếu tố làm tăng khả năng diễn tiến nhiễm trùng cổ sâu nặng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yang W, Hu L, Wang Z, et al. Deep Neck Infection: A Review of 130 Cases in Southern China. *Medicine (Baltimore)*. Jul 2015;94(27):e994. doi:10.1097/md.0000000000000994
2. Priyamvada S, Motwani G. A Study on Deep Neck Space Infections. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. Oct 2019;71(Suppl 1):912-917. doi:10.1007/s12070-019-01583-4
3. Trần Minh Trường. Nhiễm trùng cổ sâu. Bài Giảng Tai Mũi Họng Thực Hành. Nhà xuất bản Y học; 2018:7-38:chap 1.
4. Osunde OD, Akhiwu BI, Efunkoya AA, Adebola AR, Iyogun CA, Arotiba JT. Management of fascial space infections in a Nigerian teaching hospital: A 4-year review. *Niger Med J*. Jan 2012;53(1):12-5. doi:10.4103/0300-1652.99823
5. Yang SW, Lee MH, Lee YS, Huang SH, Chen TA, Fang TJ. Analysis of Life-Threatening Complications of Deep Neck Abscess and the Impact of Empiric Antibiotics. *ORL*. 2008;70(4):249-256. doi:10.1159/000132094
6. Barber BR, Dziegielewski PT, Biron VL, Ma A, Seikaly H. Factors associated with severe deep neck space infections: targeting multiple fronts. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;43(1):35. doi:10.1186/s40463-014-0035-5
7. Umihanic S, Umihanic S, Ramic N, Kamenjakovic S, Tihic N, Mahmutovic E. Predictors of poor outcome of deep neck infections. *Medeniyet Med J*. 2018;33(1):28-32. doi:10.5222/mmj.2018.49140
8. Trần Anh Bích, Trần Minh Trường. Nhiễm trùng cổ sâu trên bệnh nhân đái tháo đường: so sánh hình ảnh lâm sàng và kết quả điều trị với bệnh nhân không đái tháo đường từ 1/2005 đến 9/2006. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2006;11(1)
9. Trần Võ Thủy Chung. Đánh Giá Thang Điểm LRINEC Trong Chẩn Đoán Viêm Mạc Hoại Tử Vùng Đầu Cổ Tại Bệnh Viện Chợ Rẫy. Luận văn Bác sĩ nội trú. Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh; 2015.
10. Mejzlik J, Celakovsky P, Tucek L, et al. Univariate and multivariate models for the prediction of life-threatening complications in 586 cases of deep neck space infections: retrospective multi-institutional study. *J Laryngol Otol*. Sep 2017;131(9):779-784. doi:10.1017/s0022215117001153.

ĐÁNH GIÁ MỐI LIÊN QUAN GIỮA HÌNH THÁI PHÔI NANG VỚI TỈ LỆ LÀM TỔ Ở NHÓM BỆNH NHÂN LÀM THỤ TINH ỨNG NGHIỆM CHUYỂN ĐƠN PHÔI NANG ĐÔNG LẠNH

Vũ Thúy Hà¹, Nguyễn Mạnh Hà², Nguyễn Đình Tảo³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm đánh giá mối liên quan giữa hình thái phôi nang và tỉ lệ làm tổ ở nhóm bệnh nhân làm thụ tinh ống nghiệm và chuyển đơn phôi nang đông lạnh. **Đối tượng và phương pháp:** Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu mô tả trên 384 phôi nang đông lạnh được chuyển đơn phôi vào buồng tử cung của các bệnh nhân làm thụ tinh ống nghiệm tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản và công nghệ mô ghép, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội giai đoạn 2019-2021. **Kết quả:** Trong 384 chu kỳ chuyển đơn phôi đông lạnh, tỉ lệ làm tổ là 54,9%. Tỉ lệ làm tổ của phôi có chất lượng hình thái rất tốt và tốt (72,2% và 61,8%) cao hơn đáng kể so với tỉ lệ làm tổ của phôi chất lượng hình thái trung bình (54,4%) và xấu (25,3%). Cả 3 yếu tố độ giãn rộng khoang phôi, khối tế bào mầm và tế bào lá nuôi đều có mối liên quan đến tỉ lệ làm tổ.

¹Đại học Y Dược Hải Phòng

²Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Đa khoa 16A Hà Đông

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thúy Hà

Email: thuyha.vth@gmail.com

Ngày nhận bài: 19.12.2022

Ngày phản biện khoa học: 12.12.2022

Ngày duyệt bài: 20.12.2022

Tuy nhiên sau khi sử dụng hồi quy logistic, hiệu chỉnh theo tuổi mẹ, số lần chuyển phôi và độ giãn rộng khoang phôi thì chỉ có yếu tố khối tế bào mầm và tế bào lá nuôi có mối liên quan với tỉ lệ làm tổ.

Từ khóa: chuyển đơn phôi đông lạnh, hình thái phôi nang, độ giãn rộng khoang phôi, khối tế bào mầm, tế bào lá nuôi.

SUMMARY

EVALUATING THE ASSOCIATION BETWEEN BLASTOCYST MORPHOLOGY AND IMPLANTATION RATE IN SINGLE BLASTOCYST TRANSFER OF INVITRO FERTILIZATION PATIENTS

Objectives: Evaluating the association between blastocyst morphology and implantation rate in single blastocyst transfer of invitro fertilization patients. **Subjects and methods:** In this cross-sectional study performed at Center of IVF and Tissue engineering - Hanoi Medical University Hospital, the blastocyst morphology and implantation outcomes of 384 single vitrified embryo transfer cycles were evaluated. **Results:** The overall implantation rate was 54.9%. The implantation rates of very good and good morphological blastocyst groups (72.2% and 61.8%) were significantly higher than that of average

morphological group (54.4%) and poor morphological group (25.3%). All 3 criteria of blastocyst morphology (expansion, inner cell mass and trophectoderm) associated with implantation rate. However, after performing logistic regression, adjusting for maternal age, times of embryo transfers, blastocyst expansion, only quality of inner cell mass and trophectoderm were significantly associated with implantation outcome after single vitrified blastocyst transfer.

Keywords: Single vitrified embryo transfer, Blastocyst morphology, Blastocoele expansion, Inner cell mass, Trophectoderm.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mục tiêu của công nghệ hỗ trợ sinh sản (HTSS) nói chung và thụ tinh ống nghiệm (In vitro Fertilization-IVF) nói riêng là chọn và chuyển 01 phôi tốt nhất, đưa đến kết quả một em bé mạnh khỏe ra đời. Trong các phương pháp lựa chọn phôi, đánh giá hình thái chất lượng phôi nang là phương pháp cơ bản, không xâm lấn và được thực hiện phổ biến tại các trung tâm. Nhiều nghiên cứu đánh giá mối liên quan của chất lượng hình thái phôi nang và tỷ lệ làm tổ sau chuyển phôi, tuy nhiên, kết quả còn nhiều tranh cãi. Sự khác nhau giữa các nghiên cứu thể hiện cả trong việc xác định yếu tố có mối liên quan đến kết quả làm tổ trong 3 yếu tố để đánh giá hình thái chất lượng phôi nang, gồm độ giãn rộng khoang phôi (ĐGR khoang phôi), khối tế bào mầm (Inner cell mass - ICM) và tế bào lá nuôi (Trophectoderm - TE). Vì các lý do trên, chúng tôi đã quyết định thực hiện đề tài "Đánh giá mối liên quan giữa hình thái phôi nang với tỷ lệ làm tổ ở nhóm bệnh nhân làm thụ tinh ống nghiệm chuyển đơn phôi nang đông lạnh" với mục tiêu:

1. Khảo sát hình thái phôi nang ở nhóm bệnh nhân làm thụ tinh ống nghiệm và chuyển đơn phôi đông lạnh tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội giai đoạn 2019-2021.

2. Đánh giá mối liên quan giữa hình thái phôi nang và tỷ lệ làm tổ ở nhóm bệnh nhân trên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu được tiến hành tại trung tâm HTSS và công nghệ mô ghép, bệnh viện Đại học Y Hà Nội giai đoạn 2019-2021.

Tiêu chuẩn chọn lựa

- Bệnh nhân điều trị thụ tinh trong ống nghiệm tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản và Công nghệ mô ghép có nuôi phôi đến giai đoạn phôi nang, và thực hiện chuyển đơn phôi nang đông lạnh vào buồng tử cung.

- Hồ sơ có thông tin đầy đủ về: tên, tuổi, chất lượng phôi trước khi trữ đông.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân sử dụng phôi hiến, noãn hiến.
- Bệnh nhân thất bại làm tổ ≥ 3 lần.
- Bệnh nhân có bệnh lý tại tử cung: u xơ tử cung, polyp tử cung, dính buồng tử cung, lạc nội mạc tử cung.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả: Cỡ mẫu của nghiên cứu được tính theo công thức sau:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{P * (1 - P)}{d^2}$$

Lựa chọn tỉ lệ làm tổ sau chuyển phôi nang đông lạnh là $P = 54,3\%$ dựa theo kết quả nghiên cứu của Simon năm 2019 [1], thay vào công thức được $n = 382$.

2.3. Quy trình điều trị của bệnh nhân

- **Quy trình lâm sàng:** kích thích buồng trứng và chọc hút trứng dưới hướng dẫn của siêu âm. Chuẩn bị niêm mạc cho bệnh nhân và chuyển 01 phôi nang dưới hướng dẫn của siêu âm. Hỗ trợ hoàng thể sau chuyển phôi và theo dõi kết quả làm tổ. Sự làm tổ được xác nhận bằng hình ảnh túi thai trong tử cung trên hình ảnh siêu âm sau khi chuyển phôi. Tỷ lệ làm tổ được tính bằng cách lấy số lượng túi thai chia cho số lượng phôi được chuyển.

