

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐÀO NGUYỄN HÙNG

**NGHIÊN CỨU VAI TRÒ CỦA MỘT SỐ
DẤU ẮN SINH HỌC TRONG CHẨN
ĐOÁN CHỮA NGOÀI TỬ CUNG**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

ĐÀO NGUYÊN HÙNG

**NGHIÊN CỨU VAI TRÒ CỦA MỘT SỐ
DẤU ẤN SINH HỌC TRONG CHẨN
ĐOÁN CHỮA NGOÀI TỬ CUNG**

Chuyên ngành: Sản Phụ khoa

Mã số : 62720131

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS, TS. Phạm Thị Thanh Hiền.

2. PGS, TS. Trần Văn Khoa.

HÀ NỘI - 2021

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Đào Nguyên Hùng, nghiên cứu sinh khóa 35 - Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Sản Phụ khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Phạm Thị Thanh Hiền và PGS.TS. Trần Văn Khoa.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm về lời cam đoan này.

Tác giả

Đào Nguyên Hùng

Lời cảm ơn

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới:

Đảng ủy, Ban Giám hiệu, Phòng Sau đại học, Bộ môn Phụ Sản Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và giúp tôi thực hiện luận án này.

Đảng ủy, Ban Giám đốc Học viện Quân y, Bệnh viện Quân y 103, Viện Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Trung tâm Huyết học, Phòng Kế hoạch Tổng hợp, Bộ môn-Khoa Phụ Sản Học viện Quân y đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện đề tài.

Tôi xin chân thành cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám đốc, Phòng Kế hoạch Tổng hợp, Trung tâm KHHGD, Khoa Phụ I, Khoa Sinh hóa, Khoa Giải phẫu bệnh, Phòng mổ, Phòng Khám bệnh và các Phòng ban của Bệnh viện Phụ sản Trung ương đã giúp đỡ, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc đến PGS.TS. Phạm Thị Thanh Hiền và PGS.TS Trần Văn Khoa, cácThầy Cô đã tận tình chỉ bảo, động viên, ủng hộ, trực tiếp hướng dẫn, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập cũng như trong suốt quá trình nghiên cứu và thực hiện luận văn này.

Tôi xin chân thành cảm ơn PGS. TS. Nguyễn Viết Trung, Chủ nhiệm Bộ môn Phụ sản - Học viện Quân y đã luôn động viên giúp tôi trong quá trình thực hiện đề tài, cũng như đóng góp những ý kiến quý báu cho luận văn của tôi.

Tôi xin chân thành cảm ơn TS. Đỗ Minh Trung, Phòng Protein-Độc chất-Tế bào, Viện Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y đã cho tôi ý tưởng, động viên và giúp tôi thực hiện các xét nghiệm, cũng như đóng góp những ý kiến quý báu cho luận văn của tôi.

Tôi xin chân thành cảm ơn TS. Vũ Tùng Sơn, Bộ môn Dịch tễ, Học viện Quân y đã giúp tôi xử lý số liệu cũng như đóng góp những ý kiến quý báu cho luận văn của tôi.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn đến các Giáo sư, Phó giáo sư, Tiến sỹ trong Hội đồng chấm luận văn đã giành thời gian và công sức đóng góp những ý kiến quý báu cho luận văn của tôi được hoàn thiện.

Tôi chân thành cảm ơn các đồng nghiệp, bạn bè đã luôn ủng hộ, động viên tôi trong suốt thời gian học tập và thực hiện đề tài.

Cuối cùng với lòng biết ơn sâu sắc, tôi xin ghi nhớ công ơn của Cha, Mẹ hai bên nội ngoại, vợ và các con đã luôn chia sẻ và đồng hành cùng tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Hà Nội, tháng 01 năm 2021

Đào Nguyên Hùng

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

Ký hiệu	Tên tiếng Anh	Tên tiếng Việt
AUC	Area Under curve	Diện tích dưới đường cong
β -hCG	β human chorionic gonadotropin	hormon hướng sinh dục rau thai
CNTC	Ectopic Pregnancy	Chửa ngoài tử cung
CTTC	Intrauterine pregnancy	Chửa trong tử cung
DCTC	Intrauterine device	Dụng cụ tử cung
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
IUI	Intrauterine Insemination	Bơm tinh trùng vào buồng tử cung
IVF	In vitro fertilisation	Thụ tinh trong ống nghiệm
LK	Likelihood ratio	Hệ số chẩn đoán
MTX	Metrothrexat	Metrothrexat
Min	Minimum	Nhỏ nhất
Max	Maximum	Lớn nhất
NPV	Negative Predictive Value	Giá trị tiên đoán âm
OR	Odd Ratio	Tỉ suất chênh
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein -A	Protein huyết tương A liên quan đến thai kỳ
PTNS	Laparoscopic surgery	Phẫu thuật nội soi
PPV	Positive Predictive Value	Giá trị tiên đoán dương
VTC	Uterine tube	Vòi tử cung
Se	Sensitivity	Độ nhạy
Sp	Specificity	Độ đặc hiệu
SÂ	Ultrasound	Siêu âm
TC	Uterine	Tử cung
ROC	receiver operating characteristic	Đường cong biểu diễn

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN

LỜI CẢM ƠN

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

MỤC LỤC

DANH MỤC BẢNG, SƠ ĐỒ, BIỂU ĐỒ, HÌNH

	Trang
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Bệnh chửa ngoài tử cung.....	3
1.1.1. Định nghĩa	3
1.1.2. Nguyên nhân và yếu tố nguy cơ	3
1.1.3. Phân loại chửa ngoài tử cung	3
1.1.4. Triệu chứng lâm sàng	4
1.1.5. Điều trị chửa ngoài tử cung	7
1.2. Các dấu ấn sinh học trong chửa ngoài tử cung	7
1.2.1. Các dấu ấn sinh học liên quan đến phôi	7
1.2.2. Các yếu tố liên quan đến môi trường làm tổ của phôi.....	8
1.3. Hormon hướng sinh dục rau thai.	9
1.3.1. Cấu tạo phân tử của hormon hướng sinh dục rau thai.....	9
1.3.2. Vai trò của hCG trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung	11
1.4. Activin.....	12
1.4.1. Cấu trúc phân tử Activin	12
1.4.2. Thụ thể của Activin.....	14
1.4.3. Activin ở phụ nữ không có thai.....	15
1.4.4. Activin trong thai kỳ.....	18
1.4.5. Activin trong chửa ngoài tử cung	21

1.5. Protein huyết tương A liên quan đến thai kỳ	23
1.5.1. Cấu trúc phân tử của PAPP-A	23
1.5.2. PAPP-A ở phụ nữ bình thường.....	24
1.5.3. PAPP-A trong thai kỳ.....	25
1.5.4. PAPP-A trong chữa ngoài tử cung	26
1.6. Nghiên cứu dấu ấn sinh học trong chữa ngoài tử cung.....	28
1.6.1. Các nghiên cứu trên thế giới	28
1.6.2. Các nghiên cứu trong nước	30
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	31
2.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu	31
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.....	31
2.1.2. Địa điểm nghiên cứu.....	32
2.1.3. Thời gian nghiên cứu.....	32
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	32
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	32
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	32
2.2.3. Kỹ thuật chọn mẫu.....	33
2.3. Các biến số nghiên cứu	33
2.3.1. Biến số phụ thuộc.....	33
2.3.2. Biến số độc lập.....	33
2.4. Quy trình nghiên cứu	35
2.4.1. Quy trình tổ chức nghiên cứu.....	35
2.4.2. Sơ đồ nghiên cứu	37
2.5. Các tiêu chí đánh giá	38
2.6. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu	38
2.6.1. Quy trình định lượng β -hCG máu	38
2.6.2. Quy trình định lượng Activin A máu	40

2.6.3. Quy trình định lượng PAPP-A máu	42
2.6.4. Siêu âm phụ khoa.....	43
2.7. Xử lý số liệu	44
2.8. Đạo đức nghiên cứu	47
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	49
3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu	49
3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	49
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và siêu âm của đối tượng nghiên cứu.....	52
3.2. Nồng độ các dấu ấn sinh học trong chữa ngoài tử cung.....	55
3.3. Giá trị của các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán chữa ngoài tử cung.....	60
3.3.1. Giá trị chẩn đoán chữa ngoài tử cung của β -hCG huyết thanh.....	60
3.3.2. Giá trị chẩn đoán chữa ngoài tử cung của Activin-A.	65
3.3.3. Giá trị chẩn đoán chữa ngoài tử cung của PAPP-A.	68
3.3.4. Giá trị chẩn đoán chữa ngoài tử cung khi kết hợp các dấu ấn sinh học và triệu chứng lâm sàng.....	69
3.3.5. So sánh giá trị trung bình của diện tích dưới đường cong ROC (AUC) của các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán chữa ngoài tử cung.	75
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	77
4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.	77
4.1.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.....	77
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và siêu âm đường âm đạo.	79
4.2. Bàn luận về nồng độ β -hCG, Activin-A, PAPP-A huyết thanh ở bệnh nhân chữa ngoài tử cung	84
4.2.1. Nồng độ β -hCG huyết thanh.....	84
4.2.2. Nồng độ Activin-A huyết thanh	86
4.2.3. Nồng độ PAPP-A huyết thanh.....	88
4.3. Bàn luận giá trị chẩn đoán chữa ngoài tử cung của các dấu ấn sinh học	89

4.3.1. Giá trị chẩn đoán của β -hCG đơn lẻ	89
4.3.2. Giá trị chẩn đoán của nồng độ β -hCG sau 48 giờ theo dõi	91
4.3.3. Giá trị của Activin-A trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung	94
4.3.4. Giá trị của PAPP-A trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung.....	97
4.3.5. Giá trị kết hợp của các dấu ấn sinh học trong chửa ngoài tử cung	99
4.3.6. Giá trị kết hợp của các dấu ấn sinh học với triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung	104
4.4. Ý nghĩa, thuận lợi, khó khăn và hạn chế của đề tài	107
4.4.1. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn.....	107
4.4.2. Thuận lợi và khó khăn	107
4.4.3. Hạn chế trong nghiên cứu	108
KẾT LUẬN	109
1. Đã xác định được nồng độ trung bình của β -hCG, Activin-A, PAPP-A trong huyết thanh của bệnh nhân chửa ngoài tử cung là:.....	109
2. Giá trị của nồng độ β -hCG, Activin-A, PAPP-A huyết thanh trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung:.....	109
KHUYẾN NGHỊ.....	111
Các công trình đã công bố có liên quan đến nội dung luận án	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC 1: Bệnh án nghiên cứu	
PHỤ LỤC 2: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu tại Bệnh viện Quân y 103.	
PHỤ LỤC 3: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1: Nồng độ Activin-A trong dịch sinh học ở người.....	15
Bảng 3.1: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi	49
Bảng 3.2: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nghề nghiệp.....	50
Bảng 3.3: Số con của đối tượng nghiên cứu	50
Bảng 3.4: Hình thức có thai	51
Bảng 3.5: Tuổi thai của nhóm nghiên cứu	51
Bảng 3.6: Triệu chứng ra máu âm đạo.....	52
Bảng 3.7: Triệu chứng cơ năng của chửa ngoài tử cung	53
Bảng 3.8: Kết quả khám lâm sàng chửa ngoài tử cung.....	53
Bảng 3.9: Kết quả siêu âm đường âm đạo	54
Bảng 3.10: Nồng độ β -hCG, Activin-A, PAPP-A lúc vào viện	55
Bảng 3.11: Nồng độ β -hCG huyết thanh theo tuổi thai	55
Bảng 3.12: Nồng độ Activin-A theo tuổi thai.....	56
Bảng 3.13: Nồng độ PAPP-A theo tuổi thai	56
Bảng 3.14: Nồng độ các dấu ấn sinh học theo triệu chứng cơ năng.....	57
Bảng 3.15: Nồng độ các dấu ấn sinh học theo kết quả khám phụ khoa	58
Bảng 3.16: Nồng độ các dấu ấn sinh học theo kết quả siêu âm.....	59
Bảng 3.17: Nồng độ các dấu ấn sinh học theo vị trí thai	59
Bảng 3.18: Giá trị chẩn đoán chửa ngoài tử cung của β -hCG tại ngưỡng cut-off 2197,0 mUI/ml	61
Bảng 3.19: Giá trị chẩn đoán chửa ngoài tử cung của β -hCG tại ngưỡng cut-off 4921,5 mUI/ml	61
Bảng 3.20: Giá trị chẩn đoán chửa ngoài tử cung của tỉ lệ phần trăm β -hCG tăng sau 48 giờ tại ngưỡng cut-off 50,74%	63
Bảng 3.21: Giá trị chẩn đoán chửa ngoài tử cung của tỉ lệ phần trăm β -hCG tăng sau 48 giờ tại ngưỡng cut-off 52,7%	63

Bảng 3.22: Thay đổi nồng độ β -hCG theo kết quả siêu âm.....	64
Bảng 3.23: Giá trị chẩn đoán chửa ngoài tử cung của Activin-A tại ngưỡng cut-off 920,2 pg/ml.	66
Bảng 3.24 : Giá trị chẩn đoán chửa ngoài tử cung của Activin-A tại ngưỡng cut-off 3233,7 pg/ml.....	66
Bảng 3.25 : Thay đổi nồng độ Activin-A theo kết quả siêu âm	67
Bảng 3.26. Thay đổi nồng độ PAPP-A theo kết quả siêu âm.....	68
Bảng 3.27: Kết hợp β -hCG, Activin-A trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung	69
Bảng 3.28: Kết hợp β -hCG huyết thanh + 3 triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung	70
Bảng 3.29: Kết hợp β -hCG huyết thanh dưới ngưỡng + 2/3 triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung.....	70
Bảng 3.30: Kết hợp nồng độ Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng + 3 triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung.....	71
Bảng 3.31: Kết hợp nồng độ Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng + 2/3 triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung.....	72
Bảng 3.32: Kết hợp nồng độ β -hCG, Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng + đủ 3 triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung	72
Bảng 3.33: Kết hợp nồng độ β -hCG, Activin-A huyết thanh + 2/3 triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung.....	73
Bảng 3.34: Kết hợp nồng độ β -hCG, Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng cut-off và siêu âm có khối cạnh tử cung	74
Bảng 3.35: Kết hợp nồng độ β -hCG, Activin-A, lâm sàng và siêu âm có khối cạnh tử cung trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung.....	74
Bảng 3.36: So sánh giá trị AUC của các dấu ấn sinh học riêng lẻ và kết hợp trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung	76
Bảng 4.1. So sánh tỉ lệ ra máu âm đạo bất thường giữa các tác giả	80

Bảng 4.2. So sánh tỉ lệ đau bụng vùng hạ vị giữa các tác giả.....	81
Bảng 4.3. So sánh kết quả khám lâm sàng giữa các tác giả.....	83
Bảng 4.4. Các nghiên cứu liên quan đến nồng độ trung bình của β -hCG	85
Bảng 4.5. Các nghiên cứu liên quan đến nồng độ trung bình của Activin-A. 86	
Bảng 4.6. Các nghiên cứu về β -hCG liên quan đến chữa ngoài tử cung.....	93
Bảng 4.7. Các nghiên cứu giá trị của nồng độ Activin-A huyết thanh trong chẩn đoán chữa ngoài tử cung.....	96
Bảng 4.8. Các nghiên cứu kết hợp các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán chữa ngoài tử cung	103
Bảng 4.9. Bảng tỉ suất chênh của tổ hợp các dấu ấn sinh học với lâm sàng và siêu âm có khối cảnh tử cung.....	105

DANH MỤC SƠ ĐỒ, BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1. Nồng độ Activin-A trong chu kỳ kinh nguyệt.....	18
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ thiết kế các bước nghiên cứu.....	37
Sơ đồ 2.2. Sơ đồ tính ngưỡng cut-off.....	47
Biểu đồ 3.1. Đường cong ROC chẩn đoán chửa trong tử cung dựa vào nồng độ β -hCG.....	60
Biểu đồ 3.2: Đường cong ROC chẩn đoán chửa trong tử cung dựa vào tỉ lệ phần trăm tăng của β -hCG sau 48 giờ.....	62
Biểu đồ 3.3: Đường cong ROC chẩn đoán chửa trong tử cung dựa vào nồng độ Activin-A huyết thanh.....	65
Biểu đồ 3.4. Đường cong ROC của nồng độ PAPP-A huyết thanh trong chẩn đoán chửa trong tử cung.....	68
Biểu đồ 3.5. Biểu đồ đường cong ROC của các dấu ấn sinh học và kết hợp siêu âm có khối cạnh tử cung trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung	76

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Các vị trí làm tổ của chửa ngoài tử cung.	4
Hình 1.2: Phân loại theo vị trí của dấu ấn sinh học.	9

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chửa ngoài tử cung là hiện tượng trứng thụ tinh, làm tổ và phát triển ngoài buồng tử cung, là một cấp cứu sản phụ khoa, nếu không được chẩn đoán, xử trí kịp thời, khối thai vỡ gây chảy máu trong ổ bụng đe dọa tính mạng người bệnh và thậm chí tử vong.

Tỉ lệ chửa ngoài tử cung có xu hướng tăng tại Việt Nam và trên toàn Thế giới. Theo nghiên cứu của Stulberg tại Hoa Kỳ, tỉ lệ chửa ngoài tử cung giai đoạn 1991-1992 là 1,97%, tăng lên 2,07%-2,43% trong giai đoạn 2000-2003 [1]. Nghiên cứu của Mai Trọng Dũng (2016) tại bệnh viện Phụ sản Trung ương, tỉ lệ chửa ngoài tử cung ngày càng tăng, từ năm 2003 đến 2013 là 6,67%, năm 2015 là 6,9% trường hợp chửa ngoài tử cung trên tổng số người bệnh đến điều trị [2]. Nghiên cứu của Vương Tiến Hòa có tới 56,51% chửa ngoài tử cung chẩn đoán muộn [3].

Hiện nay, trong thực hành lâm sàng, để chẩn đoán chửa ngoài tử cung các thầy thuốc thường dựa vào triệu chứng lâm sàng và siêu âm đường âm đạo. Tuy nhiên, khi các triệu chứng lâm sàng và siêu âm không rõ thì nên chỉ định thêm các xét nghiệm cận lâm sàng khác đó là các dấu ấn sinh học. Hiện tại có trên 20 dấu ấn sinh học của chửa ngoài tử cung đã được xác định, trong đó dấu ấn β -hCG, Activin-A và PAPP-A được quan tâm và còn nhiều tranh luận về giá trị chẩn đoán.

β -hCG là glycoprotein do tế bào nuôi sản xuất. Nồng độ β -hCG huyết thanh tăng gấp đôi sau 48 giờ tiên lượng chửa trong tử cung. Nếu nồng độ β -hCG không tăng hoặc giảm, gợi ý thai trong tử cung bất thường hoặc chửa ngoài tử cung [4].

Activin-A là một glycoprotein kép có nguồn gốc từ tế bào nuôi, có vai trò trong sự xâm lấn của tế bào lá nuôi. Khi phôi làm tổ ở ngoài buồng tử cung gây giảm hoặc rối loạn sự sản xuất Activin-A của nguyên bào nuôi nên

Activin-A được xem là dấu ấn sinh học do bất thường của chức năng tế bào nuôi và được ứng dụng để chẩn đoán phân biệt giữa chửa trong tử cung với chửa ngoài tử cung, sảy thai sớm [5].

PAPP-A là một glycoprotein được tế bào nuôi sản xuất. PAPP-A giúp thúc đẩy khả năng bám dính, tăng sinh của tế bào nuôi. Bischof đã chứng minh nồng độ PAPP-A giảm trong chửa ngoài tử cung khi so sánh với chửa trong tử cung ở cùng tuổi thai và dựa vào PAPP-A có thể chẩn đoán phân biệt giữa chửa ngoài tử cung và chửa trong tử cung [6].

Hiện nay, mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung nhưng vẫn còn muộn, tỉ lệ chẩn đoán chưa đúng vẫn còn đáng kể, sự phân biệt với chửa trong tử cung giai đoạn sớm vẫn còn khó khăn nên làm ảnh hưởng đến kết quả điều trị và sinh sản trong tương lai của bệnh nhân vậy nếu kết hợp lâm sàng, siêu âm và các dấu ấn sinh học β -hCG, Activin-A, PAPP-A huyết thanh sẽ có giá trị như thế nào trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung? Một vấn đề cần được giải quyết vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với 2 mục tiêu là:

1. Xác định nồng độ các dấu ấn sinh học β -hCG, Activin-A và PAPP-A trong huyết thanh của bệnh nhân chửa ngoài tử cung.
2. Khảo sát giá trị chẩn đoán của các dấu ấn sinh học β -hCG, Activin-A và PAPP-A trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Bệnh chữa ngoài tử cung

1.1.1. Định nghĩa

Chửa ngoài tử cung (CNTC) là trường hợp trứng được thụ tinh và làm tổ ở ngoài tử cung. Trứng thường được thụ tinh ở 1/3 ngoài vòi tử cung (VTC), rời di chuyển và làm tổ ở buồng tử cung. Nếu trứng không di chuyển hoặc dừng lại giữa đường, sẽ gây ra chửa ngoài tử cung [7].

1.1.2. Nguyên nhân và yếu tố nguy cơ

- Viêm dính VTC: viêm gây huỷ hoại lớp niêm mạc và tua VTC dẫn đến tắc VTC. Tắc VTC gây giảm nhu động VTC, mất hoặc giảm tế bào lông và tế bào chế tiết làm cản trở sự vận chuyển của trứng gây CNTC [8].

- Tiền sử phẫu thuật vùng bụng: phẫu thuật gan, lách, dạ dày, ruột thừa, mổ lấy thai, CNTC, u nang buồng trứng... gây viêm dính, gập, hẹp tắc VTC.

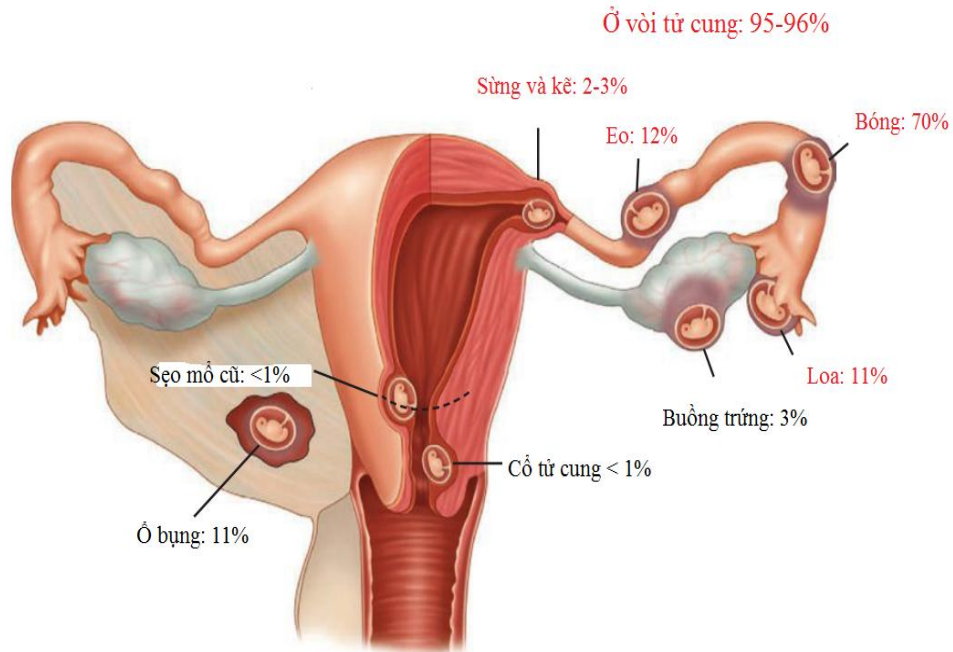
- Viêm tiểu khung và bệnh lây truyền qua đường tình dục: vi khuẩn gây viêm tiểu khung do lậu, *Chlamydia*, vi khuẩn ái khí, vi khuẩn kỵ khí [9].

- Khối u: u xơ tử cung, u phần phụ, khối u trong lòng VTC làm tắc VTC hoặc khối u ở ngoài đè ép VTC gây hẹp lòng VTC hoặc làm rối loạn chức năng VTC. Lạc nội mạc tử cung ở VTC làm hẹp lòng VTC.

- Bất thường về giải phẫu: VTC có túi thừa, quá dài, thiếu sản, hình kèn. Tiền sử tạo hình VTC, triệt sản. Rối loạn chức năng VTC gây ảnh hưởng đến sự vận chuyển phôi. Thời gian di chuyển của phôi dài hơn bình thường, phôi chưa kịp về buồng tử cung thì đã làm tổ tại VTC [10].

1.1.3. Phân loại chửa ngoài tử cung

- Theo vị trí: gồm chửa ở VTC, chửa trong ổ bụng, chửa ở buồng trứng, chửa trong ống cổ tử cung, chửa tại sẹo mổ lấy thai. Trong đó chửa ở VTC chiếm tỷ lệ cao nhất.



Hình 1.1: Các vị trí làm tổ của chửa ngoài tử cung [11].

- Theo lâm sàng: CNTC thể chưa vỡ, CNTC thể huyết tụ tiểu khung, CNTC thể ngập máu ổ bụng, CNTC thể giả sảy thai và CNTC thể tự tiêu.

1.1.4. Triệu chứng lâm sàng

*** Triệu chứng toàn thân**

Khi CNTC có choáng do giảm thể tích máu lưu hành. Biểu hiện sớm của shock mất máu là da xanh, niêm mạc nhợt, mạch nhanh và huyết áp tụt. Đôi khi bệnh nhân có ngất do đau và mất máu do khối chửa vỡ [12].

*** Triệu chứng cơ năng**

- Dấu hiệu có thai: chậm kinh là triệu chứng thường gặp. Tuy nhiên, có thể gặp rối loạn kinh nguyệt hoặc ra máu âm đạo trùng với ngày kinh.

- Ra máu âm đạo: ra máu âm đạo do bong nội mạc tử cung vì chức năng nội tiết không hoàn chỉnh. Ra máu đỏ hoặc nâu đen, liên tục hay không liên tục, khoảng 80% CNTC có triệu chứng này [13].

- Đau bụng: đau một hoặc hai bên hố chậu, hạ vị, mức độ đau khác nhau, lan xuống đùi và tăng sinh môn, nếu CNTC vỡ đau khắp ổ bụng. Có khi đau thành cơn và kèm theo ra máu âm đạo. Đôi khi đau bụng kèm theo mót rặn, đái dắt do khối máu tụ kích thích vào trực tràng, bàng quang [12].

*** Triệu chứng thực thể**

- Thăm âm đạo kết hợp với nắn bụng thấy cổ tử cung, thân tử cung mềm, to hơn bình thường nhưng không tương xứng với tuổi thai. Cạnh tử cung sờ thấy khối mềm, ranh giới không rõ, ấn rất đau.

- Khám đặt mỏ vịt âm đạo thấy có máu đen chảy từ trong buồng tử cung ra cổ tử cung, âm đạo.

- Thăm cùng đồ Douglas: thời kỳ đầu còn mềm mại nhưng khi có chảy máu trong bệnh nhân đau chói, người bệnh đau giật nảy người, trên lâm sàng gọi là “tiếng kêu Douglas”[13].

*** Cận lâm sàng**

- Siêu âm: là phương pháp cận lâm sàng quan trọng trong chẩn đoán CNTC, đặc biệt là siêu âm đường âm đạo.

Hình ảnh siêu âm chẩn đoán CNTC (điển hình):

+ Hình ảnh của tử cung: kích thước có thể to hơn bình thường, không thấy túi thai trong buồng tử cung, niêm mạc tử cung phát triển > 8mm do tác dụng nội tiết, một số trường hợp niêm mạc tử cung mỏng cũng không loại trừ CNTC. Có thể có dịch ở buồng tử cung, bờ hơi dày, giống túi ối nhưng không có hình ảnh chiếc nhẫn hai vòng và gọi là túi giả ối [14].

+ Hình ảnh chửa ở VTC: giai đoạn đầu, VTC còn nguyên vẹn nhưng túi thai đã phát triển, lớp tế bào nuôi quanh túi thai đã hình thành các gai rau ăn vào lớp cơ của VTC tạo một khối kích thước 1-3 cm ở giữa thừa âm vang, viền xung quanh có âm vang dày tạo nên hình ảnh chiếc nhẫn một vòng. Nếu trong lòng có túi noãn hoàng hoặc âm vang thai thì rất có giá trị chẩn đoán CNTC. Khi thấy hoạt động của tim thai thường là muộn và nguy cơ vỡ cao.

+ Dịch tự do ổ bụng: do rỉ máu hoặc khối chứa vỡ gây chảy máu vào trong ổ bụng.

- Xét nghiệm hCG: bình thường, sau thụ tinh 7-9 ngày hCG được tiết với hàm lượng nhỏ vì vậy khó phát hiện, hCG được phát hiện bằng xét nghiệm máu trong vòng 11 ngày sau khi thụ thai và xét nghiệm nước tiểu từ 12-14 ngày, nồng độ hCG sẽ tăng lên gấp đôi sau mỗi 36-48 giờ, đạt đến đỉnh ở tuần thứ 8-11 của thai kỳ rồi giảm dần và ổn định đến cuối thai kỳ. Nồng độ hCG ≤ 5 mIU/ml được xem là âm tính, ≥ 25 mIU/ml là dương tính. Thai trong tử cung ngừng phát triển hoặc CNTC lượng hCG thấp hơn bình thường ở cùng tuổi thai [11].

- Soi ổ bụng: là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán CNTC. Soi ổ bụng vừa để chẩn đoán vừa để điều trị CNTC. Hình ảnh CNTC khi soi ổ bụng là một khối tím, sẫm màu, làm căng phòng VTC (hình ảnh đôi lợn), kích thước phụ thuộc vào từng trường hợp, có nhiều mạch máu, có khi rỉ máu qua loa hoặc có máu ở túi cùng Douglas.

- Nạo niêm mạc tử cung: phương pháp này phân biệt sảy thai và CNTC trong nhiều trường hợp. Kết quả của nạo niêm mạc tử cung làm mô bệnh học không thấy lông rau trong buồng tử cung, chỉ có hình ảnh màng rụng thì định hướng đến chẩn đoán CNTC [15].

- Định lượng progesteron huyết thanh: Progesteron huyết thanh thể hiện khả năng tồn tại của hoàng thể. Nồng độ Progesteron tăng dần và ổn định từ tuần thứ 8-10 của thai kỳ. Thai không thể sống khi nồng độ progesteron $< 3,5$ ng/ml với độ chính xác là 100%. Trong trường hợp này, có thể xác định thai hỏng mà không cần biết vị trí của thai [16].