- **Quy trình phòng thí nghiệm:** Phôi được tạo ra bằng phương pháp ICSI; đông rã phôi bằng phương pháp thủy tinh hóa. Hình thái phôi được đánh giá tại thời điểm trước khi chuyển phôi.

Bảng 1: Đánh giá hình thái phôi nang theo tiêu chuẩn Gardner 1999

Chỉ tiêu đánh giá	Độ	Đặc điểm
Độ giãn rộng khoang phôi	1	Khoang phôi nang < 50% thể tích của phôi
	2	Phôi nang sớm, khoảng $\geq 50\%$ thể tích của phôi
	3	Phôi nang hoàn chỉnh, khoảng chiếm đầy thể tích phôi
	4	Phôi nang nở rộng, màng trong suốt mỏng dần
	5	Phôi nang đang thoát màng
	6	Phôi nang thoát màng hoàn toàn
ICM	A (Tốt)	Có nhiều tế bào, các tế bào nén chặt
	B	Ít tế bào, các tế bào gắn kết lỏng lẻo với nhau
	C	Rất ít tế bào gắn kết lỏng lẻo với nhau
TE	A (Tốt)	Gồm nhiều tế bào gắn kết vào nhau tạo thành lớp biểu bì dính chặt

B	Gồm ít tế bào gắn kết lỏng lẻo
C	Rất ít tế bào

Xếp loại phôi vào 4 nhóm theo chất lượng hình thái, phôi rất tốt (3-6AA), tốt (3-6AB, 3-6BA, 2AA), trung bình (3-6BB, 3-6AC, 3-6CA), và xấu (1-6BC, 1-6CB, 1-6CC, 1-2XX trừ 2AA), cách phân loại trên gần giống của Irani [2] và Zhao [3], chỉ khác phân loại phôi có ĐGR 1 và 2. Vì trên thực tế tại trung tâm, những phôi có ĐGR độ 1-2 không thường xuyên được đánh giá TE và ICM vì khó quan sát chính xác do sự nở hạn chế của khoang phôi.

Thu thập thông tin đối tượng nghiên cứu theo mẫu phiếu thu thập thông tin.

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu. Nghiên cứu hồi cứu, không tác động đến quá trình điều trị của bệnh nhân. Nghiên cứu này được tiến hành sau khi đề cương nghiên cứu đã được sự chấp thuận của hội đồng khoa học, đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội. Nghiên cứu nhằm nâng cao hiệu quả chuyển phôi trong IVF. Các thông tin liên quan đến đối tượng nghiên cứu được giữ bí mật, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu và chu kỳ chuyển phôi

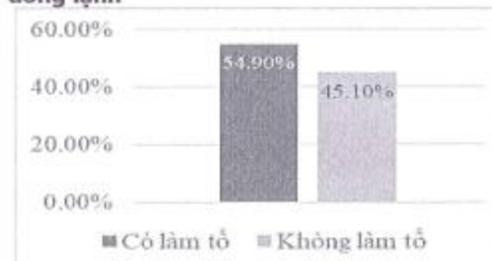
Bảng 2: Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Mean±SD/n(%)
Tuổi mẹ khi chọc trứng	34,54±4,19
Tuổi mẹ khi chuyển phôi	34,64±4,19
Số lần chuyển phôi	
1	88,5% (340)
2	10,2% (39)
3	1,3% (5)
Số noãn MII hữu dụng	10,88±5,38
Số noãn thụ tinh	9,60±4,97
Xếp loại chất lượng hình thái phôi chuyển	
Rất tốt	14,1% (54)
Tốt	26,5% (102)
Trung bình	38,8% (149)
Xấu	20,6% (79)
ĐGR	
1-2	6,5% (25)
3	34,4% (132)
4	31,8% (122)
5	20,1% (77)
6	7,3% (28)
ICM	
A	30,7% (112)
B	57,8% (211)

C	11,5%(42)
TE	
A	28,2%(103)
B	61,4%(224)
C	10,4%(38)

Trung bình tuổi mẹ khi chọc trứng và chuyển phôi là 34,54±4,19 và 34,64±4,19. Trong 384 chu kỳ chuyển phôi, có 340 ca là chuyển phôi lần đầu, chiếm 88,5%, 39 ca chuyển phôi lần 2 chiếm 10,2%, 5 ca chuyển phôi lần 3 chiếm 1,3%, không có ca nào chuyển phôi lần 4 hoặc nhiều hơn. Số noãn MII hữu dụng và số noãn thụ tinh trung bình là 10,88±5,38 và 9,60±4,97. Trong 384 phôi nang đông lạnh được chuyển, có 54 phôi chất lượng rất tốt chiếm tỷ lệ thấp nhất với 14,1%, có 102 phôi chất lượng tốt chiếm 26,6%, có 149 phôi chất lượng trung bình chiếm tỷ lệ nhiều nhất với 38,8% và có 79 phôi chất lượng xấu chiếm 20,6%. Theo ĐGR khoang phôi, phôi chuyển chủ yếu có ĐGR 3 và 4 (34,4% và 31,8%), chiếm tỷ lệ thấp nhất là phôi nang giai đoạn sớm (ĐGR 1-2) và phôi đã thoát màng (ĐGR=6), lần lượt là 6,5% và 7,3%. Về ICM, tỷ lệ phôi có ICM loại B chiếm tỷ lệ cao nhất (57,8%). Về TE, phôi cũng chủ yếu ở nhóm TE loại B (61,4%).

Tỷ lệ làm tổ sau chuyển đơn phôi nang đông lạnh



Hình 1: Tỷ lệ làm tổ sau chuyển đơn phôi nang đông lạnh

Trong 384 phôi được chuyển, tỷ lệ làm tổ 54,9% tương ứng 211 phôi; 173 phôi không làm tổ tương ứng với 45,1%.

3.2. Môi liên quan giữa hình thái phôi nang và kết quả làm tổ

Bảng 3: Môi liên quan giữa xếp loại chất lượng hình thái phôi nang và kết quả làm tổ

Chất lượng hình thái	Số chu kỳ (n)	Có làm tổ % (n)	Không làm tổ % (n)	OR (CI95%)	P
Rất tốt	54	72,2 (39)	27,8 (15)	1	

Tốt	102	61,8 (63)	38,2 (39)	1,61 (0,78-3,29)	NS
Trung bình	149	54,4 (81)	45,6 (83)	2,18 (1,11-4,30)	*
Xấu	79	25,3 (20)	74,7 (59)	7,67 (3,51-6,77)	**

NS: $p > 0,05$; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,001$

Nhận xét: Tỷ lệ làm tổ ở nhóm phôi có hình thái rất tốt và tốt là cao nhất, lần lượt là 72,2% và 61,8%. Trong khi đó, tỷ lệ làm tổ ở nhóm phôi chất lượng hình thái xấu là 25,3%. Khi chất lượng hình thái phôi giảm dần từ rất tốt đến xấu, tỷ lệ làm tổ giảm rõ rệt. Cụ thể phôi hình thái trung bình có OR làm tổ giảm 2,18 lần so với phôi có chất lượng rất tốt, con số này ở phôi hình thái xấu là 7,67 lần.

Bảng 4: Môi liên quan giữa từng tiêu chí đánh giá hình thái phôi nang và kết quả làm tổ

	Tỷ lệ làm tổ % (n)	P
Độ giãn rộng khoang phôi		
≤2	20,0% (5) ^a	NS: p^{ae} p^{bd} p^{be} p^{cd} p^{de} * : p^{ab} p^{ad} p^{bc} p^{ce} ** : p^{ac}
3	52,3% (69) ^b	
4	68,0 (83) ^c	
5	54,5% (42) ^d	
6	42,9% (12) ^e	
ICM		
A	69,6% (78) ^a	* : p^{ab} p^{bc} ** : p^{ac}
B	55,5% (117) ^b	
C	31,0% (13) ^c	
TE		
A	66,0% (68) ^a	NS: p^{ab} * : p^{bc} p^{bc}
B	57,1% (128) ^b	
C	31,6% (12) ^c	

NS: $p > 0,05$; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,001$

Nhận xét: Về ĐGR khoang phôi, tỷ lệ làm tổ của phôi có ĐGR 4 và 5 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, lần lượt là 68,0% và 54,5% ($p > 0,05$). Hai nhóm phôi có ĐGR 4 và 5 đều có tỷ lệ làm tổ cao hơn nhóm phôi có ĐGR ≤2 (20,0%). Về ICM, nhóm phôi có chất lượng hình thái ICM loại A có tỷ lệ làm tổ cao nhất (69,6%), cao hơn nhóm có hình thái ICM loại B (55,5%), và cao hơn đáng kể nhóm phôi có hình thái phôi loại C (31,0%). Về TE, nhóm phôi có chất lượng hình thái TE loại A và B có tỷ lệ làm tổ là 66,0% và 57,1%, cao hơn nhóm phôi có hình thái TE loại C (31,6%).