- Chọc dò ổ bụng hoặc túi cùng Douglas: cho phép thăm dò các chất chứa trong ổ phúc mạc. Chỉ định khi nghi ngờ CNTC rỉ máu hay vỡ, chẩn đoán được xác định khi chọc dò ra máu không đông, nếu máu đông ngay có

thể do chọc phải mạch máu. Chống chỉ định ở các trường hợp có tiền sử viêm vùng chậu, mổ cũ ổ bụng, vì vậy khi không hút được máu cũng không loại trừ chẩn đoán CNTC, thủ thuật này hiện nay ít sử dụng [17].

- Mô bệnh học: Hình ảnh đại thể khi khối thai chưa vỡ, khối thai ở VTC giống như miếng dồi lợn màu tím, kèm theo xung huyết toàn bộ VTC, mặt cắt theo chiều dọc có thể thấy túi ối, bào thai, rau lẫn máu cục. Hình ảnh vi thể chẩn đoán xác định CNTC khi thấy gai rau và tế bào nuôi trên tiêu bản bệnh phẩm [18].

1.1.5. Điều trị chữa ngoài tử cung

- Điều trị chữa ngoài tử cung bằng phương pháp theo dõi
- Điều trị nội khoa chữa ngoài tử cung: khối thai chưa vỡ, dịch trong ổ bụng dưới 100 ml, đường kính khối thai < 4 mm, siêu âm chưa thấy tim thai, nồng độ β -hCG máu ≤ 5000 mIU/ml [19].
- Điều trị ngoại khoa chữa ngoài tử cung
 - + Phẫu thuật mở điều trị CNTC.
 - + Phẫu thuật nội soi điều trị CNTC.

1.2. Các dấu ấn sinh học trong chữa ngoài tử cung

Nghiên cứu các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán CNTC dựa vào sự phát triển của các nghiên cứu về thai chết lưu hoặc sảy sớm, các nghiên cứu này đã phân tích gen, protein để phát hiện các dấu ấn sinh học mới [20].

Phát triển một dấu ấn sinh học cho ứng dụng lâm sàng thường được chia thành bốn giai đoạn: (I) thăm dò tiền lâm sàng, (II) phát triển thử nghiệm lâm sàng, (III) đánh giá khả năng dự đoán trong nghiên cứu hồi cứu hoặc ca lâm sàng và (IV) thiết lập giá trị chẩn đoán. Hiện nay, có trên 20 dấu ấn sinh học của CNTC nhưng đang ở giai đoạn III, IV của nghiên cứu [21].

1.2.1. Các dấu ấn sinh học liên quan đến phôi

- Các dấu ấn sinh học do bất thường của chức năng tế bào nuôi: đây là những phân tử sinh học được tiết ra từ lúc thụ thai. Khi phôi làm tổ ở môi

trường lạc chỗ sẽ gây tăng trưởng bất thường và rối loạn chức năng của tế bào nuôi. Các dấu ấn thuộc về rối loạn chức năng của tế bào nuôi trong quá trình làm tổ của phôi: hCG; hyperglycosylated hCG; Activin-A; Follistatin; PAPP-A; PSG1; kích nhũ tố rau thai (hPL); ADAM12; miRNAs rau thai; AFP; DNA thai nhi tự do (cffDNA) [22];[23];[24].

- Các dấu ấn sinh học liên quan đến bất thường của chức năng hoàng thể: hoàng thể rất cần thiết cho việc duy trì thai kỳ sớm, các chức năng này có thể không tối ưu trong CNTC và được sử dụng chẩn đoán CNTC, các dấu ấn này bao gồm: progesteron; oestradiol; inhibin-A; relaxin and renin [23].

- Các dấu ấn sinh học liên quan đến sự hình thành mạch tân tạo như: yếu tố tăng trưởng nội mô (VEGF); yếu tố tăng trưởng bánh rau (PLGF); Angiopoietins [25].

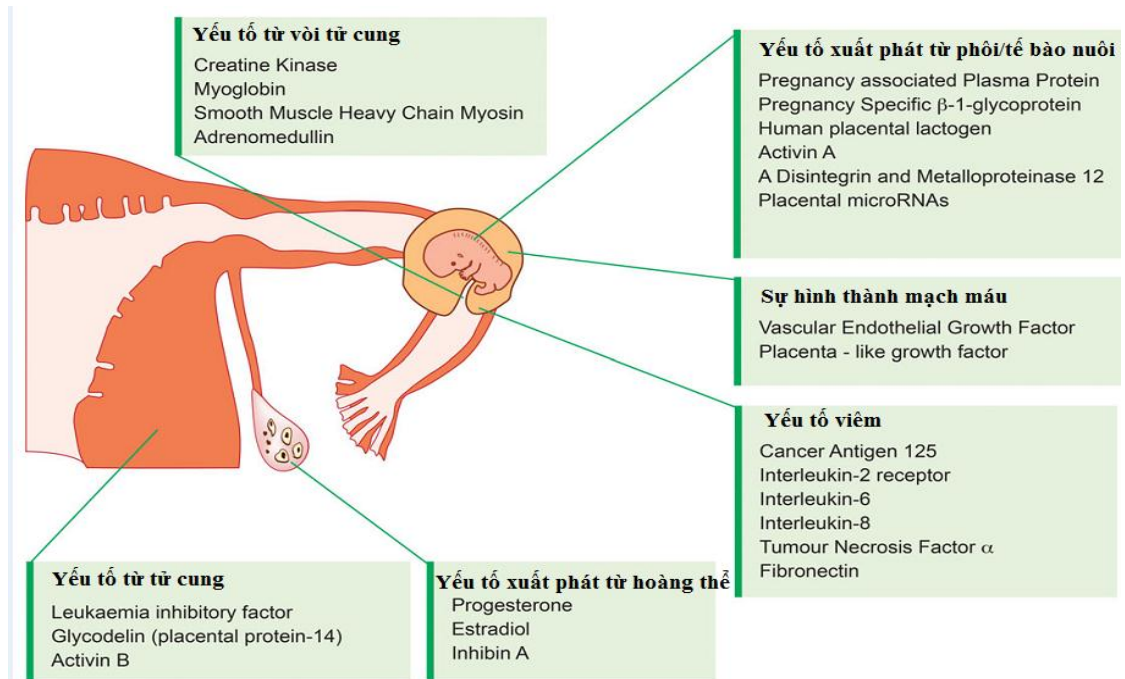
1.2.2. Các yếu tố liên quan đến môi trường làm tổ của phôi

- Các dấu ấn sinh học liên quan môi trường làm tổ bình thường của phôi trong tử cung: những dấu ấn sinh học này được tiết vào máu ngoại vi do sự tương tác bình thường giữa thai và màng rụng của tử cung. Khi quá trình làm tổ bình thường bị phá vỡ trong CNTC, các dấu ấn này có thể được sử dụng để chẩn đoán CNTC, bao gồm: yếu tố ức chế bạch cầu (LIF); glycodelin; mucin-1, adrenomedullin; activin-B [26].

- Các dấu ấn liên quan đến phôi làm tổ ở VTC, gây tổn thương VTC: những dấu ấn sinh học này phản ánh sự tổn thương của lớp cơ trơn trong VTC, xảy ra trong quá trình làm tổ của thai. Các dấu ấn này được nghiên cứu như là dấu ấn sinh học để chẩn đoán CNTC bao gồm: Creatine Kinase; myosin và myoglobin cơ trơn chuỗi nặng [27].

- Các dấu ấn của phản ứng viêm và phản ứng phức mạc: CNTC có thể dẫn đến viêm và kích ứng phức mạc, các dấu ấn sinh học sau đây đã được

ngiên cứu như một dấu ấn tiềm năng trong chẩn đoán CNTC bao gồm: Circulating cytokines; CA-125; kháng bổ thể C1q [28].



Hình 1.2: Phân loại theo vị trí của dấu ấn sinh học [29].

1.3. Hormon hướng sinh dục rau thai.

1.3.1. Cấu tạo phân tử của hormon hướng sinh dục rau thai

- Hormon hướng sinh dục rau thai (human chorionic gonadotropin-hCG) là một glycoprotein có trọng lượng phân tử 36000-40000 Daton. Đây là hormone có chứa nhiều liên kết carbohydrate nhất trong các hormon. Chính nhờ số lượng liên kết carbohydrate lớn và đoạn C-terminal mà hCG có thời gian bán hủy lên tới khoảng 36 giờ. Mỗi phân tử hCG bao gồm 2 tiểu đơn vị α và β không tương đồng với nhau. Chuỗi α gồm 92 acid amin được mã hóa bởi 1 gene trên nhiễm sắc thể 6 và chuỗi β gồm 145 acid amin được mã hóa bởi 6 gene riêng rẽ trên nhiễm sắc thể 19. Hai tiểu đơn vị này được kết hợp với nhau tại lưới nội sinh chất bằng các cầu polypeptid, nếu tách rời nhau thì chúng không thể gắn vào thụ thể LH và có ít hoạt tính sinh học. Cấu trúc chuỗi α của phân tử hCG tương tự chuỗi α của các glycoprotein khác là LH,

FSH và TSH nhưng cấu trúc chuỗi β của chúng lại khác nhau, chính sự khác biệt của chuỗi β quy định hoạt tính sinh học riêng cho từng loại glycoprotein. Trong đó, β -hCG gần giống với β -LH nên hCG có hoạt tính sinh học và miễn dịch gần giống với LH [30].

- Khi thai dưới 5 tuần tuổi, hCG được sản xuất ở cả nguyên bào nuôi và hợp bào nuôi. Đến khi nồng độ hCG trong huyết tương mẹ đạt đỉnh, hCG chỉ còn được sản xuất bởi hợp bào nuôi. Ngoài bánh rau, thận, tuyến yên và một số mô khác của thai cũng có thể sản xuất hCG. hCG cũng được tìm thấy với một nồng độ rất nhỏ ở đàn ông và phụ nữ không có thai, có lẽ chủ yếu được sản sinh ở thùy trước tuyến yên. hCG tăng trong bệnh lý tân sinh nguyên bào nuôi hoặc trong các bệnh lý ác tính không liên quan đến nguyên bào nuôi. Tuy nhiên, việc tìm thấy hCG trong huyết tương hay trong nước tiểu một người phụ nữ trong độ tuổi sinh sản thường là dấu hiệu sinh hoá của thai nghén [31].

- Phân tử hCG có thể tồn tại ở nhiều dạng khác nhau trong huyết tương và trong nước tiểu. Các cầu liên kết polypeptide có thể bị gãy làm phá vỡ cấu trúc hCG, hiện tượng này tăng theo tuổi thai. Ngoài ra, phân tử hCG còn có thể trải qua quá trình đứt gãy, phân ly và hóa giáng tạo thành nhiều dạng hCG khác nhau lưu hành trong huyết tương: non-nicked hCG (hCG toàn phần không đứt gãy), nicked hCG (hCG toàn phần đứt gãy), free α -hCG (α -hCG tự do), non-nicked free β -hCG (β -hCG không đứt gãy, tự do), nicked free β -hCG (β -hCG đứt gãy, tự do), β -core fragment (mảnh vỡ lõi β -hCG). Tỷ lệ các dạng hCG thay đổi tùy thuộc vào tuổi thai và vào bệnh lý của thai kỳ. Tùy vào từng mục đích mà người ta sẽ chọn khảo sát dạng lưu hành nào của hCG trong huyết tương [32].

- Chức năng sinh học được biết rõ nhất của hCG là biến hoàng thể chu kỳ thành hoàng thể thai kỳ, duy trì hoàng thể thai nhén trong giai đoạn đầu và

thúc đẩy hoàng thể sản xuất hormone steroid. Tuy nhiên, đây không phải là toàn bộ chức năng của hCG vì người ta nhận thấy hCG vẫn tiếp tục tăng sau khi hoàng thể kinh nguyệt biến đổi thành hoàng thể thai nghén. hCG được sản xuất từ khối hợp bào nuôi còn có thể tác động theo con đường cận tiết để thúc đẩy sự phát triển chất nền nội mạc tử cung, tăng tạo mạch để hỗ trợ cho quá trình làm tổ của phôi [32].

1.3.2. Vai trò của hCG trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung

- Ở thai kỳ bình thường có thể phát hiện hCG sau đỉnh LH 9-11 ngày tức là khoảng 8 ngày sau phóng noãn và chỉ 1 ngày sau khi phôi làm tổ. Trước 6 tuần, nồng độ hCG tăng gấp đôi mỗi 2 ngày và đạt đỉnh ở tuần 8-10. Sau đó, nồng độ hCG sẽ giảm dần và đạt cực tiểu tại thời điểm 16-20 tuần rồi giữ ổn định ở mức này đến cuối thai kỳ. Đường biểu diễn biến thiên nồng độ hCG trong nước tiểu của mẹ đồng dạng với đường biểu diễn biến thiên nồng độ hCG trong huyết thanh. Nồng độ hCG trong nước tiểu thay đổi không phụ thuộc vào thời điểm trong ngày mà phụ thuộc vào lưu lượng nước tiểu. Theo dõi diễn biến nồng độ hCG có thể giúp dự đoán được tình trạng thai và các bệnh lý của thai [33].

- Ứng dụng của β -hCG trong chẩn đoán CNTC: nhiều nghiên cứu đã khẳng định rằng CNTC thường có nồng độ hCG thấp trong huyết thanh do trứng không làm tổ trong tử cung nên sự chế tiết hCG kém.

Theo Kadar và cộng sự (1981) có tới $\frac{3}{4}$ các trường hợp CNTC có nồng độ hCG ở dưới ngưỡng bình thường so với tuổi thai nên đã gợi ý việc xác định nồng độ hCG trong huyết thanh có thể phân biệt được một thai nghén không bình thường như CNTC. Kadar đã đưa ra ngưỡng phân biệt giữa một thai nghén bình thường và thai nghén bất thường [34].

- Thông thường, khi nồng độ β -hCG đạt mức 1500 mIU/mL có thể thấy được hình ảnh túi thai trong buồng tử cung qua siêu âm đường âm đạo. Nếu

không thấy được hình ảnh túi thai ở điểm cắt này cần nghĩ đến CNTC, thai ngưng tiến triển hoặc đã sảy. Khi β -hCG trên 4000 mIU/mL trên siêu âm có thể thấy được hình ảnh phôi thai với hoạt động tim thai. Khi β -hCG đạt mức 5000-6000 mIU/mL có thể thấy hình ảnh túi thai qua siêu âm đường bụng. Nồng độ hCG huyết tương cao bất thường có thể liên quan đến bệnh lý nguyên bào nuôi, tình trạng đa thai hay tán huyết ở thai. Ngược lại, nồng độ hCG huyết tương thấp hoặc gia tăng không phù hợp với dự đoán (gấp đôi sau 2 ngày) gợi ý một thai kỳ đầu thất bại sớm (kể cả thai ngoài tử cung). Nếu sau 48h, nồng độ β -hCG huyết thanh tăng dưới 66% hoặc không tăng và siêu âm không thấy túi thai trong buồng tử cung thì phải nghĩ tới CNTC [34].

- Theo Morse và cộng sự (2012) vai trò của định lượng β -hCG kế tiếp trong việc dự đoán kết quả lâm sàng của các trường hợp mang thai không rõ vị trí kết quả thu được từ 1005 bệnh nhân như sau: gồm 179 CNTC, 259 CTTC và 567 sảy thai sớm. Sự cân bằng tối ưu về độ nhạy, độ đặc hiệu với mức tăng tối thiểu mong đợi của β -hCG là 53% và đạt độ nhạy 83,2% và độ đặc hiệu 70,8% trong chẩn đoán CNTC. Tuy nhiên 16% CNTC và 7,7% CTTC sẽ bị chẩn đoán sai nếu chỉ dựa vào theo dõi β -hCG, nếu kết hợp xét nghiệm β -hCG lần thứ 3 hoặc siêu âm đường âm đạo sẽ làm giảm mức chẩn đoán sai xuống còn 2,7% [24].

1.4. Activin

1.4.1. Cấu trúc phân tử Activin

- Năm 1985, bốn nhóm nghiên cứu độc lập đã báo cáo việc phân lập protein từ dịch nang noãn của lợn, được đặt tên là inhibin, vì nó ức chế sự tiết hormone kích thích nang noãn (FSH) trong tế bào tuyến yên ở chuột [35]. Một năm sau, Activin được phân lập từ dịch noãn của lợn và chứng minh khả năng kích thích tiết FSH từ thùy trước tuyến yên [36].

- Một số nghiên cứu khác đã phát hiện ra rằng các protein này không chỉ được tổng hợp trong buồng trứng và tinh hoàn, mà còn trong các mô khác nơi chúng hoạt động như các yếu tố paracrine và autocrine để điều chỉnh một số quá trình trong và ngoài trực sinh sản [37].

- Activin là một dimeric glycoprotein thuộc họ TGF-beta (Transforming Growth Factor- β). Họ TGF-beta có hơn 40 peptides khác nhau bao gồm: Activins, Nodal, Anti-Müllerian Hormone (AMH), yếu tố tăng trưởng nội mô (EGF) và các phân type của TGF- β). Activin được tiết ra ở tuyến sinh dục, tuyến yên và rau thai, chức năng sinh học của nó là kích thích sự tổng hợp và bài tiết của FSH từ thùy trước tuyến yên, ngoài ra Activin còn tác động lên quá trình biệt hóa, tăng trưởng của tế bào, sự trao đổi chất của tế bào. Trong tất cả Activin, Activin-A đã được nghiên cứu rộng rãi nhất. Và tìm thấy có vai trò quan trọng trong nhiều quá trình sinh học đa dạng như hình thành trung bì phôi, sinh học tế bào gốc, sinh học sinh sản, biệt hóa hồng cầu, viêm hệ thống, sự chết tế bào, quá trình lành vết thương và sự xơ hóa [38].

- Cấu trúc: Activin là một homodimer của các tiểu đơn vị inhibin β (β A và β B), nhờ liên kết disulfide giữa 2 tiểu đơn vị β A và β B đã tạo ra 3 phân type là Activin-A (β A- β A); Activin-B (β B- β B) và Activin-AB (β A- β B) [39].

- Cấu trúc của tiểu phân tử β A: β A nằm ở chromosome số 7, tại vị trí 7p14-p15. mRNA của β A mã hóa một pre-proprotein, nó được cấu tạo từ 426 acid amin. Tiểu đơn vị β A gồm một peptid tín hiệu N-terminal (28AA), một pro-region và một C-terminal polypeptid (116 AA). Phần trưởng thành của β A chứa thêm 9 AA có vai trò để tổng hợp hoặc để kích hoạt hoạt tính sinh học của Activin-A [39].

- Cấu trúc tiểu phân tử β B: gen β B nằm ở chromosome số 2, tại vị trí 2qcen-q13, tiểu phân tử β B được tổng hợp từ 407 acid amin, nó gồm một hydrophobic tín hiệu và một proregion vùng với 292 acid amin, có một phần

là chuỗi C-terminal trưởng thành (gồm 115AA). Giống với phần trưởng thành của tiểu phân tử βA , tiểu phân tử βB cũng thiếu các vị trí glycosyl hóa. Các tiểu đơn vị βA và βB chia sẻ phân bố cysteine tương đồng và các vùng trưởng thành của chúng có 70% tương đồng theo trình tự [39].

- Các tiểu đơn vị Activin khác: gần đây một số các nhà khoa học Nhật Bản đã phân lập được các tiểu đơn vị Activin khác như βC , βD , βE nhưng vẫn chưa được biết nhiều về chức năng, βC và βE là một đơn dòng từ cDNA của gan với 352 acid amin và 350 acid amin từ mỗi C-terminal trưởng thành, cả hai đơn vị này đều có 50% tương đồng với βA và βB [40].

1.4.2. Thụ thể của Activin

- Activin là các protein được tiết ra như đối với bất kỳ kích thích bên ngoài nào, các tế bào đáp ứng phải có cơ chế thích hợp để truyền tín hiệu Activin nội bào. Kể từ khi nhân bản cDNA đầu tiên mã hóa thụ thể Activin type II, một lượng thông tin khổng lồ đã thu được về các cơ chế báo hiệu của nhiều thành viên trong họ TGF.

- Giống như hầu hết các thành viên của họ TGF, các Activin trung gian hoạt động bằng cách liên kết với một phức hợp của thụ thể serine và thụ thể threonine kinase. Cho đến nay, bốn thụ thể Activin đã được xác định bởi khả năng liên kết của chúng với Activin. Các protein này có thể được phân loại thành hai loại chính, đó là nhóm thụ thể loại I, bao gồm Activin receptor like kinase (ALK2) và (ALK4) và nhóm thụ thể type II, bao gồm các thụ thể Activin type II và IIB (ActRII và ActRIIB) [41].

- Các thụ thể Activin là một phần của họ thụ thể TGF- β . Các TGF- β và Activin có thể liên kết riêng lẻ với thụ thể type II (RII) của chúng khi được biểu hiện một mình, nhưng không thể liên kết với thụ thể type I (RI) trong trường hợp không có thụ thể type II (Ebner et al., 1993). Tuy nhiên, cả hai thụ

thể type I và II đều cần thiết để tạo phức có ái lực cao với phối tử, cũng như để truyền tín hiệu [41].

- Activin liên kết với một trong hai thụ thể Activin type II (ActRIIA và ActRIIB), mà sau đó sẽ kích hoạt thụ thể Activin type I (ActRIB), còn được gọi là Activin like kinase 4 (ALK4). Một thụ thể thứ hai của Activin type I (actRIA) hoặc (ALK2) cũng đã được xác định, tuy nhiên actRIA có thể là một thụ thể liên quan chặt chẽ với protein hình thái xương (BMP) và chất ức chế Müller (MIS), còn được gọi là hormone kháng Müller (AMH) [42].

- Các thụ thể type II của Activin (ActRII), follistatin đã được tìm thấy trong tổ chức của VTC, nội mạc tử cung, bánh rau và đã biết vai trò của các protein này trong việc điều hòa chức năng sinh lý của các cơ quan đó và được coi là các dấu ấn sinh học có độ nhạy và độ đặc hiệu tiềm năng để theo dõi quá trình tiến triển của thai và CNTC [43].

1.4.3. Activin ở phụ nữ không có thai

- Activin lần đầu được phân lập từ dịch nang noãn là các protein hướng sinh dục kích thích sự tổng hợp và bài tiết hormone FSH. Tuy nhiên, từ năm 1986 đến nay, các nghiên cứu đã chứng minh Activin không chỉ được tổng hợp ở buồng trứng và tinh hoàn, mà còn ở các mô khác như: rau thai, tuyến yên, tuyến thượng thận, lách, tủy xương và não và vai trò của Activin là yếu tố tăng trưởng hay một cytokine. Activin-A trong máu ngoại vi nó có vai trò như một nội tiết, nhưng nguồn gốc và cơ quan đích vẫn còn nhiều tranh luận.

Bảng 1.1: Nồng độ Activin-A trong dịch sinh học ở người [44],[45].

Dịch sinh học	Nồng độ Activin-A (ng/ml)
Dịch não tủy	0,2-1,5
Huyết thanh	0,52-1,18
Dịch ổ bụng	1,52-1,74
Dịch ối	0,2-0,77
Dịch nang	3,5-10,75
Dịch buồng tử cung	0,022 0,001

Ở phụ nữ ngoài thời kỳ sinh sản, biểu hiện của Activin được ghi nhận ở buồng trứng và tử cung.

- Activin ở buồng trứng phụ nữ không có thai

- + Buồng trứng là cơ quan Activin được phân lập đầu tiên. mRNA của tiểu đơn vị βA đã được tìm thấy trong các tế bào hạt, trong lớp tế bào vỏ và trong cả hoàng thể. Khi nhuộm màu dimeric Activin-A đã được thể hiện trong các tế bào hạt và tế bào viên trong nang noãn và trong các tế bào hạt của hoàng thể [46].

- + Biểu hiện của tiểu đơn vị Activin βA thay đổi theo chu kỳ kinh nguyệt, dương tính trong các tế bào hạt của nang noãn sơ cấp và tăng trong nang thứ cấp và nhiều ở lớp tế bào viên.

- + Rất nhiều dữ liệu cho thấy vai trò là autocrine hoặc paracrine của Activin-A trong buồng trứng, có thể điều chỉnh sự phát triển và hoàng thể hóa của các nang noãn; kích thích sản xuất và bài tiết hormon steroid buồng trứng, làm giảm sự tiết Progesterone và estradiol. Vai trò của Activin-A trong trưởng thành nang noãn được báo cáo về sự biểu hiện của tiểu đơn vị βA và thụ thể type II ở chuột và tác dụng kích thích sự trưởng thành nang trứng của chuột trong phòng thí nghiệm, có thể tăng các dấu hiệu trưởng thành của nhân trong vòng 48 giờ nuôi cấy trong phòng thí nghiệm [47].

- + Nồng độ Activin-A cao có thể đo được trong dịch nang noãn, nhưng chỉ có những thay đổi nhỏ được ghi nhận theo sự trưởng thành của nang noãn.

- + Những thay đổi nhỏ của nồng độ Activin-A được mô tả trong chu kỳ kinh nguyệt, với các giá trị đỉnh ở giữa giai đoạn phát triển nang. Do nồng độ Activin-A trong huyết thanh không thay đổi ở tuổi trưởng thành cũng như ở phụ nữ bị suy buồng trứng sớm hoặc sau mãn kinh, buồng trứng không được coi là nguồn sản xuất chính của Activin-A [48].

- + Hoạt động bài tiết Activin-A đã được chứng minh ở những phụ nữ bị ung thư buồng trứng, nồng độ Activin-A tăng trong ung thư biểu mô buồng

trứng. Hơn nữa, một nghiên cứu gần đây đã chứng minh nồng độ Activin-A tương quan với sự tái phát hoặc tồn tại của ung thư biểu mô buồng trứng và cho thấy vai trò của protein này là dấu ấn huyết thanh cho bệnh lý này [49].

- Activin ở tử cung phụ nữ không có thai

+ Hoạt tính miễn dịch của tiểu đơn vị βA được khu trú trong biểu mô trụ và biểu mô tuyến của nội mạc tử cung, trong khi các tế bào mô đệm nội mạc tử cung, màng rụng, cơ trơn và nội mô không có khả năng miễn dịch. Tuy nhiên, cả tế bào tuyến và tế bào đệm được điều tiết Activin-A mRNA và tiết ra inhibin-A [50].

+ Nhuộm hóa mô miễn dịch tiểu đơn vị βA và Activin-A dương tính trong tế bào chất của tế bào tuyến nội mạc tử cung trong suốt chu kỳ kinh nguyệt và trong màng rụng trong thời kỳ đầu mang thai. Cường độ miễn dịch đối với tiểu đơn vị βA rất mạnh trong giai đoạn kinh nguyệt, giảm trong giai đoạn đầu tăng sinh và tăng mạnh trở lại ở giữa và cuối giai đoạn tăng sinh [51].

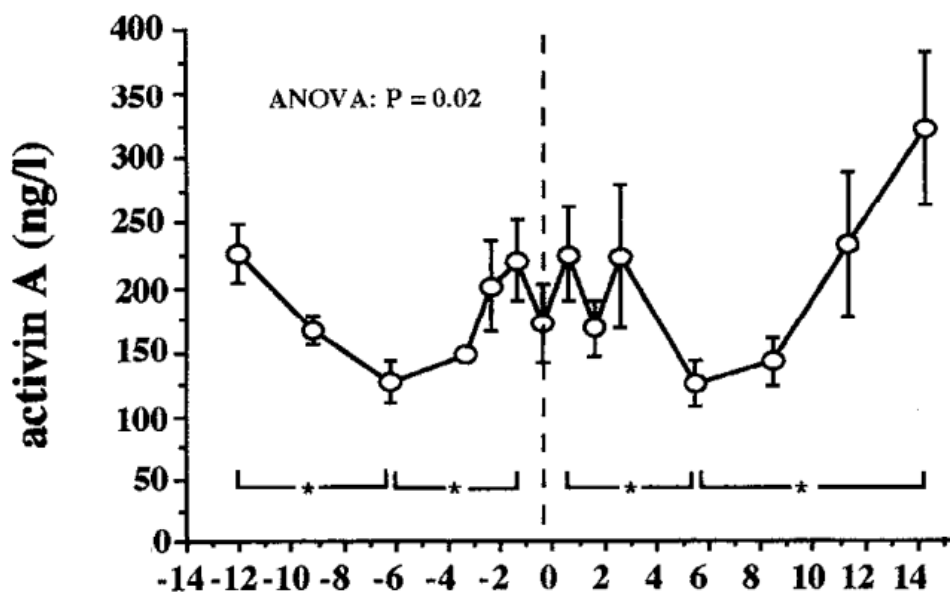
+ Sự tiết ra Activin-A vào tuần hoàn trong hai bệnh: lạc nội mạc tử cung và ung thư biểu mô nội mạc tử cung. Các tế bào nội mạc tử cung biểu hiện mRNA của tiểu đơn vị βA , βB và cho các thụ thể Activin type II và I type IIB. Nồng độ Activin-A cao đã được tìm thấy trong u nang lạc nội mạc tử cung và trong dịch ổ bụng của phụ nữ bị lạc nội mạc tử cung. Tuy nhiên, vì Activin-A cao cả ở nhóm chứng và nhóm bệnh nhân lạc nội mạc tử cung. Nồng độ Activin-A trong u lạc nội mạc tử cung cao hơn so với huyết thanh [52].

Tế bào ung thư biểu mô nội mạc tử cung và cổ tử cung có biểu hiện gen của Activin-A. Activin-A được tiết ra từ tế bào HEC-1A và HEC-1B trong môi trường nuôi cấy và việc đo trong dịch tử cung của phụ nữ mắc ung thư biểu mô nội mạc tử cung cho thấy protein này được tiết ra từ tế bào ung thư. Nồng độ Activin-A trong huyết thanh tăng ở những phụ nữ bị ung thư nội

mạc tử cung hoặc cổ tử cung và giảm sau phẫu thuật cắt bỏ u 1 tháng, cho thấy khối ung thư có thể là nguồn tiết Activin-A [50].

- Activin-A ở máu ngoại vi trong chu kỳ kinh nguyệt.

Nồng độ Activin-A thay đổi đáng kể trong suốt chu kỳ kinh nguyệt, cho thấy mô hình thay đổi hai pha. Sau khi giảm khoảng 2 lần trong giai đoạn nang trứng sớm (ngày -12 đến -6), nồng độ Activin-A tăng trong giai đoạn từ giữa đến cuối pha nang noãn (ngày -6 đến -1). Trong khoảng thời gian giữa chu kỳ (ngày -2 đến 3), Activin-A vẫn ở mức tương đối cao trước khi giảm xuống đáng kể (khoảng 2 lần) đến giữa cuối pha hoàng thể là $119 \pm 18\text{pg/mL}$ vào ngày 6. Sau đó, Activin-A tăng dần để đạt được mức tối đa $308 \pm 57\text{pg/L}$ vào ngày 14 trước khi bắt đầu chu kỳ tiếp theo [53].