Bảng 5: Hồi quy logistic khả năng làm tổ của phôi theo các yếu tố đánh giá hình thái phôi nang

	Có làm tổ %	Không làm tổ %	OR ^a (95% CI)	p
--	-------------	----------------	--------------------------	---

Độ giãn rộng khoang phôi				
≤2	20,0%	80,0%	1	
3	52,3%	47,7%	1,85 (0,30-1134)	NS
4	68,0%	32,0%	3,16 (0,51-19,6)	NS
5	54,5%	45,5%	1,69 (0,27-10,69)	NS
6	42,9%	57,1%	1,11 (0,16-7,71)	NS
ICM				
C	31,0%	69,0%	1	
A	69,6%	30,4%	2,64 (1,10-6,37)	*
B	55,5%	44,5%	1,76 (0,80-3,87)	NS
TE				
C	68,4%	31,6%	1	
A	34,0%	66,0%	2,97 (1,17-7,49)	*
B	42,9%	57,1%	2,47 (1,09-5,57)	*

NS: $p > 0,05$; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,001$

Hồi quy logistic khả năng làm tổ của phôi và các yếu tố đánh giá hình thái phôi nang, được hiệu chỉnh theo tuổi mẹ khi chọc trứng và số lần chuyển phôi. ICM và TE có ảnh hưởng đến tỷ lệ làm tổ của phôi có ý nghĩa thống kê. Cụ thể, ICM loại A có OR làm tổ gấp 2,64 lần OR làm tổ của ICM loại C (CI95% 1,10-6,37; $p < 0,05$). Tỷ lệ làm tổ của phôi có ICM loại B cao hơn ICM loại C, tuy nhiên OR làm tổ khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Với TE, tỷ lệ làm tổ tăng khi chất lượng TE tăng dần (từ loại C đến loại A). Phôi có TE loại B có OR làm tổ tăng 2,47 lần (CI95% 1,09-5,57; $p < 0,05$) so với OR làm tổ của phôi có TE loại C, con số này là 2,97 lần với phôi có TE loại A (CI95% 1,17-7,49; $p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ làm tổ sau chuyển đơn phôi nang đông lạnh. Chúng tôi nghiên cứu trên 384 chu kỳ chuyển đơn phôi nang đông lạnh. Tỷ lệ làm tổ là 54,9% (211/384) (tuổi mẹ trung bình là 34,34±4,14). Nghiên cứu đoàn hệ của Ozgur 2021 [4] cho tỷ lệ làm tổ là 50,9%, tương đương với tỷ lệ làm tổ của chúng tôi ($p > 0,05$). Nghiên cứu của tác giả có đối tượng và phương pháp có nhiều điểm tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, được thực hiện trên 1795 chu kỳ chuyển đơn phôi nang đông lạnh, và tuổi của bà mẹ tham gia nghiên cứu cũng được giới hạn dưới 42 tuổi.

4.2. Môi liên quan giữa hình thái phôi nang và kết quả làm tổ. Kết quả nghiên cứu

của chúng tôi cho thấy có mối liên quan giữa chất lượng hình thái phôi nang và tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ làm tổ của phôi xấu là 25,3%, tăng lên 54,4%, 61,8% và 72,2% ở nhóm phôi có chất lượng hình thái trung bình, tốt và rất tốt ($p < 0,05$). Kết quả của nghiên cứu này ủng hộ cho giả thuyết của nhiều nghiên cứu trước đó, như nghiên cứu của Irani trên 417 chu kỳ chuyển đơn phôi nang đông lạnh [2].

Sử dụng hồi quy logistic nhị phân đa biến, kết quả cho thấy trong 3 yếu tố đánh giá chất lượng hình thái, ICM và TE là yếu tố quan trọng trong kết quả làm tổ của các chu kỳ chuyển đơn phôi nang. Trong nhiều nghiên cứu trước đây, có sự tranh cãi về việc yếu tố nào trong 3 yếu tố đánh giá chất lượng hình thái có mối liên quan với khả năng làm tổ cũng như các kết quả IVF khác.

ĐGR khoang phôi có vai trò trong giai đoạn đầu của quá trình phôi nang làm tổ, bao gồm quá trình phôi thoát khỏi màng trong suốt, điều hòa tín hiệu hCG, bám dính và xâm nhập vào niêm mạc tử cung [5]. Nhiều nghiên cứu cho rằng ĐGR khoang phôi nang là yếu tố quan trọng trong dự đoán hiệu quả IVF hơn là ICM và TE, như nghiên cứu của Zhao thực hiện trên 1154 chu kỳ chuyển 1-2 phôi nang đông lạnh [3], hay nghiên cứu của Ozgur trên 1795 chu kỳ chuyển đơn phôi nang [4] và nghiên cứu của Du thực hiện trên cả chu kỳ chuyển phôi nang tươi và đông lạnh [6].

ICM là phần sẽ biệt hóa thành thai nhi, trong khi TE biệt hóa thành rau thai. Trên cơ sở đó, nhiều nghiên cứu cho rằng ICM sẽ là yếu tố quan trọng hơn trong dự đoán tỷ lệ có thai khi chuyển phôi [7]. Nghiên cứu của Irani chỉ ra ICM và ĐGR là 2 yếu tố có giá trị nhất trong dự đoán khả năng làm tổ của chuyển phôi nang đơn bội. ICM cũng có vai trò trong thúc đẩy sự phát triển của TE thông qua việc tiết Fgf4. Cũng theo Irani, các phôi đơn bội có ICM và TE chất lượng tốt sẽ có khả năng nở rộng trở lại sau khi sinh thiết TE [2].

Tuy nhiên trong các năm gần đây, hầu hết các nghiên cứu gần chỉ ra TE chứ không phải ICM là yếu tố quan trọng trong việc dự đoán khả năng làm tổ. Nghiên cứu của Chen chỉ ra rằng TE là yếu tố quan trọng nhất dự đoán khả năng có thai của chu kỳ chuyển đơn phôi nang đông lạnh [8], vì TE tốt sẽ giúp điều hòa hoạt động bơm của các kênh ion giữa trong và ngoài khoang phôi, tích tụ dịch nội bào và dẫn đến sự giãn rộng khoang phôi. Hơn nữa, mặc dù TE sẽ biệt hóa thành rau thai mà không phải là thai nhi như ICM, nhưng TE đóng vai trò trong giai đoạn các tế bào nuôi xâm nhập vào niêm mạc tử

cung, tạo sự kết nối với hệ miễn dịch của mẹ. TE chất lượng tốt sẽ tiết ra hCG sớm- hormon có vai trò trong dung hòa miễn dịch giữa người mẹ và thai nhi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau khi dùng hồi quy logistic đa biến hiệu chỉnh các yếu tố đánh giá chất lượng hình thái phôi nang thấy rằng, cả ICM và TE đều có vai trò quan trọng trong kết quả làm tổ. Với TE, phôi có TE loại A hay B đều có OR tỷ lệ làm tổ cao hơn so với loại C. Với ICM, chỉ phôi có ICM loại A là cho tỷ lệ làm tổ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với loại C.

4.3. Bàn luận về thiết kế nghiên cứu, các điểm mạnh và điểm yếu. Điểm mạnh ở nghiên cứu của chúng tôi đó là chỉ lựa chọn chu kỳ chuyển 01 phôi nang, nghiên cứu đơn trung tâm, do vậy quy trình và nguyên tắc điều trị giữa các chu kỳ chuyển phôi có tính thống nhất. Đánh giá hình thái phôi nang đều sử dụng thang điểm của Schoolcraft & Gardner, và phôi cũng được đánh giá bởi những chuyên viên phôi được đào tạo nhất quán về phương pháp đánh giá hình thái phôi, giảm sự sai khác chủ quan trong đánh giá. Nghiên cứu của chúng tôi có số lượng phôi thuộc nhóm ICM và/hoặc TE loại C lớn hơn 10%. Nhiều nghiên cứu, tỷ lệ phôi có xếp loại TE và ICM loại C thấp, nhỏ hơn 10%, hoặc thậm chí nhỏ hơn 5%. Điểm yếu của nghiên cứu là do đặc tính của thiết kế nghiên cứu hồi cứu nên sai số là không tránh được. Số lượng các phôi ở nhóm ĐGR ≤ 2 và nhóm ĐGR=6 còn ít; tương tự số phôi có chất lượng ICM và/hoặc TE loại C vẫn chưa thực sự đủ lớn (do thực hành lâm sàng sẽ ưu tiên chuyển các phôi có hình thái chất lượng tốt). Một điểm nữa là nghiên cứu chỉ ghi nhận hình thái phôi nang sau rã đông mà không đánh giá hình thái phôi trước rã đông.

Do vậy, tương lai cần có các nghiên cứu tiến cứu với số lượng mẫu lớn hơn để đánh giá chính xác sự ảnh hưởng của hình thái phôi nang và kết quả IVF (bao gồm từ khi làm tổ cho đến khi sinh sống và các kết cục thai kỳ khác như tỷ lệ sảy thai, sinh non, trẻ nhẹ cân.v.v). Bên cạnh đó, ngoài 3 yếu tố cơ bản trong đánh giá hình thái phôi nang, một số yếu tố khác liên quan đến động học hình thái có thể là yếu tố dự đoán khả năng làm tổ như: thời điểm bắt đầu giai đoạn phôi nang (ngày 4, ngày 5 hoặc ngày 6), tốc độ giãn nở trở lại của phôi sau khi rã đông, sự phát triển của các yếu tố hình thái phôi nang sau rã đông cũng nên được cân nhắc đưa vào nghiên cứu.

IV. KẾT LUẬN

Phôi được chia là 4 nhóm chất lượng hình

thái gồm rất tốt, tốt, trung bình và xấu, chiếm tỷ lệ lần lượt là 14,1%; 26,5%; 38,8% và 20,6%. Tỷ lệ làm tổ sau chuyển đơn phôi nang đông lạnh là 54,9% (211/384). Đánh giá chất lượng hình thái phôi nang là yếu tố quan trọng giúp chọn lựa ra một phôi để chuyển trong các chu kỳ chuyển đơn phôi nang đông lạnh. Trong 3 yếu tố đánh giá hình thái phôi nang, nên ưu tiên lựa chọn dựa trên chất lượng ICM và TE.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Simon C., Gomez C., Cabanillas S. và cộng sự. (2019). In vitro fertilization with personalized blastocyst transfer versus frozen or fresh blastocyst transfer: a multicenter, randomized clinical trial. *Fertility and Sterility*, 112(3), e56–e57.
2. Irani M., Reichman D., Robles A. và cộng sự. (2017). Morphologic grading of euploid blastocysts influences implantation and ongoing pregnancy rates. *Fertility and Sterility*, 107(3), 664–670.
3. Zhao Y.-Y., Yu Y., và Zhang X.-W. (2018). Overall Blastocyst Quality, Trophoctoderm Grade, and Inner Cell Mass Grade Predict Pregnancy Outcome in Euploid Blastocyst Transfer Cycles. *Chin Med J (Engl)*, 131(11), 1261–1267.
4. Ozgur K., Berkanoglu M., Bulut H. và cộng sự. (2021). Blastocyst age, expansion, trophoctoderm morphology, and number cryopreserved are variables predicting clinical implantation in single blastocyst frozen embryo transfers in freeze-only-IVF. *J Assist Reprod Genet*, 38(5), 1077–1087.
5. Parks J.C., McCallie B.R., Janesch A.M. và cộng sự. (2011). Blastocyst gene expression correlates with implantation potential. *Fertil Steril*, 95(4), 1367–1372.
6. Du Q.-Y., Wang E.-Y., Huang Y. và cộng sự. (2016). Blastocoele expansion degree predicts live birth after single blastocyst transfer for fresh and vitrified/warmed single blastocyst transfer cycles. *Fertility and Sterility*, 105(4), 910–919.e1.
7. Subira J., Craig J., Turner K. và cộng sự. (2016). Grade of the inner cell mass, but not trophoctoderm, predicts live birth in fresh blastocyst single transfers. *Human Fertility*, 19(4), 254–261.
8. Chen X., Zhang J., Wu X. và cộng sự. (2014). Trophoctoderm morphology predicts outcomes of pregnancy in vitrified-warmed single-blastocyst transfer cycle in a Chinese population. *J Assist Reprod Genet*, 31(11), 1475–1481.