Biểu đồ 1.1. Nồng độ Activin-A trong chu kỳ kinh nguyệt [53].

1.4.4. Activin trong thai kỳ

* Tác động sinh lý của Activin ở vòi tử cung trong thai kỳ

- Sự thụ tinh và phát triển phôi trước khi làm tổ xảy ra ở VTC, biểu mô VTC có hoạt tính sinh học cung cấp dịch tiết để hỗ trợ các quá trình này [54]. Trứng được thụ tinh đi qua VTC được kiểm soát bởi tần số nhịp của vi nhung

mao và sự co thắt cơ trơn của VTC để đến buồng tử cung làm tổ trong vòng 5-10 ngày sau khi thụ tinh. Viêm VTC gây giảm chuyển động của vi nhung mao, cơ trơn và chức năng bài tiết của VTC, dẫn đến CNTC[55].

- Các nghiên cứu đã tìm thấy các tiểu phân tử βA và βB cùng với các thụ cảm thể của chúng có vai trò như các paracrin hoặc autocrin ở VTC. Activin-A và Activin-B, các thụ thể Activin type II được tế bào biểu mô VTC tiết trong chu kỳ kinh nguyệt và tăng cao ở pha hoàng thể. Kết quả này cho thấy các Activin và các phân tử liên quan của chúng đóng vai trò trong sinh lý VTC và sự phát triển phôi giai đoạn sớm [54].

- Tuy nhiên, sự biểu hiện của các phân tử này tăng lên rõ rệt ở giai đoạn phôi nang, cho thấy rằng sự biểu hiện tiểu đơn vị βA , thụ thể βA phụ thuộc vào giai đoạn phát triển phôi và kích hoạt hệ gen của phôi [56].

- Hiện tại, không có bằng chứng về vai trò của các Activin trong việc điều hòa tần số chuyển động của vi nhung mao, sự co thắt cơ trơn của VTC. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng Activin-A gây ra việc sản xuất oxit nitric, một chất ức chế mạnh nhu động VTC.

- Hơn nữa, nó đã chỉ ra rằng Activin-A làm giảm tác dụng của oxytocin và HoxA-10 mRNA trong cơ trơn và sự giảm của oxytocin và thromboxaneA2 gây tích lũy Ca^{2+} nội bào. Do đó, Activin-A có thể có tác dụng giãn cơ trơn VTC bằng cách kích thích sản xuất oxit nitric và/hoặc bằng cách giảm tích lũy Ca^{2+} nội bào [54].

*** Tác động sinh lý của Activin ở nội mạc tử cung trong thai kỳ đầu.**

- Nội mạc tử cung thay đổi về hình thái và bài tiết trong chu kỳ kinh nguyệt để tiếp nhận phôi nang về làm tổ trong giai đoạn hoàng thể muộn. Những thay đổi này bao gồm sự xuất hiện của các tế bào có chân hình kim trong lớp biểu mô, dày nội mạc tử cung, tăng sinh mạch máu là những yêu cầu tuyệt đối để làm tổ thành công. Những thay đổi này xảy ra dưới sự điều

hòa của nội tiết tố buồng trứng để cung cấp một môi trường vi mô giàu các phân tử kết dính tế bào, cytokine, chemokine và các yếu tố tăng trưởng [57].

- Activin đã được mô tả là các yếu tố điều hòa quan trọng của sự quyết định và khả năng tiếp nhận nội mạc tử cung sau khi xác định biểu hiện của chúng trong nội mạc tử cung của một số loài ở mức độ gen và protein. Các tiểu đơn vị Activin được tìm thấy ở biểu mô trụ và biểu mô tuyến của nội mạc tử cung. Những biểu hiện của các tiểu đơn vị Activin, thụ thể và protein liên kết của Activin chỉ ra rằng các tế bào biểu mô và tế bào nội mạc tử cung có khả năng tạo ra và đáp ứng với Activin và có một quy định chặt chẽ về hoạt động của Activin trong nội mạc tử cung [58].

- Sự biểu hiện của Activin và các phân tử liên quan của nó làm thay đổi nội mạc tử cung, tiểu đơn vị mRNA của Activin β A, β B và protein được tiết bởi lớp biểu mô tuyến bề mặt ở nội mạc tử cung không mang thai, phân tử Activin-A có trong nước tiểu và máu kinh của phụ nữ trong chu kỳ kinh nguyệt. Các tiểu đơn vị Activin tiết trong tế bào chất của biểu mô nội mạc tử cung, tăng đáng kể trong các tế bào biểu mô tuyến trong pha chế tiết và tương đối ổn định trong phần còn lại của chu kỳ kinh nguyệt. Hơn nữa, Activin-A được đo trong dịch rửa nội mạc tử cung liên quan đáng kể với ngày chu kỳ kinh và độ dày của nội mạc tử cung [58].

- Tế bào màng rụng mới được hình thành là nguồn chính tiết Activin-A trong thai kỳ để tạo điều kiện cho sự xâm nhập của phôi vào màng rụng của tử cung trong quá trình làm tổ. Sau khi thai làm tổ, tế bào nuôi là nguồn chính tiết Activin-A, nó tăng trong suốt thai kỳ. Tuy nhiên, sự chế tiết của Activin-A bởi tế bào nuôi thấp trong giai đoạn đầu của thai kỳ và trong giai đoạn này Activin-A có nguồn gốc từ màng rụng làm tăng cường sự xâm lấn của tế bào nuôi. Activin-A điều hòa sự xâm nhập của tế bào nuôi thông qua E-cadherin, N-cadherin và integrin [59].

1.4.5. Activin trong chữa ngoài tử cung

- Các nghiên cứu về biểu hiện của Activin, các thụ thể type II của Activin và follistatin ở VTC trong CNTC có sự gia tăng đáng kể về thụ thể của tiểu đơn vị βA , thụ thể type IIA, IIB và thụ thể của follistatin so với có thai trong buồng tử cung [54]. Đồng thời, sự gia tăng biểu hiện của các phân tử đó cũng được quan sát thấy trong các mẫu VTC được lấy từ bệnh nhân CNTC và dương tính với kháng thể *Chlamydia trachomatis* khi so sánh với mẫu VTC được lấy từ bệnh nhân CNTC có âm tính [60].

- Nồng độ Activin-A trong huyết thanh tăng trong suốt thai kỳ. Nồng độ Activin-A giảm khi tế bào nuôi ngừng phát triển. Do đó, Activin-A được nghiên cứu như một dấu ấn sinh học tiềm năng để chẩn đoán phân biệt giữa CTTC bình thường, sảy thai sớm và CNTC. Tuy nhiên, kết quả được báo cáo về giá trị chẩn đoán CNTC của Activin-A còn gây tranh cãi [61].

- Nghiên cứu của Florio và cộng sự (2007) [62] định lượng Activin-A duy nhất một lần cho 536 bệnh nhân có thai chưa rõ vị trí túi ối, có thể phân biệt giữa CTTC bình thường, sảy thai và CNTC với độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 99,6% với ngưỡng cut-off của nồng độ Activin-A là 370 pg/mL. Kết quả cũng cho thấy nồng độ Activin-A trong huyết thanh thấp hơn đáng kể ở 30 bệnh nhân được chẩn đoán CNTC ở VTC khi so sánh với nhóm chứng và độ nhạy 96,7% với độ đặc hiệu 100% cho chẩn đoán CNTC ở ngưỡng cut-off 430 pg/mL [63]. Nghiên cứu của Daponte và cộng sự (2013) [5] với ngưỡng cut-off của nồng độ Activin-A là 504 pg/mL đạt được độ nhạy 97% và độ đặc hiệu 93,5% trong chẩn đoán CNTC ở VTC. Ngoài ra, Daponte cũng đo độ nhạy và độ đặc hiệu của follistatin trong chẩn đoán CNTC. Kết quả đã chỉ ra rằng cả nồng độ follistatin và tỷ lệ Activin-A/follistatin trong huyết thanh có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp hơn so với nồng độ Activin-A đơn lẻ trong chẩn đoán CNTC [5].

- Ngược lại, hai nghiên cứu khác đã báo cáo xét nghiệm Activin-A huyết thanh một lần có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp hơn so với β -hCG trong chẩn đoán thai kỳ đầu thất bại (gồm CNTC, sảy thai sớm/thai tự tiêu). Kết quả cho thấy nồng độ Activin-A trong huyết thanh có diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,61 đối với thai tự tiêu/sảy sớm, 0,64 đối với thai về buồng tử cung và 0,51 đối với CNTC, β -hCG huyết thanh có AUC là 0,95 đối với thai tự tiêu/sảy sớm, 0,97 cho thai về buồng tử cung và 0,67 cho CNTC [64],[65].

- Sự không thống nhất trong các giá trị ngưỡng cut-off của Activin-A của các nghiên cứu khác nhau có thể lý giải do sự phát triển của tế bào lá nuôi và sự phù hợp của màng rụng trong quá trình làm tổ ở các thời điểm khác nhau. Người ta cũng đề xuất rằng một số tế bào nuôi trong CNTC ngừng hoạt động giống trong thai lưu, một số khác vẫn hoạt động giống như CTTC. Một nguyên nhân quan trọng là do đối tượng nghiên cứu khác nhau, số lượng mẫu khác nhau hay số ngày chậm kinh khác nhau, do đó có thể đưa ra những giải thích khả dĩ cho các biến thể được báo cáo về nồng độ Activin-A huyết thanh ở phụ nữ CNTC [65].

- Một giải thích khác cho các biến thể đã nói ở trên về kết quả của Activin-A có thể liên quan đến tuổi thai của những người tham gia nghiên cứu khác nhau. Sự gia tăng Activin-A trong thai kỳ bình thường bắt đầu từ tuần thứ 6 và đạt đến đỉnh điểm vào tuần thứ 38 của thai kỳ. Nghiên cứu của Florio, gồm các bệnh nhân có thai trong ba tháng đầu của thai kỳ, nhưng tác giả đã không báo cáo tuổi thai trong các nhóm nghiên cứu [62]. Trong nghiên cứu của Rausch và cộng sự (2011), tuổi thai trung bình của CNTC và CTTC lần lượt là $45,15 \pm 18,95$ ngày và $48,8 \pm 12,34$ ngày [66].

- Các hoạt tính sinh học của Activin được điều chỉnh bởi follistatin do sự gắn kết của Activin với follistatin gần như không thể đảo ngược [67].

Activin huyết thanh liên kết với follistatin dạng dài (FS-315), trong khi dạng ngắn (FS-288) có ái lực cao với các hoạt chất màng tế bào [64].

- Ngoài ra, phần lớn các nghiên cứu đã chứng minh vị trí của Activin trong nội mạc tử cung và mô rau thai đã ghi nhận sự biểu hiện của tiểu đơn vị β A- và β B- và không phải protein dimer trưởng thành. Do đó, có thể suy ra nội mạc tử cung và màng nuôi là nơi tổng hợp các dimers trưởng thành của Activin khác nhau (Activin-A, -B và -AB). Hơn nữa, kết quả được tạo ra từ các nghiên cứu loại bỏ gen đã chỉ ra rằng mỗi tiểu đơn vị Activin có chức năng riêng biệt và các tiểu đơn vị này không trùng lặp về chức năng [68]. Vì vậy, việc đưa vào các protein dimer trưởng thành khác của Activin (Activin-B và Activin-AB) làm tăng hiệu suất của Activin-A trong chẩn đoán thai kỳ đầu thất bại sớm.

1.5. Protein huyết tương A liên quan đến thai kỳ

1.5.1. Cấu trúc phân tử của PAPP-A

- Protein huyết tương A liên quan đến thai kỳ (Pregnancy Associated Plasma Protein A - PAPP-A) là một protein quan trọng khi có thai. PAPP-A thuộc nhóm siêu họ metzincin của metalloproteinase. Vị trí tổng hợp cả PAPP-A và proMBP trong thai kỳ là rau thai. Xác định PAPP-A trong huyết thanh thai kỳ có giá trị hạn chế một số biến chứng như dọa sảy thai, CNTC, tiền sản giật hoặc đái tháo đường thai kỳ. Xác định nồng độ PAPP-A là dấu hiệu sinh hóa chính của hội chứng Down trong ba tháng đầu của thai kỳ [69].

- PAPP-A được phân lập lần đầu tiên vào năm 1974, được xem như là một protein phổ biến trong máu ngoại vi của phụ nữ có thai. Sau đó, một số vai trò sinh học của PAPP-A đã được đề xuất, bao gồm chức năng như chất ức chế enzym proteinase tuy nhiên chưa được chấp nhận rộng rãi về vai trò của nó cũng như vai trò của các tiểu phân tử [70].

- Năm 1993, người ta đã thấy rằng những gì trước đây đã được gọi là PAPP-A trong huyết tương khi mang thai trong thực tế là một disulfide heterotetrameric được liên kết theo kiểu 2:2 phức tạp, bao gồm hai tiểu đơn vị PAPP-A có khối lượng phân tử 200 kDa và hai tiểu đơn vị proMBP (proform of eosinophil major basic protein) có khối lượng phân tử từ 50-90 kDa, một phức hợp như vậy gọi là heterotetrameric PAPP-A (PAPP-A/proMBP hoặc htPAPP-A) [71].

- PAPP-A là một metalloproteinase gắn kết chặt chẽ với glycosaminoglycans xuất hiện trên bề mặt của tế bào, trong thời gian mang thai PAPP-A được tiết ra từ hợp bào nuôi, trong khi đó tiểu đơn vị proMBP được tiết ra từ tế bào nuôi, trong môi trường ngoại bào có trên 99% PAPP-A lưu hành ở dạng PAPP-A hoàn chỉnh (htPAPP-A) ở quý 2 và 3 của thai kỳ. Các dạng không hoàn chỉnh (dPAPP-A) thường tồn tại ở quý đầu [70].

- Gen của PAPP-A nằm trên nhiễm sắc thể 9q33.1. Ở người, gen PAPP-A trải dài trên 200 kb DNA và chứa 22 exon có chiều dài từ 72 đến 1063 nucleotide được phân tách bởi 21 intron có kích thước khác nhau từ 705 nucleotide đến 32,5 kb [72].

- Nguồn chính tổng hợp PAPP-A và proMBP trong thai kỳ là rau thai. Cả PAPP-A và proMBP đều thuộc về các gen được biểu hiện cao nhất ở rau thai. PAPP-A mRNA đã được định vị ở các tế bào X có vách ngăn có nguồn gốc từ hợp bào nuôi và tế bào lá nuôi, trong khi proMBP mRNA được định vị ở các tế bào X của rau thai. [73].

1.5.2. PAPP-A ở phụ nữ bình thường

- Bishof và cộng sự (1982) đã tìm thấy nồng độ PAPP-A huyết tương 120,1-30 ng/ml cho giai đoạn tăng sinh và 115,1-23,4 ng/ml cho giai đoạn bài tiết và 93,2-22,1 ng/ml cho phụ nữ mãn kinh, do đó nồng độ PAPP-A trong

huyết tương là tương tự trong các giai đoạn tăng sinh và bài tiết của chu kỳ kinh nguyệt [74].

- Nồng độ PAPP-A trong thời kỳ mãn kinh hoặc giai đoạn tăng sinh nội mạc tử cung luôn ở mức thấp, nhưng ở giai đoạn chế tiết nồng độ PAPP-A cao hơn đáng kể [74]. Nhuộm hóa mô miễn dịch PAPP-A ở nội mạc tử cung cho thấy trong giai đoạn tăng sinh, đặc biệt trong giai đoạn tăng sinh sớm, một số tế bào tuyến bắt màu mạnh với kháng huyết thanh PAPP-A trong khi các tế bào đệm âm tính. Trong giai đoạn chế tiết muộn, chủ yếu các tế bào đệm là PAPP-A dương tính [75].

- Dịch nang chứa PAPP-A ở thai kỳ không thể phân biệt vai trò miễn dịch hay hóa lý. PAPP-A đã được phát hiện ở 95% dịch nang trứng. Ở các nang trứng bình thường, nồng độ PAPP-A tăng lên trong suốt giai đoạn phát triển đạt đỉnh ngay trước khi phóng noãn và có liên quan chặt chẽ đến sự hình thành nang noãn. Hourvitz đã thấy gen mã hóa PAPP-A được biểu hiện ở buồng trứng của phụ nữ có chu kỳ kinh nguyệt bình thường và gen này được biểu hiện hầu như chỉ trong các tế bào hạt khỏe mạnh và hoàng thể. Hourvitz và cộng sự (2000) cho rằng mô hình tiết PAPP-A bị giới hạn trong buồng trứng bình thường có thể là một dấu hiệu chức năng của nang trứng trội và sản phẩm của nó là hoàng thể. PAPP-A đóng vai trò trong việc kiểm soát sự tồn tại, tăng trưởng và/hoặc sự biệt hóa của nang noãn và hoàng thể bằng cách làm bất hoạt chất đối kháng gonadotropin, IGFBP-4 [76]. Nồng độ PAPP-A thấp được tìm thấy trong 16,3% dịch ổ bụng. Trong tinh dịch chứa PAPP-A có hoạt tính miễn dịch tương tự như ở các vị trí khác.

1.5.3. PAPP-A trong thai kỳ

- Ở phụ nữ có thai, nồng độ PAPP-A cao nhất trong thai kỳ, khi nồng độ PAPP-A trong huyết tương tăng khoảng 150 lần so với không mang thai,

PAPP-A tăng dần trong máu ngoại vị, nồng độ trung bình khoảng 250 mg/ml thai đủ tháng [77].

- Ở những phụ nữ mang thai đơn, PAPP-A được phát hiện sớm trong máu mẹ khoảng 28 ngày sau thụ tinh. Nồng độ PAPP-A huyết thanh tăng theo cấp số nhân với thời gian nhân đôi từ 3-4 ngày trong ba tháng đầu. Nồng độ tăng chậm khi thai dưới 36 tuần sau đó tăng nhanh đến khi thai đủ tháng, cao nhất khi chuyển dạ [6].

- Thời gian bán thải trung bình của PAPP-A sau khi sinh bình thường là 52,9-25,8 giờ. Khi chấm dứt thai kỳ ở ba tháng đầu, thời gian bán thải là 51 giờ. Sau khi phẫu thuật CNTC và nạo buồng tử cung lấy hết màng rụng, nồng độ PAPP-A giảm nhanh đáng kể so với không nạo buồng tử cung. Những kết quả này chỉ ra rằng việc sản xuất PAPP-A tiếp tục bởi màng rụng sau khi loại bỏ nguyên bào nuôi trong thai kỳ sớm [77].

- Chỉ một lượng nhỏ PAPP-A được phát hiện ở ngoài tuần hoàn của mẹ. Vết PAPP-A được phát hiện trong nước ối, sữa non và máu cuống rốn. Nồng độ PAPP-A trong máu thai nhi ít hơn 1000 lần và nồng độ PAPP-A trong nước ối ít hơn 10 lần so với trong tuần hoàn của mẹ.

- Westergaard và cộng sự (1983) đã thấy có mối tương quan giữa nồng độ huyết thanh PAPP-A với cân nặng của mẹ, trọng lượng bánh rau và trọng lượng thai [78]. Nồng độ PAPP-A thấp trong quý I giúp tiên lượng sự phát triển của thai kém hơn. Trọng lượng thai nhi nhỏ nhưng thai phát triển bình thường, có thể suy đoán bánh rau cũng nhỏ hơn, do đó sẽ có một nhóm các thai kỳ bình thường trong khi kích thước trọng lượng của bánh rau nhỏ [78].

1.5.4. PAPP-A trong chửa ngoài tử cung

- Khi thai trong buồng tử cung bình thường có liên quan đến việc sản xuất nhiều protein rau thai. Ngay sau khi làm tổ, β -hCG được tìm thấy trong tuần hoàn của mẹ. Nguyên bào nuôi tiếp tục tổng hợp và tiết ra các loại

protein khác nhau trong suốt thai kỳ, bao gồm yếu tố ức chế bạch cầu (leukemia inhibiting factor-LIF), serum specific protein-1 (SP1), human placental lactogen (HLP), PAPP-A [79].

- PAPP-A được tổng hợp bởi các tế bào đệm. Nồng độ PAPP-A tăng dần đến khi thai đủ tháng, có thể do sự phát triển của tế bào đệm. Tuy nhiên, tế bào này cũng được tìm thấy ở những người không mang thai có những vị trí ngoài tử cung bao gồm nang noãn, tế bào hoàng thể và VTC. Ở nam giới, protein này có trong túi tinh và tinh dịch.

- Sinosich và cộng sự (1985) đã nghiên cứu 116 bệnh nhân, bao gồm 87 phụ nữ không mang thai, 16 bệnh nhân CNTC ở VTC và 13 phụ nữ có thai trong buồng tử cung bình thường. Tác giả đo nồng độ PAPP-A, hCG và SP1 trong 164 mẫu huyết thanh và 29 mẫu mô thu được từ những phụ nữ này. Trong nhóm mang thai ở VTC, chỉ có hai trong số 47 mẫu huyết thanh dương tính với PAPP-A. Tác giả chỉ ra rằng dấu hiệu lâm sàng của CNTC (ra máu âm đạo bất thường, đau bụng dưới), β -hCG dương tính có nồng độ PAPP-A huyết thanh giảm hoặc âm tính thì khả năng chẩn đoán CNTC cao [80].

- Sjöberg (1987) đo nồng độ PAPP-A huyết thanh ở 124 CNTC, 40 sảy thai sớm, 136 CTTC bình thường và 460 phụ nữ không có thai. Nồng độ PAPP-A huyết thanh ở nhóm CNTC và nhóm sảy thai sớm thấp hơn so với nhóm CTTC bình thường; 82% bệnh nhân nhóm CNTC và 55% nhóm sảy thai sớm có nồng độ PAPP-A huyết thanh âm tính. Do đó, xác suất một bệnh nhân mang thai có mức PAPP-A không phát hiện được có CNTC được tính là 30%; sảy thai sớm là 29%. Mặc dù nồng độ PAPP-A được tìm thấy thấp hơn ở bệnh nhân CNTC và sảy thai sớm so với những người mang thai bình thường, nồng độ PAPP-A huyết thanh không thể phân biệt giữa CNTC và sảy thai sớm [81].

- Tornehave và cộng sự (1987) đã kiểm tra cấu trúc mô và mức độ bắt màu khi nhuộm hóa mô miễn dịch đối với hCG, SP-1 và PAPP-A trong tế bào lá nuôi, màng rụng của nội mạc tử cung ở 10 bệnh nhân CNTC. Sau đó đánh giá sự tương quan với nồng độ trong huyết thanh. Kết quả nhuộm hCG và SP-1 bắt màu mạnh trong hợp bào nuôi dường như không liên quan đến mức độ hCG và SP-1 trong huyết thanh. Ngược lại, nồng độ PAPP-A trong máu mẹ tương quan với biểu hiện và sự phân bố PAPP-A trong mô [82].

- Daponte và cộng sự (2005) nghiên cứu gồm 21 trường hợp CTTC bất thường (được điều trị bằng nong và nạo - tuổi thai trung bình 7,15 tuần) và 27 CNTC (được điều trị bằng nội soi - tuổi thai trung bình 7,3 tuần). Nồng độ PAPP-A, Progesterone, LIF, HPL và glycodelin trong huyết thanh không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm. Tác giả kết luận các dấu ấn sinh học PAPP-A, HPL, LIF không phân biệt được CNTC với CTTC bất thường [79].

1.6. Nghiên cứu dấu ấn sinh học trong chửa ngoài tử cung

1.6.1. Các nghiên cứu trên thế giới

Hiện nay các nghiên cứu của Activin-A, PAPP-A, β -hCG có 2 hướng chính:

+ Nghiên cứu vai trò của Activin-A, PAPP-A, β -hCG huyết thanh trong xác định vị trí làm tổ của thai (trong tử cung hay ngoài tử cung).

+ Nghiên cứu vai trò của Activin-A, PAPP-A, β -hCG huyết thanh trong theo dõi sự phát triển của thai (thai đang phát triển hay thai ngừng phát triển).

Điểm lại y văn thế giới có các nghiên cứu tiêu biểu sau:

- **Nghiên cứu của Pasquale Florio và cộng sự (2007) [62]:** tiến hành trên 536 đối tượng có thai chưa rõ vị trí vào nhập viện điều trị và được xét nghiệm β -hCG, Activin-A và Progesteron huyết thanh. Kết quả theo dõi khi ra viện có 28,9% bệnh nhân CTTC, 56,9% sảy thai sớm và 14,2% CNTC. Giá trị β -hCG, Activin-A và Progesteron trong chẩn đoán CNTC với CTTC. Ngưỡng cut-off của β -hCG là 658 mUI/ml, độ nhạy 70,0%, độ đặc hiệu

76,1%; diện tích dưới đường cong 80,6%. Ngưỡng cut-off của Progesteron là 5,01 ng/ml, độ nhạy 85,5%; độ đặc hiệu 66,1%, diện tích dưới đường cong 62,2%. Ngưỡng cut-off của Activin-A là 0,37 ng/ml, độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 99,6%, diện tích dưới đường cong 100%; diện tích dưới đường cong chẩn đoán CNTC của Activin-A huyết thanh cao hơn so với β -hCG và Progesterone, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- **Nghiên cứu của Alexandros Daponte và cộng sự (2013) [5]:** nghiên cứu giá trị của Activin-A, follistatin trong chẩn đoán CNTC với CTTC. Gồm: 30 trường hợp CNTC, 33 trường hợp CTTC. Ngưỡng cut-off của Activin-A là 505 pg/mL, chẩn đoán CNTC có độ nhạy 87,9%, độ đặc hiệu 100%, diện tích dưới đường cong 97,4%. Ngưỡng cut-off của Follistatin là 3747,2 pg/ml, độ nhạy 72,7%, độ đặc hiệu 90%. Activin-A và follistatin được xem là dấu ấn sinh học tiềm năng cho chẩn đoán phân biệt giữa CNTC với CTTC, cần được nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn.

- **Nghiên cứu của Asha Makwana và cộng sự (2015) [83]:** nghiên cứu giá trị của PAPP-A, Activin-A và Inhibin-A trong chẩn đoán phân biệt CNTC với CTTC. Gồm 100 đối tượng CNTC, 100 đối tượng CTTC. Ngưỡng cut-off của PAPP-A là 0,53 μ g/ml, độ nhạy 81%, độ đặc hiệu 54%. Ngưỡng cut-off của Activin-A là 0,37 ng/ml, độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 99%. Ngưỡng cut-off của Inhibin-A là 28,67 pg/ml, độ nhạy 83%, độ đặc hiệu 79%. Giá trị tiên đoán CNTC của Activin-A cao nhất.

- **Nghiên cứu của B. Refaat và A.O. Bahathiq (2020) [84]:** giá trị của β -hCG, Progesteron, Activin-A, Activin-B, Activin-AB và Follistatin trong chẩn đoán CNTC. Gồm 120 đối tượng chia làm 3 nhóm: 40 CTTC, 40 CNTC, 40 sảy thai sớm. Ngưỡng cut-off của β -hCG là 2949,4 UI/L, độ nhạy 76,5%, độ đặc hiệu 51,2%. Ngưỡng cut-off của Progesteron là 6,3 ng/ml, độ nhạy 27,5%, độ đặc hiệu 50%. Ngưỡng cut-off của Activin-A là 417,2pg/ml, độ

nhạy 92,5%, độ đặc hiệu 87,5%. Tác giả kết luận Activin-A và Follistatin là dấu ấn sinh học tốt cho chẩn đoán CNTC.

1.6.2. Các nghiên cứu trong nước

- *Nghiên cứu của Vương Tiến Hòa (2002) [85]*: xác định giá trị của nồng độ β -hCG huyết thanh, siêu âm, soi ổ bụng chẩn đoán CNTC. Tác giả đưa ra kết luận: khi nồng độ β -hCG lớn hơn hoặc nhỏ hơn 700 mUI/ml, siêu âm không có túi thai trong tử cung và có khối đặc hiệu ở phần phụ, chỉ định nội soi ổ bụng. Khi nồng độ β -hCG < 700 mUI/ml, siêu âm không có túi thai trong tử cung và không có khối đặc hiệu ở phần phụ, chỉ định xét nghiệm lại nồng độ β -hCG huyết thanh và siêu âm sau 48 giờ.

- *Nghiên cứu của Phạm Thị Thanh Hiền (2007) [86]*: xác định giá trị của Progesteron, β -hCG, siêu âm chẩn đoán CNTC chưa vỡ. Gồm 401 đối tượng CNTC. Khi chọn ngưỡng cut-off của Progesteron dưới 5ng/ml, độ nhạy: 51,62%, độ đặc hiệu: 48,98%. Khi chọn ngưỡng cut-off của Progesteron dưới 15ng/ml, độ nhạy: 89,28%, độ đặc hiệu: 90,17%. Khi chọn ngưỡng cut-off của β -hCG dưới 1000 UI/L, độ nhạy: 47,63%, độ đặc hiệu: 32,65%. Khi chọn ngưỡng β -hCG dưới 1500UI/L, độ nhạy: 75,56%, độ đặc hiệu: 20,4%.

- Đối với Activin-A và PAPP-A ở trong nước có một số báo cáo liên quan đến bệnh lý ung thư gan, xơ gan, tiền sản giật... Tuy nhiên chúng tôi chưa thấy nghiên cứu nào đánh giá vai trò của Activin-A và PAPP-A trong chẩn đoán CNTC. Với PAPP-A, hiện tại được ứng dụng rộng rãi trong các test chẩn đoán trước sinh [87].

- Từ 2008 đến 2020, các nghiên cứu của PAPP-A và β -hCG tập chung trong chẩn đoán sàng lọc trước sinh, chưa thấy nghiên cứu nào về Activin-A, PAPP-A về CNTC.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, xét nghiệm thai (Quickstick) dương tính trong những tuần đầu của thai kỳ đến khám tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

- Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu

+ Tiêu chuẩn chọn các trường hợp chữa ngoài tử cung: Các trường hợp CNTC ở vòi tử cung được điều trị bằng phẫu thuật, kết quả mô bệnh học có hình ảnh gai rau hoặc nguyên bào nuôi hoặc sản bào [88].

+ Tiêu chuẩn chọn các trường hợp chữa trong tử cung: phụ nữ có thai và siêu âm có hình ảnh túi ối trong buồng tử cung, có hoặc chưa có phôi và tim thai, đơn thai ≤ 7 tuần (49 ngày), xét nghiệm nồng độ β -hCG, Activin-A, PAPP-A trong huyết thanh lần khám đầu tiên và tiếp tục theo dõi cho đến khi có tim thai [88].