TÌNH HÌNH SỬ DỤNG ỨNG DỤNG OURHEALTH TRONG QUẢN LÝ, CHĂM SÓC SỨC KHỎE CÁN BỘ CÔNG TY CÔNG NGHỆ CAO VIETTEL TỪ THÁNG 8 - 11/2021

Nguyễn Thị Ngọc¹, Lê Ngọc Hà^{1,2}, Phạm Thị Ngọc Bích^{1,2},
Hồ Thị Kim Thanh^{1,2}, Phạm Lê Tuấn³

TÓM TẮT

Nghiên cứu mô tả cắt ngang nhằm mô tả thực trạng sử dụng ứng dụng Ourhealth trong quản lý và chăm sóc sức khỏe cho cán bộ công nhân viên của Tổng công ty Công nghiệp Công nghệ cao Viettel từ tháng 8 đến tháng 11 năm 2021. Trong khoảng thời gian nghiên cứu 111 đối tượng tham gia có tổng 247 lần tương tác trên ứng dụng, chủ yếu thông qua hình thức gọi và nhắn tin trực tiếp với bác sĩ. Nhóm đối tượng có bệnh mạn tính có trung bình số lần tương tác trên ứng dụng cao hơn nhóm khỏe mạnh và nhóm có yếu tố nguy cơ. Có sự thay đổi đáng kể trong quyết định thay đổi kế hoạch khám bệnh sau khi có sự hỗ trợ của bác sĩ qua ứng dụng. Trước khi liên hệ bác sĩ, hơn một nửa số lần đối tượng dự định tự điều trị

ngoại trú, còn lại dự định khám cấp cứu và khám tại khoa khám bệnh. Sau khi liên hệ bác sĩ, số lần dự định điều trị ngoại trú và khám tại khoa khám bệnh tăng, số lần dự định khám cấp cứu của các đối tượng nghiên cứu giảm. Sự thay đổi nhận thức, hành vi có ý nghĩa quan trọng trong việc thay đổi mô hình bệnh tật trong hệ thống y tế và đặc biệt trong thời gian dịch bệnh góp phần thay đổi phương thức tiếp cận người bệnh, tiếp cận từ xa là một xu thế tất yếu trong thời kỳ mới. **Từ khóa:** Ứng dụng sức khỏe, Ourhealth, khám cấp cứu không cần thiết, Viettel

Từ viết tắt: VHT – Tổng Công ty Công nghiệp Công nghệ cao Viettel; VDSK: văn đề sức khỏe

SUMMARY

THE SITUATION OF USING OURHEALTH APPLICATION IN MANAGEMENT AND HEALTH CARE OF EMPLOYEES OF VIETTEL HI-TECH COMPANY FROM AUGUST TO NOVEMBER 2021

A cross-sectional descriptive study to describe the current situation of using Ourhealth application in management and health care for employees of Viettel High-Tech Industry Corporation from August to November 2021. During the study period In the study,

¹ Trường Đại học Y Hà Nội

² Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

³ Bộ Y tế

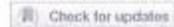
Chịu trách nhiệm chính: Hồ Thị Kim Thanh

Email: hokimthanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 24.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 12.12.2022

Ngày duyệt bài: 26.12.2022



OPEN Apolipoprotein-B mRNA-editing complex 3B could be a new potential therapeutic target in endometriosis

Thuy Ha Vu^{1,3}, Keiichiro Nakamura^{1✉}, Kunitoshi Shigeyasu², Chiaki Kashino¹, Kazuhiro Okamoto¹, Kotaro Kubo¹, Yasuhiko Kamada¹ & Hisashi Masuyama¹

This study investigated the correlation of Apolipoprotein-B mRNA-editing complex 3B (APOBEC3B) expression with hypoxia inducible factor 1 α (HIF-1 α), Kirsten rat sarcoma virus (KRAS) and phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA) in endometriosis patients, and the inhibitory effects of APOBEC3B knockdown in a human endometriotic cell line. Here, APOBEC3B, HIF-1 α , KRAS, and PIK3CA were examined in patients with and without endometriosis using reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). The apoptosis, cell proliferation, invasion, migration, and biological function of APOBEC3B knockdown were explored in 12Z immortalized human endometriotic cell line. We observed APOBEC3B, HIF-1 α , KRAS and PIK3CA expressions were significantly higher in endometriosis patients ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.029$, $p = 0.001$). Knockdown of APOBEC3B increased apoptosis, which was 28.03% and 22.27% higher than in mock and control siRNA samples, respectively. APOBEC3B knockdown also decreased PIK3CA expression and increased Caspase 8 expression, suggesting a potential role in the regulation of apoptosis. Furthermore, knockdown of APOBEC3B significantly inhibited cell proliferation, invasion, and migration compared to mock and control siRNA. (Cell proliferation: mock: $p < 0.001$ and control siRNA: $p = 0.049$. Cell invasion: mock: $p < 0.001$ and control siRNA: $p = 0.029$. Cell migration: mock: $p = 0.004$, and control siRNA: $p = 0.014$). In conclusion, this study suggests that APOBEC3B may be a new potential therapeutic target for endometriosis.

Keywords Apolipoprotein-B mRNA-editing complex 3B, Endometriosis, Apoptosis, Potential therapeutic target

Endometriosis is characterized by the presence of ectopic and functional endometrial glands and stroma in the extrauterine cavity, which affects 6%–10% of women of reproductive age¹. Hypoxia is also recognized as significantly involved in the development of endometriosis, and the most common method to determine tissue hypoxia is through the detection of HIF-1 α . A growing body of evidence demonstrates that hypoxia plays an essential role in regulating the disease phenotypes of endometriosis, such as increasing adhesion ability and aberrant production of pro-inflammatory cytokines². It has also been reported that driver mutations in KRAS and PIK3CA genes are expressed in endometriosis and ovarian cancer, but the mechanisms are still poorly understood³.

We focused on deoxyribonucleic acid (DNA) editing, such as APOBEC3B in endometriosis. APOBEC3 family (A3A, A3B, A3C, A3D, A3E, A3G, and A3H) is an expansive group of proteins that deaminate cytosine (C) to uracil (U) (C \rightarrow U) in ribonucleic acid (RNA) and single-stranded deoxyribonucleic acid (DNA)^{4–6}. DNA editing is a recently identified epigenetic mechanism that regulates of essential genes by altering their amino acid sequences, leading to changes in gene expression^{4,6}.

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University Graduate School of Medicine, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan. ²Department of Gastroenterological Surgery, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University Graduate School of Medicine, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan. ³Department of Histopathology, Haiphong University of Medicine and Pharmacy, 72A Nguyen Binh Khiem St, Ngo Quyen Dist, Hai Phong 180000, Vietnam. [✉]email: k-nakamu@cc.okayama-u.ac.jp

Endometriosis patients can develop endometriosis-associated ovarian cancer, as shown in many studies. Women with a history of endometriosis had approximately twice the relative risk for clear cell or endometrioid ovarian carcinomas^{7–9}. APOBEC3B has also been reported to be involved in endometriosis-associated ovarian cancer, including ovarian clear cell carcinoma¹⁰. Notably, Revathi et al. reported that the relationship between APOBEC3B and PIK3CA involves genetic alterations in endometriosis¹¹. Therefore, this study aimed to investigate the correlation of APOBEC3B expression with HIF-1 α and PIK3CA in endometriosis patients and the inhibitory effects of APOBEC3B knockdown in human endometriotic cell lines. Understanding the molecular mechanisms underlying endometriosis may lead to new opportunities for diagnostic and potential therapeutic strategies.

Results

Overexpressions of APOBEC3B, HIF-1 α , KRAS, and PIK3CA in endometriosis patients

We measured the expression levels of APOBEC3B, HIF-1 α , KRAS, and PIK3CA in the endometriosis group ($n = 15$) and non-endometriosis group ($n = 5$) by RT-PCR. APOBEC3B, HIF-1 α , KRAS, and PIK3CA expressions were significantly higher in the endometriosis group than in the non-endometriosis group ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.029$ and $p = 0.001$, Fig. 1A). We also examined the relationship of APOBEC3B, KRAS, and PIK3CA expressions with HIF-1 α . The expressions of APOBEC3B and PIK3CA were significantly correlated with HIF-1 α (APOBEC3B: $R = 0.779$, $R^2 = 0.608$, $p < 0.001$, and PIK3CA: $R = 0.728$, $R^2 = 0.530$, $p < 0.001$, Fig. 1B). We also sought the relationship of expressions of APOBEC3B with PIK3CA and KRAS. PIK3CA was found to be significantly correlated with APOBEC3B ($R = 0.919$, $R^2 = 0.845$, $p < 0.001$, Fig. 1C).