+ Nếu sau khám lâm sàng, siêu âm, xét nghiệm β -hCG mà chẩn đoán vẫn chưa được xác định thì tiếp tục theo dõi diễn biến lâm sàng, xét nghiệm lặp lại nồng độ β -hCG huyết thanh và siêu âm cứ sau 48 giờ cho đến khi chẩn đoán xác định.

+ Nghiên cứu không phân biệt hình thức có thai (có thai tự nhiên, có thai do IVF), tuy nhiên đối với có thai bằng kỹ thuật IVF chỉ chọn các trường hợp chuyển đơn phôi ngày 3.

- Tiêu chuẩn loại trừ

+ Nhóm chữa ngoài tử cung: chữa không ở VTC, CNTC điều trị nội khoa hoặc phẫu thuật không có hình ảnh gai rau hoặc nguyên bào nuôi hoặc sản bào; vừa CTTC vừa CNTC.

+ Nhóm chữa trong tử cung: tuổi thai > 7 tuần, đa thai, thai bệnh lý, thai lưu, sót rau, sảy thai.

2.1.2. Địa điểm nghiên cứu

- Được thực hiện tại Bệnh viện Quân y 103, Bệnh viện Phụ sản Trung ương.
- Các mẫu máu được tách huyết thanh và bảo quản tại Trung tâm Huyết học và Truyền máu - Bệnh viện Quân y 103.
- Các xét nghiệm Activin-A, PAPP-A được thực hiện tại Viện nghiên cứu Y Dược học Quân sự - Học viện Quân y. Xét nghiệm β -hCG và siêu âm được thực hiện tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, Bệnh viện Quân y 103.

2.1.3. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trong 2 năm (từ 9/2017 đến 1/2019).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Ước tính cỡ mẫu nhóm chữa ngoài tử cung: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho ước lượng một tỉ lệ trong quần thể [89], [90]:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot p \cdot (1-p)}{d^2}$$

- n là cỡ mẫu trong nghiên cứu.
- $Z_{1-\alpha/2}$ là hệ số tin cậy, với mức $\alpha = 0,05$ ta có $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$.
- p: tỉ lệ chữa ngoài tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2013, $p = 6,67\%$ [91].
- d: khoảng sai lệch mong muốn giữa tỉ lệ thu được từ mẫu và tỉ lệ của quần thể, chọn $d = 0,04\%$.

Thay các giá trị vào công thức trên ta có: 150

Cỡ mẫu nhóm bệnh nhân CNTC chúng tôi thu thập được là 194. Nhóm CTTC là 157 trường hợp, theo tỉ lệ ~1 : 1

2.2.3. Kỹ thuật chọn mẫu

- Chọn mẫu theo phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên.
- Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, nghi ngờ có thai, xét nghiêm thai (Quickstick) dương tính đến khám tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Phụ sản Trung ương.
- Các đối tượng trên được khám lâm sàng, siêu âm và thử β -hCG máu, sàng lọc, lựa chọn ngẫu nhiên vào nhóm chữa trong tử cung, nhóm chữa ngoài tử cung và nhóm có thai chưa rõ vị trí.
- Tiếp tục theo dõi nhóm có thai chưa rõ vị trí đến khi xác định được vị trí của thai, nếu thai về buồng tử cung thì chọn vào nhóm CTTC, nếu CNTC được điều trị bằng phẫu thuật thì chọn vào nhóm CNTC.

2.3. Các biến số nghiên cứu

2.3.1. Biến số phụ thuộc

- Chữa ngoài tử cung: lựa chọn các trường hợp CNTC được điều trị bằng phẫu thuật, kết quả giải phẫu bệnh khối thai ở VTC, vi thể có hình ảnh gai rau hoặc nguyên bào nuôi hoặc sản bào.
- Chữa trong tử cung: có thai và siêu âm có hình ảnh túi thai trong buồng tử cung, có hoặc chưa có phôi và tim thai, đơn thai ≤ 7 tuần, theo dõi thai đến khi có tim thai.

2.3.2. Biến số độc lập

- Các biến số liên quan đến đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:
 - + Tuổi: là tuổi của đối tượng nghiên cứu, chia làm các nhóm tuổi: ≤ 20 tuổi, từ 21-24 tuổi, 25-29 tuổi, 30-34 tuổi và ≥ 35 tuổi.
 - + Tuổi thai (ngày): tính tuổi thai dựa vào ngày đầu của kỳ kinh cuối, chỉ tính được ở những phụ nữ nhớ kỳ kinh, kinh nguyệt đều. Đối với các trường hợp có thai bằng kỹ thuật IVF tính tuổi thai theo ngày chuyển phôi và

cộng thêm 14 ngày. Đối với những trường hợp có thai bằng kỹ thuật IUI tính tuổi thai dựa vào ngày đầu của kỳ kinh cuối.

Ví dụ: ngày đầu của kỳ kinh cuối là 12/6/2019, thai phụ đến khám ngày 19/7/2019, tuổi thai là: (tháng 6 có 30 ngày + tháng 7 có 19 ngày) - 11 ngày (từ ngày 11/6 trở về trước không thuộc tuổi thai) = 38 ngày. Có thể tính tuổi thai nhanh hơn bằng cách dựa vào bảng tính tuổi thai, cùng thai phụ ở trên dựa vào bảng tính tuổi thai, kết quả là 5 tuần 3 ngày, tính tuổi thai theo ngày là: $7 \times 5 = 35$ ngày + 3 ngày = 38 ngày [92].

+ Nhóm tuổi thai: tính theo tuần, lấy tuổi thai (ngày)/7. Chia thành 3 nhóm tuổi thai: dưới 5 tuần, 5-6 tuần và trên 6 tuần.

+ Nghề nghiệp: là nghề hiện tại đối tượng nghiên cứu đang làm, gồm làm ruộng, viên chức và nội trợ.

+ Số con: là số con đối tượng nghiên cứu hiện tại đang có, gồm chưa có con, có 01 con, có 02 con và có ≥ 3 con.

- Các biến số liên quan lâm sàng:

+ Ra máu âm đạo: là máu chảy qua đường âm đạo, thấm băng vệ sinh, khám âm đạo có máu, gồm có ra máu trước kỳ kinh, ra máu đúng kỳ kinh, ra máu sau chậm kinh.

+ Chậm kinh là không ra máu theo ngày dự kinh dự kiến, gồm có có chậm kinh và không có chậm kinh.

+ Đau bụng vùng hạ vị là cảm nhận của người bệnh thấy đau tức vùng hạ vị, khám đau. Gồm có biến đau bụng hạ vị và không đau bụng hạ vị.

+ Tử cung to: là khám thấy tử cung to hơn bình thường.

+ Khám phần phụ có khối: là khi thăm âm đạo kết hợp với nắn bụng ở một bên hay hai bên phần phụ có khối nề, có thể đau hoặc không đau.

+ Khám túi cùng Douglas là thăm âm đạo sờ túi cùng sau tử cung bệnh nhân đau hoặc không đau.

- + Vị trí thai gồm: ở kê, eo, bóng, loa VTC và chửa trong tử cung.
- Các biến số liên quan đến kết quả siêu âm:
 - + Siêu âm buồng tử cung rộng: không có hình ảnh của túi ối hoặc dịch trong buồng tử cung.
 - + Siêu âm phân phụ có khối là khi siêu âm đường âm đạo ở cạnh tử cung có khối âm vang không thuần nhất.
 - + Siêu âm dịch ở túi cùng Douglas là có hình ảnh giảm âm trong túi cùng Douglas hoặc hình ảnh hỗn hợp âm.
- Các biến số liên quan xét nghiệm:
 - + Định lượng nồng độ β -hCG huyết thanh lúc 00 giờ: xét nghiệm nồng độ β -hCG trong máu ngoại vi tại thời điểm vào viện.
 - + Định lượng nồng độ PAPP-A huyết thanh: xét nghiệm nồng độ PAPP-A trong máu ngoại vi tại thời điểm vào viện.
 - + Định lượng nồng độ Activin-A huyết thanh: xét nghiệm nồng độ Activin-A trong máu ngoại vi tại thời điểm vào viện.
 - + Định lượng nồng độ β -hCG huyết thanh sau 48 giờ theo dõi: xét nghiệm nồng độ β -hCG trong máu ngoại vi sau 48 giờ theo dõi.

2.4. Quy trình nghiên cứu

2.4.1. Quy trình tổ chức nghiên cứu

- Lựa chọn đối tượng nghiên cứu.
- Cung cấp thông tin về quyền và nghĩa vụ của người thực hiện nghiên cứu và người tham gia nghiên cứu.
 - Hướng dẫn các bước tiến hành nghiên cứu, cam kết tình nguyện tham gia nghiên cứu, cam kết bảo mật thông tin và thực hiện đúng đạo đức nghiên cứu trong y học.
 - Giới thiệu về các chỉ tiêu nghiên cứu cần thực hiện, sơ đồ nghiên cứu và thông tin mà đối tượng nghiên cứu cần cung cấp cho nhà nghiên cứu.

- Siêu âm, lấy máu xét nghiệm nồng độ Activin-A, β -hCG, PAPP-A, theo dõi diễn biến thai kỳ.

- Nếu rõ CTTC hoặc CNTC, đối chiếu tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ, chọn vào đối tượng nghiên cứu.

- Nếu chưa rõ CNTC hay CTTC, theo dõi tiếp, siêu âm và làm lại xét nghiệm β -hCG máu sau 48 giờ, tiếp tục theo dõi nếu là CNTC hoặc sảy thai sớm/thai tự tiêu điều trị khỏi bệnh cho bệnh nhân ra viện. Nếu là CTTC hướng dẫn bệnh sản phụ theo dõi thai nghén và hẹn khám thai định kỳ.

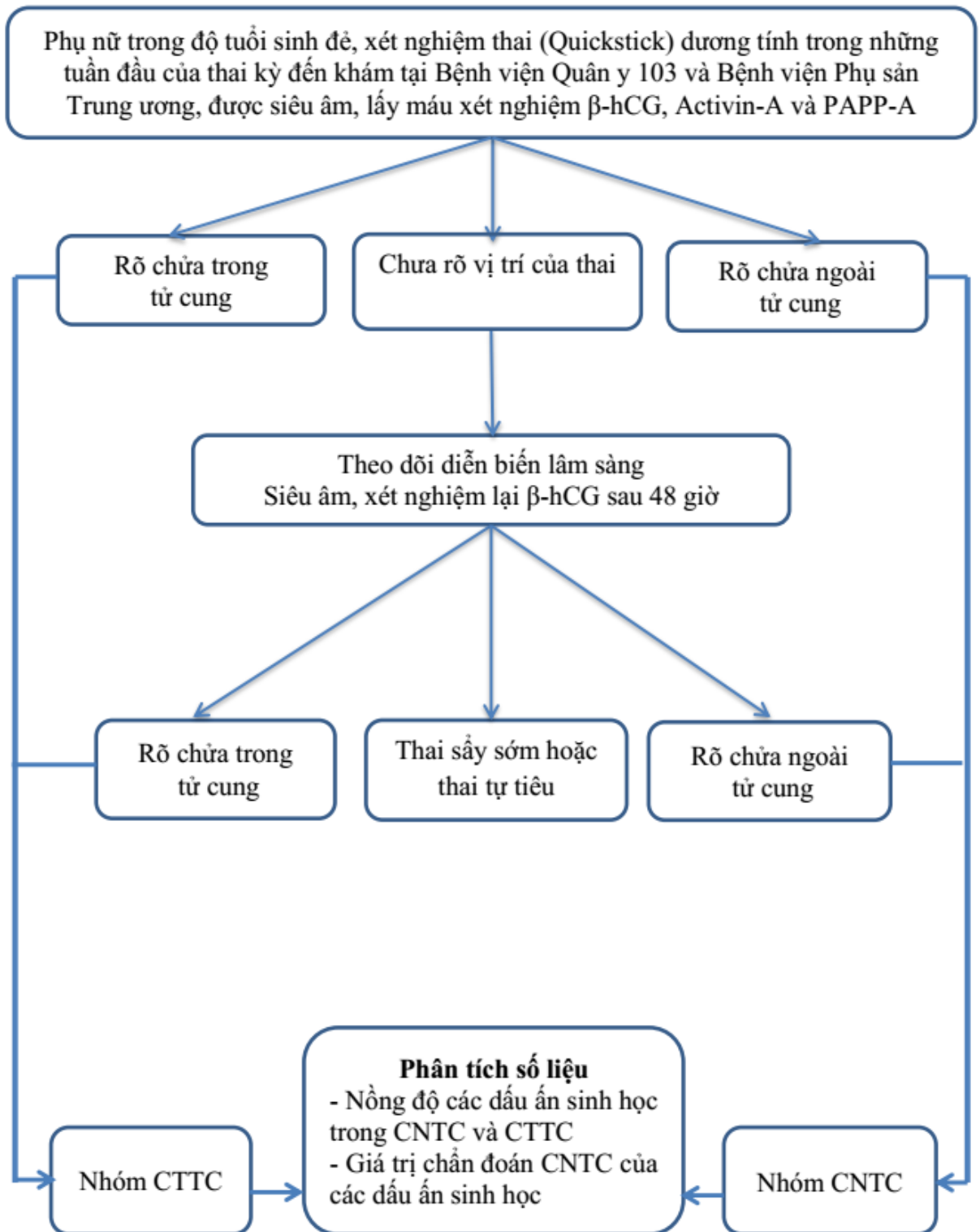
- Tiếp tục đối chiếu với tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ, loại các trường hợp không phù hợp.

- Lập bệnh án nghiên cứu (phụ lục 1).

- Tiếp tục theo dõi nếu là CNTC hoặc sảy thai sớm/ thai tự tiêu điều trị khỏi bệnh cho bệnh nhân ra viện. Nếu là CTTC hướng dẫn bệnh sản phụ theo dõi thai nghén và hẹn khám thai định kỳ.

- Nhập và phân tích số liệu: phân tích nồng độ các dấu ấn sinh học Activin-A, β -hCG, PAPP-A trong CNTC và CTTC, xác định giá trị của các dấu ấn sinh học trên trong chẩn đoán CNTC.

2.4.2. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ thiết kế các bước nghiên cứu

2.5. Các tiêu chí đánh giá

- Chẩn đoán có thai: để chẩn đoán chính xác phải dựa vào các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm. β -hCG >5 IU/l được xác định dương tính.

- Chửa trong tử cung: có thai và siêu âm có hình ảnh túi thai trong buồng tử cung, có hoặc chưa có phôi và tim thai.

- Chửa ngoài tử cung: có thai nhưng siêu âm buồng tử cung rỗng, thấy có túi ối ngoài tử cung hoặc khối âm vang không đều cạnh tử cung, có dịch ở Douglas hoặc trong ổ bụng, soi ổ bụng khi thấy khối thai ở VTC, làm giải phẫu bệnh có hình ảnh gai rau hoặc nguyên bào nuôi hoặc sản bào.

- Chẩn đoán không có thai: không có biểu hiện lâm sàng có thai, không có chậm kinh, siêu âm không có hình ảnh túi thai trong và ngoài tử cung, test hCG nước tiểu âm tính và β -hCG 2 huyết thanh lần liên tiếp âm tính.

- Ngưỡng cut-off trong chẩn đoán CNTC của dấu ấn sinh học: là khi xét nghiệm dưới ngưỡng chẩn đoán CNTC có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất.

- Độ nhạy chẩn đoán CNTC của dấu ấn sinh học: là thương số của các trường hợp CNTC có xét nghiệm dấu ấn sinh học dưới ngưỡng cut-off/ tổng số trường hợp CNTC.