Hypoxia strengthened APOBEC3B and knockdown of APOBEC3B suppressed HIF-1 α

As shown in Fig. 2, hypoxia at different concentrations (5%, 1% O₂) activated expressions of HIF-1 α , APOBEC3B, KRAS, and PIK3CA in 12Z endometriotic cell line, as measured by RT-PCR. As expected, the 12Z endometriotic cell line cultured under hypoxic conditions (1% O₂) showed a significant increase in HIF-1 α expression compared to cultures maintained at 20% O₂ ($p = 0.008$) and 5% O₂ ($p = 0.008$). Similarly, under hypoxic conditions (1% O₂), the 12Z cell line exhibited a marked increase in APOBEC3B expression compared to those at 20% O₂ ($p = 0.044$) and 5% O₂ ($p = 0.037$). Additionally, the impact of APOBEC3B knockdown on the expression of HIF-1 α expressions in the 12Z endometriotic cell line was examined. After transfection with APOBEC3B siRNA, HIF-1 α expression was significantly decreased compared to the mock sample ($p = 0.042$) (Fig. 3D).

Knockdown of APOBEC3B increased apoptosis and activated apoptosis pathway-related factors

We examined the changes in APOBEC3B expression after the knockdown of APOBEC3B in the 12Z endometriotic cell line. The knockdown efficiency of APOBEC3B was confirmed by RT-PCR, and APOBEC3B expression was significantly decreased following APOBEC3B siRNA transfection into 12Z endometriotic cell line (Mock: $p = 0.029$ and control siRNA: $p = 0.033$, Fig. 3A). After transfection of the APOBEC3B siRNA into the 12Z endometriotic cell line, we also performed an MTS assay to evaluate cell proliferation. The percentages of viable cells decreased by 43.9% (mock) and by 31.0% (control siRNA), compared to those transfected with APOBEC3B siRNA (mock: $p < 0.001$, and control siRNA: $p = 0.001$; Fig. 3B). Representative flow cytometric data revealed that the transfection of APOBEC3B for 48 h increased AnnexinV-FITC and PI-positive signals. APOBEC3B siRNA induced early and late apoptosis in the 12Z endometriotic cell line compared to the proportions in the mock and control siRNA groups of 28.03% and 22.27%, respectively. Therefore, APOBEC3B siRNA likely regulates the early and late apoptosis in the 12Z endometriotic cell line (Fig. 3C).

We examined the effects of APOBEC3B knockdown on the expression of KRAS, PIK3CA, and Caspase 8 in the 12Z endometriotic cell line. After transfection of APOBEC3B siRNA, PIK3CA expression significantly decreased (Mock; $p = 0.045$). In contrast, Caspase 8 expression following transfection of APOBEC3B siRNA significantly increased (Mock; $p = 0.027$). These results suggest that the knockdown of APOBEC3B regulates the apoptosis pathway via suppression of PIK3CA and activation of Caspase 8 (Fig. 4A).

Knockdown of APOBEC3B attenuated cell proliferation, monolayer growth, cell invasion, and migration

We performed cell invasion and migration assays and examined monolayer growth in 12Z endometriotic cell line transfected with mock, control, and APOBEC3B siRNA. The proportions of cells capable of invasion declined by 33.9% (mock) and by 30.7% (control siRNA), compared to those transfected with APOBEC3B siRNA (mock: $p < 0.001$, and control siRNA: $p = 0.029$; Fig. 4B). Moreover, the percentages of cells capable of migration markedly decreased by 59.2% (mock) and by 25.9% (control siRNA) compared to those transfected with APOBEC3B siRNA (mock; $p = 0.001$, control siRNA; $p = 0.014$; Fig. 4C). Furthermore, the knockdown of APOBEC3B significantly inhibited monolayer growth in the 12Z endometriotic cell line compared with mock and control siRNA (Day 6: mock; $p < 0.001$, control siRNA; $p = 0.049$, Fig. 4D). These results demonstrate that APOBEC3B potentially affects the proliferation, migratory, and invasive ability of 12Z endometriotic cells.

Discussion

The mechanisms involved in endometriosis include aberrant inflammatory responses, abnormal angiogenesis, hypoxia, and genetics. Knockdown of APOBEC3B in an endometriotic cell line affected many important pathological mechanisms. This indicates that APOBEC3B could become a promising treatment for endometriosis. We further confirmed that the expression of APOBEC3B was higher in the endometriosis patient group compared to that of the control.

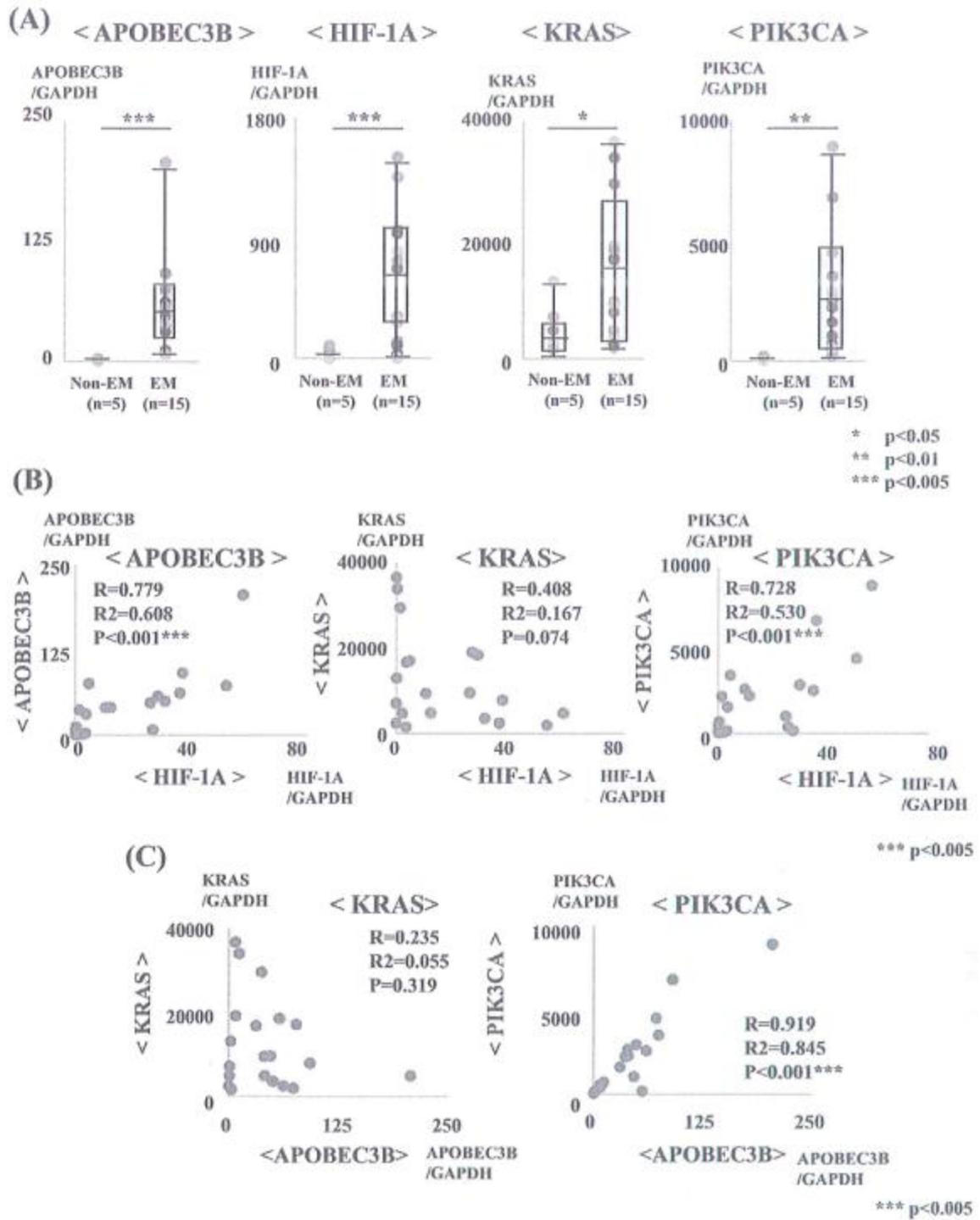


Figure 1. (A) Tissue analysis of APOBEC3B, HIF-1 α , KRAS, PIK3CA in 5 non-endometriosis and 15 endometriosis patients. (B) Regression analysis of HIF-1 α with APOBEC3B, KRAS, and PIK3CA in 5 non-endometriosis and 15 endometriosis patients. (C) Regression analysis of APOBEC3B with KRAS and PIK3CA in 5 non-endometriosis and 15 endometriosis patients.

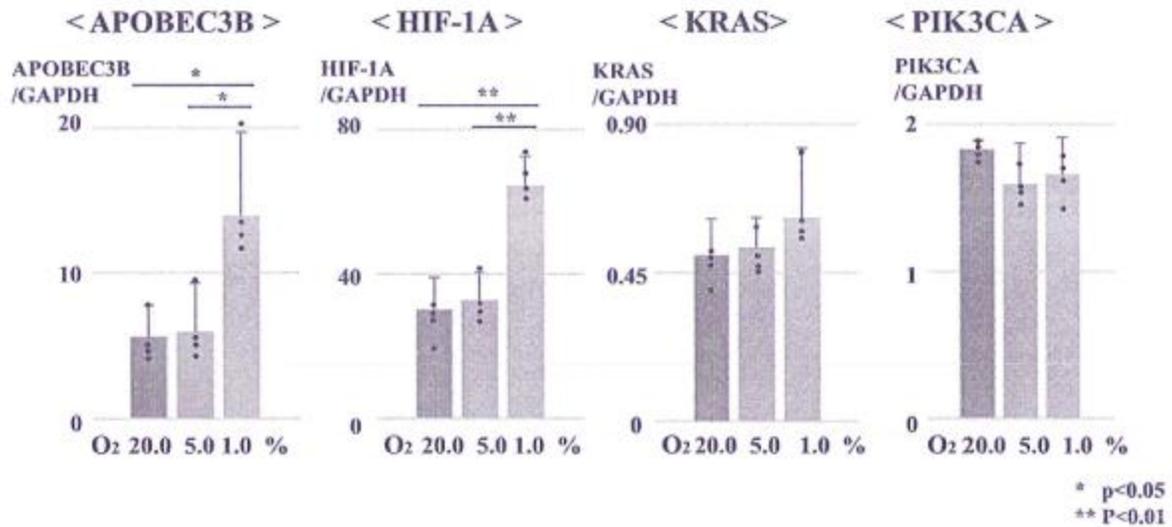


Figure 2. HIF-1 α , APOBEC3B, KRAS, and PIK3CA expressions were measured with RT-PCR in the 12Z endometriotic cell line at different concentrations of O₂ (20% O₂, 5% O₂, 1% O₂) for 48 h.

APOBEC families regulate the post-transcriptional activity of essential genes by altering their amino acid sequences, leading to changes in gene expression. APOBEC families induce cytosine (C) to uracil (U) (C→U) transitions. APOBEC3B is generally expressed at higher levels compared to other APOBEC3 family members^{4,6}. An analysis of multiple cancers detected enrichment of APOBEC3B in some types of tumor: bladder, breast, head and neck, lung adenocarcinoma, lung squamous cell carcinoma, prostate, clear cell renal, and uterine¹². High APOBEC3B levels have been reported in bladder, bile duct, lung, gastric, esophageal, neuroendocrine, and ovarian tumors^{13–20}. APOBEC3B is over-expressed in breast, cervical, and non-small cell lung cancer, and its overexpression is correlated with survival^{14, 21, 22}.

A previous study found that endometriotic lesions harbored somatic mutations, including mutations in the well-known cancer driver genes PIK3CA and KRAS²³. In-vitro assays indicated that KRAS and PIK3CA mutations played causative roles in the aggressive behavior of endometriosis²⁴. In the link with APOBEC3B, helical domain hotspot mutations in the PIK3CA gene in multiple cancers were found, and the upregulation of APOBEC3B is correlated with increased mutational load of PIK3CA in esophageal squamous cell carcinoma, breast and cervical cancers^{18, 25}. KRAS mutations have been associated with downregulated expression of APOBEC3B in non-small cell lung cancer. The presence of KRAS mutations may influence the expression levels of APOBEC3B, suggesting a potential interplay between KRAS signaling and APOBEC3B activity¹⁴.

Therefore, we confirmed the relationship among expressions of APOBEC3B, HIF-1 α , KRAS, and PIK3CA in the endometriotic cell line. We observed the overexpression of APOBEC3B, HIF-1 α , KRAS, and PIK3CA in the endometriosis patient group and the correlation of APOBEC3B with HIF-1 α and PIK3CA. Accordingly, we conducted investigations of not only these targets in an endometriotic cell line but also HIF-1 α and PIK3CA in the APOBEC3B knockdown cell line.

Regarding to APOBEC3B expression in response to hypoxia, Bader et al. also have shown that hypoxic conditions (which include cyclic variations between <0.1% and 2% O₂) lead to the induction of APOBEC3B expression²⁶. Cells exposed to fluctuating/cyclic hypoxic conditions stabilize HIF-1 α , leading to the increased expression of HIF-target genes, including APOBEC3B. APOBEC3B has been associated with the NF- κ B transcription factor, which is known to be active in hypoxic environments²⁷. Treatment with an NF- κ B inhibitor (Bay11-7085) partially inhibited the induction of APOBEC3B protein in cyclic hypoxia²⁶. This suggests a specific role for HIF1 α in regulating APOBEC3B expression in response to hypoxia. The present study demonstrates that APOBEC3B, HIF-1 α , KRAS, and PIK3CA expressions were significantly higher in endometriotic specimens than non-endometriotic specimens. APOBEC3B and PIK3CA expressions were significantly correlated with HIF-1 α in endometriosis patients.

In this study, we showed that the knockdown of APOBEC3B in the endometriotic cell line promoted apoptosis. This result is consistent with the studies which demonstrated that the downregulation of APOBEC3B increased apoptosis in biliary tract cancer and chondrosarcoma^{28, 29}.

Furthermore, APOBEC3B may negatively regulate apoptosis in cervical cancer cells via apoptosis-associated factors such as caspase³⁰. Similarly, caspase-3, -8, and -9 activity were significantly increased in chondrosarcoma cells with APOBEC3B knockdown²⁹. Our study also observed that knockdown of APOBEC3B decreased PIK3CA and increased Caspase 8 expressions in the endometriotic cell line. This is consistent with other studies that indicated that upregulation of APOBEC3B is correlated with increased PIK3CA^{18, 25}. Therefore, we hypothesized that PIK3CA may act as an essential factor for APOBEC3B to regulate apoptosis-related pathways.

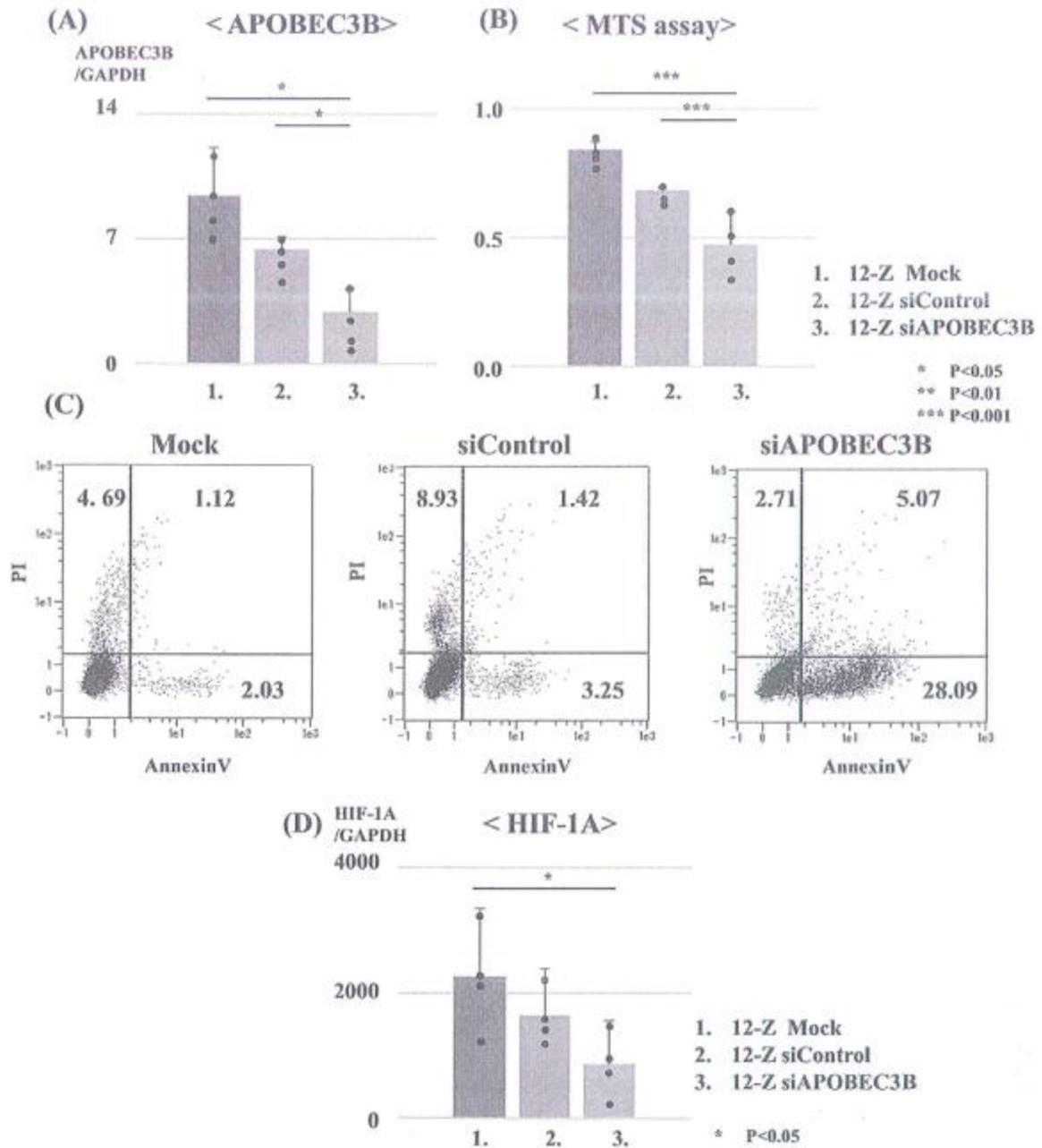


Figure 3. After transient transfection of the mock, control siRNA (siCon) and APOBEC3BsiRNA (siAPOBEC3B) into 12Z endometriotic cell line for 48 h: (A) RT-PCR analysis of the APOBEC3B expression levels in mock, siCon and siAPOBEC3B cells. (B) MTS assays of mock, siCon, and siAPOBEC3B cells. (C) Representative flow cytometric data for apoptosis levels in mock, siCon, and siAPOBEC3B cells. (D) RT-PCR analysis of the HIF-1 α expression levels in mock, siCon, and siAPOBEC3B cells.

Previous reports suggested that APOBEC3B enhanced cell proliferation and migratory and invasive abilities of hepatocellular carcinoma and cervical cancer cells^{30,31}. We examined if this was also true for the endometriotic cell line. Then, we performed the cell proliferation, migration, and invasion assays following the transient transfection of APOBEC3BsiRNA in the endometriotic cell line. Knockdown of APOBEC3B in endometriotic cells suppressed the cell proliferative, migratory, and invasive abilities.

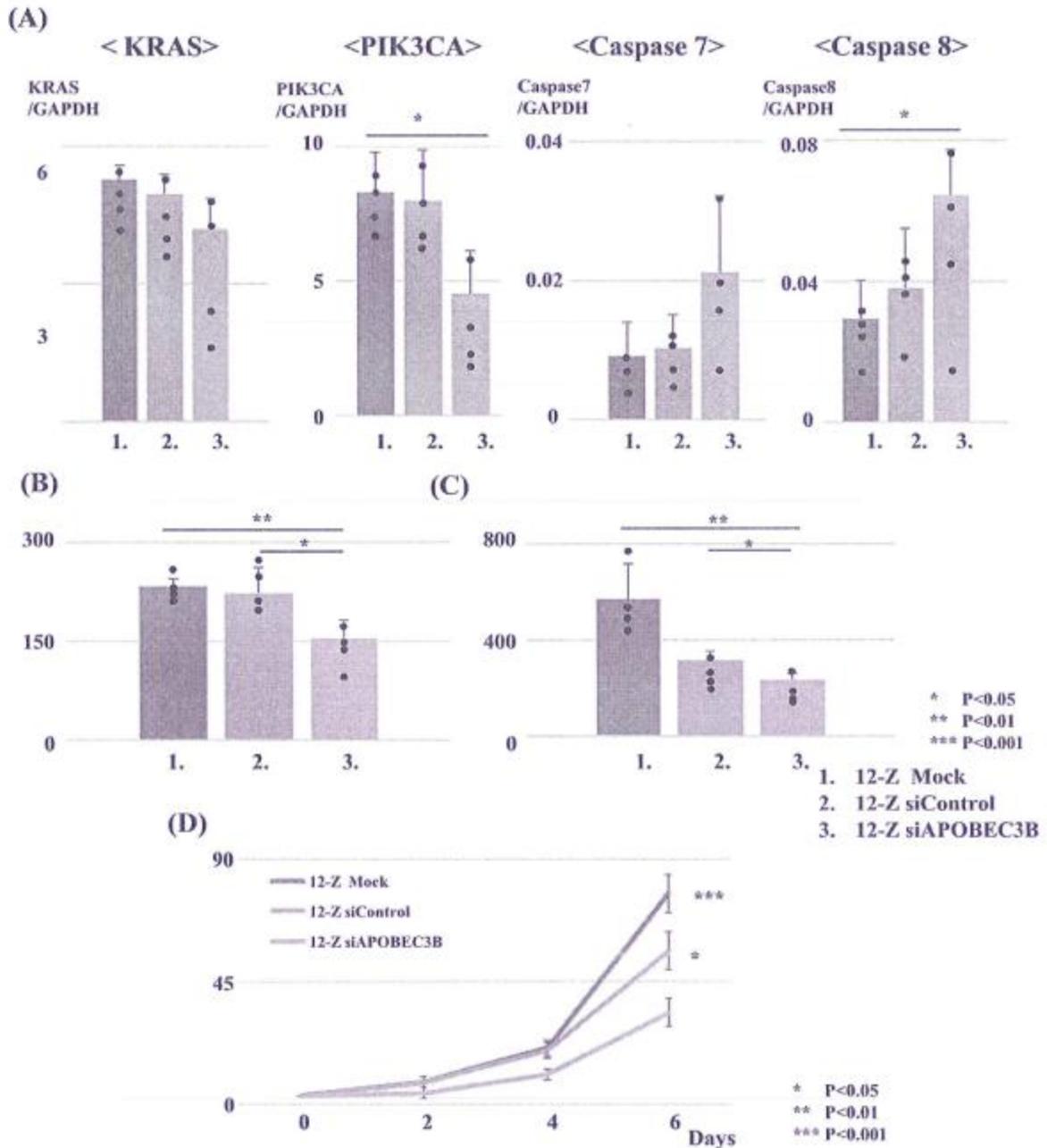


Figure 4. After transient transfection of the mock, control siRNA (siCon) and APOBEC3BsiRNA (siAPOBEC3B) into 12Z endometrial cell line for 48 h: (A) RT-PCR analysis of KRAS, PIK3CA, Caspase 7 and Caspase 8 expressions compared between mock, siCon and siAPOBEC3B transfected cells. (B) Cell invasion assay compared between mock, siCon, and siAPOBEC3B transfected cells. (C) Cell migration assay compared between mock, siCon, and siAPOBEC3B transfected cells. Cell invasion and migration assays were performed in triplicate. (D) Cell growth in monolayers was compared between mock, siCon, and siAPOBEC3B transfected cells using DMEM/ham's F12 medium supplemented with 10% FBS for 2, 4, and 6 days. The numbers represent data from triplicate experiments.

This study has several limitations. First, it is a single-center retrospective analysis. Second, we used only one endometriotic cell line (12Z) instead of primary cell cultures, which may not fully reflect the heterogeneity of endometriotic tissues. Additionally, we acknowledge the limited sample size and absence of protein expression data, which may restrict the depth of our conclusions. Based on our findings of key regulatory molecules in the APOBEC3B pathway at the RNA level, future larger-scale studies with expanded sample sizes and protein-level investigations will be considered to draw more comprehensive conclusions about its role in endometriosis.

To the best of our knowledge, this study is the first to explore APOBEC3B in patients with endometriosis. It was found that APOBEC3B expression was significantly higher in these patients and correlated with HIF-1 α and PIK3CA. Knocking down APOBEC3B led to an increase in apoptosis but a decrease in cell proliferation, invasion, and migration. These findings suggest that APOBEC3B could be a therapeutic target for endometriosis treatment. Detailed insights into the mechanism of action of APOBEC3B have led to new diagnostic and therapeutic strategies for endometriosis.

Materials and methods

Patients and tissue specimens

The study received approval from the institutional ethics committee of Okayama University (approval number: K2212-042). Informed consent was obtained from all participants, and all procedures adhered to relevant ethical standards and institutional regulations. Endometriosis lesions were collected from the peritoneum in the endometriosis group, while peritoneal tissues removed during hysterectomy for benign diseases like uterine fibroids were gathered in the control group. Endometriotic lesions were visually diagnosed by using ASRM classification for endometriosis and confirmed via histopathology. Twenty female patients of reproductive age who underwent surgical treatment at Okayama University Hospital between April 2014 and October 2022 participated in this study after providing informed consent. The subjects were classified into two groups: the endometriosis group ($n=15$) and the control group ($n=5$).

RNA isolation and real-time quantitative PCR analyses

Total RNA was isolated from the samples of patients and endometrial cell lines using the RNeasy Lipid Tissue Mini kit (QIAGEN, Hilden, Germany). The iTaq Universal SYBR Green OneStep Kit and the MiniOpticon Real-Time PCR System (Bio-Rad, CA, USA) were used for gene expression analysis by real-time quantitative PCR. Primer sequences for APOBEC3B, HIF-1 α , KRAS, PIK3CA, Caspase 7, Caspase 8, and Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase (GAPDH) genes are shown in Supplementary Table 1. All procedures were done following the manufacturer's instructions. After an initial denaturation step at 95 °C for 10 min, 39 amplification cycles were conducted with annealing/elongation at 56 °C for 50 s for all primer pairs. GAPDH was used as a normalization control, and the relative expression of each mRNA was determined using the $\Delta\Delta Ct$ method.

Cell culture

12Z immortalized human endometriotic cell line was obtained from Applied Biological Materials (Vancouver, Canada). 12Z cell line was created by transforming epithelial-like cells from peritoneal endometriosis lesions with SV40T antigen. Research has demonstrated that these cells closely mimic the gene expression and biological function found in endometriosis patients, making them a good in-vitro model for studying endometriosis^{32–34}. 12Z endometriotic cell line was maintained in Dulbecco's modified eagle's medium (DMEM)/F12 phenol red-free (Life Technologies, CA, USA), supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS). The cell line was trypsinized and then plated in culture dishes in a humidified incubator containing 5% CO₂ at 37 °C or exposed to 1% and 5% O₂ hypoxic conditions using a BIONIX hypoxic cell culture kit (Sugiyamgen, Tokyo, Japan). These cells were used for functional experiments within three months of being passaged after receipt.

Small-interfering RNA (siRNA) transfection

APOBEC3B siRNA (sc-72515) and control siRNA (sc-37007) were obtained from Santa Cruz Biotechnology. When the cells reached approximately 50% confluency, they were transfected with annealed APOBEC3B siRNA, control siRNA, and an empty vector (mock) for gene silencing using a siRNA transfection reagent.

MTS assay

The effect of APOBEC3B siRNA on the cell proliferation of the 12Z endometriotic cell line was evaluated using the MTS assay (Promega). The cell line was collected and suspended in phenol red-free DMEM/F12 medium with 10% FBS before being seeded into 96-well culture plates at a concentration of 5×10^3 cells per well. After overnight incubation in phenol red-free DMEM/F12 medium with 10% FBS, the cells were deprived of serum and then transiently transfected with control siRNA and APOBEC3B siRNA for 48 h. Subsequently, absorbances were measured at a wavelength of 490 nm using an ELISA plate reader (Bio-Rad, CA, USA) following exposure to MTS for one hour.

Apoptosis assay

Apoptosis was measured by staining with fluorescein isothiocyanate (FITC)-conjugated annexin V using a MEBCYTO Apoptosis kit (MBL International Corp., MA, USA). Cells were analyzed using a flow cytometer (MACSQuant Analyzers, Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Düsseldorf, Germany). Annexin V binds to phosphatidylserine on the outer membranes of cells, which becomes exposed on the surfaces of apoptotic cells. Therefore, AnnexinV-positive cells are considered apoptotic. Propidium Iodide is an intercalating agent that cannot permeate through the cell membranes of viable or early apoptotic cells.

Cell invasion assay

According to the manufacturer's instructions, the cell invasion assay was performed using CytoSelect™ 24-Well Cell Invasion Assay, Basement Membrane (Cell Biolabs, CBA-111, San Diego, CA, USA). The 12Z cell line was transiently transfected with mock, control siRNA, and APOBEC3B siRNA for 48 h. After transfection, the cells were seeded at a density of 5×10^5 cells per polycarbonate membrane inserted in 300 μ l of medium containing 0.1% FBS. Before seeding, the lower well of the plate was filled with 500 μ l of medium containing 10% FBS. The culture was then incubated for an additional period of 48 h. During this time, invasive cells passed through the basement membrane layer and adhered to the bottom surface of the insert membrane. Cell quantification was performed by fluorescence using a microplate reader. The cell invasion values (folds) were normalized to control conditions and represent the average results from three independent experiments plus standard deviation.

Cell migration assay

Cell migration was measured using the Cytoselect™ 24-Well Cell Migration Assay kit, 8 μ m (fluorometric quantitation) (Cell Biolabs, CBA-101, San Diego, CA, USA) following the manufacturer's protocol. The 12Z cell line was transiently transfected with mock, control siRNA, and APOBEC3B siRNA for 48 h. After transfection, the cells were seeded at a density of 5×10^5 cells per polycarbonate membrane inserted in 300 μ l of medium containing 0.1% FBS. Before seeding, the lower well of the plate was filled with 500 μ l of medium containing 10% FBS. After 24 h of incubation at 37 °C, migratory cells were quantified by fluorescence using a microplate reader. The cell migration values (folds) were normalized to control conditions and represent the average results from three independent experiments plus standard deviation.

Cell growth in monolayers

For evaluation of cell growth in monolayers, cells were plated at a density of 3×10^4 cells/well in 6-well plates containing DMEM/F12 supplemented with 10% FBS. The cell numbers were counted by a hemocytometer in triplicate after 2, 4, and 6 days to assess cell proliferation.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the Mann–Whitney U-test for comparisons with controls and one-factor ANOVA followed by Fisher's protected least significance difference test for all pairwise comparisons. The analyses were performed using StatView version 26.0 (Abacus Concepts, Berkeley, CA). Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Data availability

All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

Received: 5 August 2024; Accepted: 15 October 2024

Published online: 23 October 2024

References

- Zondervan, K. T., Becker, C. M. & Missmer, S. A. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1244–1256. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764> (2020).
- Zhan, L. et al. Hypoxia-inducible factor-1 α : A promising therapeutic target in endometriosis. *Biochimie*. **123**, 130–137. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.01.006> (2016).
- Bulun, S. E., Wan, Y. & Matel, D. Epithelial Mutations in Endometriosis: Link to Ovarian Cancer. *Endocrinology*. **160**, 626–638. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01425-5> (2019).
- Butler, K. & Banday, A. R. APOBEC3-mediated mutagenesis in cancer: causes, clinical significance and therapeutic potential. *J. Hematol. Oncol.* **16**, 31. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01425-5> (2023).
- Petljak, M. et al. Mechanisms of APOBEC3 mutagenesis in human cancer cells. *Nature*. **607**, 799–807. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04972-y> (2022).
- Ratcliff, J. & Simmonds, P. Potential APOBEC-mediated RNA editing of the genomes of SARS-CoV-2 and other coronaviruses and its impact on their longer term evolution. *Virology*. **556**, 62–72. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2020.12.018> (2021).
- Anglesio, M. S. & Yong, P. J. Endometriosis-associated Ovarian Cancers. *Clin. Obstet. Gynecol.* **60**, 711–727. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000320> (2017).
- Hollis, R. L. et al. Molecular stratification of endometrioid ovarian carcinoma predicts clinical outcome. *Nat. Commun.* **11**, 4995. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18819-5> (2020).
- Kvaskoff, M. et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases?. *Hum. Reprod. Update*. **21**, 500–516. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw013> (2015).
- Long, X. et al. APOBEC3B stratifies ovarian clear cell carcinoma with distinct immunophenotype and prognosis. *Br. J. Cancer*. **128**, 2054–2062. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02239-5> (2023).
- Revathi Devi, S. et al. APOBEC mediated mutagenesis drives genomic heterogeneity in endometriosis. *J. Hum. Genet.* **67**, 323–329. <https://doi.org/10.1038/s10038-021-01003-y> (2022).
- Burns, M. B., Temiz, N. A. & Harris, R. S. Evidence for APOBEC3B mutagenesis in multiple human cancers. *Nat. Genet.* **45**, 977–983. <https://doi.org/10.1038/ng.2701> (2013).
- Kim, H. et al. Prognostic Impact of APOBEC3B Expression in Metastatic Urothelial Carcinoma and Its Association with Tumor-Infiltrating Cytotoxic T Cells. *Curr. Oncol.* **28**, 1652–1662. <https://doi.org/10.3390/currenol28030154> (2021).
- Wang, S., Jia, M., He, Z. & Liu, X.-S. APOBEC3B and APOBEC mutational signature as potential predictive markers for immunotherapy response in non-small cell lung cancer. *Oncogene*. **37**, 3924–3936. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0245-9> (2018).
- Xia, S. et al. Immune inactivation by APOBEC3B enrichment predicts response to chemotherapy and survival in gastric cancer. *Oncotarget*. **10**, 1975386. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2021.1975386> (2021).
- Zhang, J. et al. The roles of APOBEC3B in gastric cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **8**, 5089 (2015) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4503075/>.
- Feng, C. et al. APOBEC3B High Expression in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms and Association With Lymph Metastasis. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* **27**, 599–605. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000695> (2019).

18. Kosumi, K. et al. APOBEC3B is an enzymatic source of molecular alterations in esophageal squamous cell carcinoma. *Med. Oncol.* **33**, 26. <https://doi.org/10.1007/s12032-016-0739-7> (2016).
19. Röder, U. et al. APOBEC3B protein expression and mRNA analyses in patients with high-grade serous ovarian carcinoma. *Histol. Histopathol.* **34**, 405–417. <https://doi.org/10.14670/HH-18-050> (2019).
20. Du, Y. et al. APOBEC3B up-regulation independently predicts ovarian cancer prognosis: a cohort study. *Cancer Cell Int.* **18**, 78. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0572-5> (2018).
21. Mao, Y. et al. APOBEC3B expression and its prognostic potential in breast cancer. *Oncol. Lett.* **19**, 3205–3214. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11433> (2020).
22. Zhang, S.-Q. et al. APOBEC3B expression has prognostic significance in cervical cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **16**, 48–56 (2023) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10076974/>.
23. Anglesio, M. S. et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1835–1848. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614814> (2017).
24. Hossain, M. M. et al. Establishment of a Novel In Vitro Model of Endometriosis with Oncogenic KRAS and PIK3CA Mutations for Understanding the Underlying Biology and Molecular Pathogenesis. *Cancers.* **13**, 3174. <https://doi.org/10.3390/cancers13133174> (2021).
25. Henderson, S., Chakravarthy, A., Su, X., Boshoff, C. & Fenton, T. R. APOBEC-mediated cytosine deamination links PIK3CA helical domain mutations to human papillomavirus-driven tumor development. *Cell Rep.* **7**, 1833–1841. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.05.012> (2014).
26. Bader, S. B. et al. Replication catastrophe induced by cyclic hypoxia leads to increased APOBEC3B activity. *Nucleic Acids Res.* **49**, 7492–7506. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab551> (2021).
27. Leonard, B. et al. The PKC/NF- κ B signaling pathway induces APOBEC3B expression in multiple human cancers. *Cancer Res.* **75**, 4538–4547. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2171-T> (2015).
28. Liu, W. et al. Transcriptional repression and apoptosis influence the effect of APOBEC3A/3B functional polymorphisms on biliary tract cancer risk. *Int. J. Cancer.* **150**, 1825–1837. <https://doi.org/10.1002/ijc.33930> (2022).
29. Jin, Z., Han, Y.-X. & Han, X.-R. The role of APOBEC3B in chondrosarcoma. *Oncol. Rep.* **32**, 1867–1872. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3437> (2014).
30. Wei, Z. et al. APOBEC3B is overexpressed in cervical cancer and promotes the proliferation of cervical cancer cells through apoptosis, cell cycle, and p53 pathway. *Front. Oncol.* **12**, 864889. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.864889> (2022).
31. Ma, W. et al. APOBEC3B promotes hepatocarcinogenesis and metastasis through novel deaminase-independent activity. *Mol. Carcinog.* **58**, 643–653. <https://doi.org/10.1002/mc.22956> (2019).
32. Zeitvogel, A., Baumann, R. & Starzinski-Powitz, A. Identification of an invasive, N-cadherin-expressing epithelial cell type in endometriosis using a new cell culture model. *Am. J. Pathol.* **159**, 1839–1852. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63030-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63030-1) (2001).
33. Ruiz, A. et al. Pharmacological blockage of the CXCR4-CXCL12 axis in endometriosis leads to contrasting effects in proliferation, migration, and invasion. *Biol. Reprod.* **98**, 4–14. <https://doi.org/10.1093/biolre/iox152> (2018).
34. Chelariu-Raicu, A. et al. Syndecan-4 expression is upregulated in endometriosis and contributes to an invasive phenotype. *Fertil. Steril.* **106**, 378–385. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.032> (2016).

Acknowledgements

None.

Author contributions

Conceived and designed experiments: K.N., T.H.V.; performed experiments: T.H.V., K.N., K.S., C.K.; analyzed data: T.H.V., K.O., C.K.; contributed reagents, materials, and other analytical tools: T.H.V., K.N., K.S., K.O., C.K., K.K., Y.K.; wrote the manuscript: T.H.V., K.N., K.S., K.O., C.K., H.M. All authors have read and approved the final manuscript.

Funding

This study was supported by grants from JSPS KAKENHI (22K09619) to KN and (23K15815) to CK.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Written informed consent was obtained from each patient, and the institutional review board (The Ethics Committee of the Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences and Okayama University Hospital) approved the study (K2212-042).

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76589-2>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to K.N.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.