- Độ đặc hiệu chẩn đoán CNTC của dấu ấn sinh học: là thương số của các trường hợp CTTC có xét nghiệm dấu ấn sinh học trên ngưỡng cut-off/ tổng số trường hợp CTTC.

2.6. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

2.6.1. Quy trình định lượng β -hCG máu

* **Bệnh phẩm:** bệnh nhân không cần nhịn ăn khi lấy mẫu. Huyết tương chống đông bằng Li-heparin, K2-EDTA và K3-EDTA có thể dùng. Thể tích máu tối thiểu là 2ml. Mẫu máu nếu không làm ngay cần phải tách huyết thanh và đựng trong ống Eppendorf có đậy nắp. Huyết thanh đã tách ổn định trong 5 ngày ở 20-25⁰C, 14 ngày ở 2-8⁰C, 12 tháng ở - 20⁰C ($\pm 5^0$ C). Mẫu chỉ rã đông 1 lần.

- Ly tâm các mẫu có kết tủa trước khi thực hiện xét nghiệm, không sử dụng các mẫu bất hoạt bởi nhiệt.

- Không sử dụng những mẫu thử và mẫu chứng được ổn định bằng acide.

- Đảm bảo đưa mẫu về nhiệt độ 20-25⁰C trước khi tiến hành xét nghiệm. Để tránh bay hơi nên phân tích trong vòng 2 giờ.

*** Nguyên lý**

- Phương pháp: miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA).

- Nguyên lý bắt cặp:

+ Thời kỳ ủ đầu tiên: 6μl mẫu thử, kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng hCG đánh dấu biotin và kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng hCG đánh dấu phức hợp ruthenium phản ứng với nhau thành phức hợp bắt cặp.

+ Thời kỳ ủ thứ hai: sau khi thêm các vi hạt phủ streptavidin, phức hợp miễn dịch trên trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác giữa biotin và streptavidin.

+ Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đối từ được bắt giữ trên bề mặt của điện cực. Những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch ProCell II M. Cho điện áp vào điện cực sẽ tạo sự phát quang hóa học đo bằng bộ khuếch đại quang tử.

+ Các kết quả được xác định thông qua một đường chuẩn xét nghiệm trên máy được tạo nên bởi xét nghiệm 2 điểm chuẩn và thông tin đường chuẩn chính qua cobas link.

*** Các bước thực hiện quy trình**

- Chuẩn bị máy: chuẩn bị hóa chất chuẩn xét nghiệm (nếu cần) và tiến hành nội kiểm tra chất lượng (chạy QC) cho xét nghiệm β-hCG.

- Ly tâm mẫu bệnh phẩm trong vòng 5 phút với vận tốc 4000 vòng/phút (hoặc 3500 vòng/phút trong 10 phút) theo quy trình QTKT.SH.018.V1.0, QTKT.SH.22.V1.0.

- Đặt ống bệnh phẩm đã được ly tâm vào rack bệnh phẩm và đưa vào máy.
- Vận hành máy theo quy trình QTKT.MD.05.V1.0.
- Duyệt kết quả.

*** Những sai sót và xử trí.**

- Sử dụng huyết tương thay vì sử dụng huyết thanh. Khắc phục: người lấy mẫu máu cần nắm rõ yêu cầu về bệnh phẩm trước khi lấy máu và lưu ý dùng đúng ống đựng mẫu. Khi nhận mẫu máu, người nhận cũng cần kiểm tra xem ống máu có đúng yêu cầu không.

- Những yếu tố gây nhiễu cho kết quả xét nghiệm. Kết quả xét nghiệm không bị ảnh hưởng khi:

- + Huyết thanh vàng: Bilirubin < 25 mg/dL hay 428 μ mol/L.
- + Tán huyết: Hemoglobin < 1.0 g/dl.
- + Huyết thanh đục: Triglyceride < 1500 mg/dl.
- + Biotin < 30 ng/ml. Nếu bệnh nhân sử dụng Biotin với liều > 5 mg/ngày cần lấy máu xét nghiệm ít nhất 8h sau khi sử dụng Biotin lần cuối.
- + Không có hiệu ứng “high-dose hook” khi nồng độ β -hCG trên 8000IU/L.

Khắc phục: Có thể hòa loãng bệnh phẩm và thực hiện lại xét nghiệm sau đó nhân kết quả với độ hóa loãng (Trường hợp có hòa loãng tự động trên máy thì kết quả không cần nhân với độ hòa loãng do máy đã tự tính toán).

2.6.2. Quy trình định lượng Activin A máu

*** Nguyên lý chung:**

Quy trình định lượng nồng độ Activin-A trong huyết thanh bằng kỹ thuật ELISA. Chất Activin-A chuẩn và mẫu được bắt cặp bởi kháng thể đơn dòng kháng Activin-A đã gắn trên đĩa. Để phát hiện được Activin-A thực hiện bằng việc sử dụng một kháng thể gắn biotin kháng Activin-A. Sau đó các kháng thể gắn biotin liên kết với streptavidin HRP, HRP xúc tác phản ứng

làm TMB chuyển thành một dẫn xuất có màu. Cường độ màu tuyến tính với nồng độ Activin-A có mặt trong mẫu.

* **Các bước của quy trình:** thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Human Activin-A ELISA Kit, Thermo Scientific-Mỹ).

- Bước 1: chuẩn bị thuốc thử, mẫu và chất chuẩn như hướng dẫn.
- Bước 2: cho 100 μ L chất chuẩn và mẫu vào từng giếng, đậy kín và ủ ở nhiệt độ phòng (20-25⁰C) thời gian 2,5 giờ.
- Bước 3: rửa đĩa 4 lần bằng đệm rửa
- Bước 4: cho 100 μ L kháng thể gắn biotin vào mỗi giếng, đậy kín và ủ ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ.
- Bước 5: rửa đĩa 4 lần bằng đệm rửa
- Bước 6: cho 100 μ L Streptavidin-HRP vào từng giếng
- Bước 7: đậy kín và ủ ở nhiệt độ phòng trong 45 phút
- Bước 8: rửa đĩa 4 lần bằng đệm rửa
- Bước 9: cho 100 μ L dung dịch cơ chất TMB vào mỗi giếng.
- Bước 10: đặt đĩa trong tối ở nhiệt độ phòng khoảng 30 phút.
- Bước 11: cho mỗi giếng 50 μ L dung dịch dừng phản ứng.
- Bước 12: đo độ hấp thụ trên mẫu đọc ở bước sóng 450nm-550nm, tính toán kết quả. Đo độ hấp thụ bằng máy DTX 880 của hãng Beckman Coulter – Mỹ ở bước sóng 450nm hoặc 550nm.
- Tính toán kết quả
 - + Tạo đường chuẩn bằng cách vẽ đồ thị độ hấp thụ trung bình.
 - + Tính toán kết quả sử dụng giấy đồ thị hoặc phần mềm thống kê đường cong chuẩn.
 - + Nếu mẫu kiểm tra bị pha loãng, nhân giá trị nội suy thu được từ đường chuẩn với hệ số pha loãng để tính nồng độ Activin-A trong mẫu.

+ Giá trị độ hấp thụ được với các bản sao sai số phải <10% giá trị trung bình. Xem xét cẩn thận giá trị bản sao mà khác với giá trị trung bình lớn hơn 10%.

+ Độ nhạy: 15pg/mL.

+ Phạm vi khảo nghiệm từ 10-10000pg/mL.

2.6.3. Quy trình định lượng PAPP-A máu

* **Nguyên lý chung:** quy trình định lượng nồng độ PAPP-A trong huyết thanh bằng kỹ thuật ELISA. Chất PAPP-A chuẩn và mẫu được bắt cặp bởi kháng thể đơn dòng kháng PAPP-A đã gắn trên đĩa. Để phát hiện được PAPP-A thực hiện bằng việc sử dụng một kháng thể gắn biotin kháng PAPP-A. Sau đó các kháng thể gắn biotin liên kết với streptavidin HRP, HRP xúc tác phản ứng làm TMB chuyển thành một dẫn xuất có màu. Cường độ màu tuyến tính với phạm vi hoạt động của xét nghiệm và tỷ lệ thuận với nồng độ PAPP-A có mặt trong mẫu.

* **Các bước của quy trình:** Theo hướng dẫn của nhà sản xuất (PAPP-A ELISA Kit, Thermo scientific – Mỹ)

- Bước 1: chuẩn bị thuốc thử, mẫu và chất chuẩn như hướng dẫn.
- Bước 2: cho 100 μ L chất chuẩn và mẫu vào từng giếng, đậy kín và ủ ở nhiệt độ phòng (20-25 $^{\circ}$ C) thời gian 2,5 giờ.
- Bước 3: rửa đĩa 4 lần bằng đệm rửa.
- Bước 4: cho 100 μ L kháng thể gắn biotin vào mỗi giếng, đậy kín và ủ ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ.
- Bước 5: rửa đĩa 4 lần bằng đệm rửa.
- Bước 6: cho 100 μ L Streptavidin-HRP vào từng giếng.
- Bước 7: đậy kín và ủ ở nhiệt độ phòng trong 45 phút.
- Bước 8: rửa đĩa 4 lần bằng đệm rửa.
- Bước 9: cho 100 μ L dung dịch cơ chất TMB vào mỗi giếng.
- Bước 10: đặt đĩa trong tối ở nhiệt độ phòng khoảng 30 phút.

- Bước 11: cho mỗi giếng 50 μ L dung dịch dừng phản ứng.
- Bước 12: đo độ hấp thụ trên máu đọc ở bước sóng 450nm-550nm. Đo độ hấp thụ bằng máy DTX 880 của hãng Beckman Coulter - Mỹ.
- Tính toán kết quả:
 - + Tạo đường cong tiêu chuẩn bằng cách vẽ độ hấp thụ trung bình.
 - + Tính toán kết quả bằng phần mềm thống kê phù hợp với đường cong.
 - + Nếu mẫu được pha loãng, nhân giá trị nội suy thu được bằng hệ số pha loãng để tính nồng độ PAPP-A trong mẫu.
 - + Giá trị độ hấp thụ thu được cho các bản sao phải nằm trong 10% giá trị trung bình. Xem xét cẩn thận các giá trị trùng lặp khác với giá trị trung bình lớn hơn 10%.
 - + Độ nhạy: 0,6 ng/ml.

2.6.4. Siêu âm phụ khoa

Bệnh nhân được giải thích mục đích của siêu âm, được nằm ở tư thế sản khoa, có kê mông và đi tiểu trước siêu âm. Sử dụng 2 máy siêu âm:

Máy siêu âm Philips HDI 4000, của Hungari sản xuất. Đầu dò âm đạo có tần số 7,3 MHz.

Máy siêu âm Samsung Medison, của Hàn Quốc sản xuất, model SONOACER R7. Đầu dò âm đạo có tần số 7,3 MHz.

Người thực hiện siêu âm là các bác sỹ khoa Chẩn đoán hình ảnh, khoa Phụ 1 - Bệnh viện Phụ sản Trung ương. Các bác sỹ khoa Phụ sản - Bệnh viện Quân y 103.

Các nội dung quan sát khi siêu âm:

* Tử cung: tư thế, kích thước, hình ảnh túi thai trong buồng tử cung là hình nhẫn 2 vòng, vòng ngoài là phản ứng của màng đệm của tử cung dày lên, vòng trong là hợp bào nuôi tạo thành, trong lòng nhẫn là túi dịch có âm thuần nhất. Hình ảnh túi noãn hoàng là hình tròn nhỏ nằm lơ lửng trong vùng không

có âm vang của nước ối, hình ảnh của phôi là vùng âm vang có bờ không đều, lơ lửng ở một góc túi thai, có thể thấy được âm vang tim thai hoặc bắt được tim thai ở tuần thứ 6.

Hình ảnh buồng tử cung rộng tức là không có túi ối hoặc dịch trong buồng tử cung.

* Phụ khoa: quan sát thấy hai buồng trứng, từ đó khảo sát vùng lân cận để đánh giá tình trạng phân phụ. Tình trạng của buồng trứng có nang hay không, nếu có đánh giá tính chất nang. Nếu có u đánh giá tính chất u.

Hình ảnh CNTC điển hình trên siêu âm xác định thấy một khối nằm cạnh VTC giống hình chiếc nhẫn 1 vòng, vòng ngoài dày tăng siêu âm là do hợp bào nuôi tạo thành, vòng trong chứa dịch thuần nhất là nước ối.

Hình ảnh chắc chắn CNTC khi xác định trên siêu âm khối nằm cạnh buồng trứng có hoạt động của tim thai.

Hình ảnh không thấy khối thai trong và ngoài tử cung nghĩa là trên siêu âm tử cung rộng, khảo sát buồng trứng và VTC hai bên, thấy buồng trứng hai bên bình thường, cạnh buồng trứng không khối.

* Douglas: có dịch hay không có dịch, nếu có dịch thì đo kích thước.

2.7. Xử lý số liệu

- Số liệu được thống kê và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. (IBM SPSS Inc, Chicago III, USA) và STATA 14.2 (LLC StataCorp, Texas USA).

- So sánh giá trị trung bình: nếu các biến phân phối chuẩn sử dụng kiểm định t-test, nếu không phân phối chuẩn sử dụng kiểm định phi tham số Mann Whitney test, Kruskal Wallis test [93].

- So sánh các tỷ lệ sử dụng kiểm định Chi bình phương (χ^2).

- Mô tả dữ liệu định lượng dưới dạng $\bar{X} \pm SD$

- Kiểm định có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

- Số liệu được trình bày theo bảng 2x2 :

Bảng 2.1. Giá trị chẩn đoán của xét nghiệm.

	CNTC	CTTC
Triệu chứng/xét nghiệm (+)	a	b
Triệu chứng/xét nghiệm (-)	c	d

Độ nhạy (Sensitivity-Se) là khả năng chẩn đoán đúng CNTC của test chẩn đoán: $Se = a/(a+c)$.

Độ đặc hiệu (Specificity-Sp) là khả năng chẩn đoán đúng CTTC của test chẩn đoán: $Sp = d/(b+d)$.

Giá trị tiên đoán dương (Positive Predictive Value-PPV) là khả năng bị CNTC khi kết quả chẩn đoán dương tính : $PPV = a/(a+b)$

Giá trị tiên đoán âm (Negative Predictive Value-NPV) là khả năng CTTC khi kết quả chẩn đoán âm tính : $NPV = d/(c+d)$

- Hệ số chẩn đoán đúng (Likelihood ratio-LK) là khả năng có kết quả nào đó ở nhóm có bệnh so với khả năng có kết quả đó ở nhóm không có bệnh.

+ Hệ số đúng (+) viết tắt là $LK^{(+)}$: Khả năng test (+) ở nhóm có bệnh/ Khả năng test (+) ở nhóm không có bệnh hay $LK^{(+)} = Se/(1 - Sp)$.

+ Hệ số đúng (-) viết tắt là $LK^{(-)}$: Khả năng test (-) ở nhóm có bệnh/ Khả năng test (-) ở nhóm không có bệnh hay $LK^{(-)} = (1 - Se)/Sp$.

- Độ chính xác của phép chẩn đoán = $(a+d)/(a+b+c+d)$.

- Tỷ suất chênh (OR) = ad/bc .

- Đánh giá một test chẩn đoán:

+ Phân tích đường cong ROC qua thông số diện tích dưới đường cong ROC (AUC) để đánh giá giá trị chẩn đoán của các dấu ấn sinh học. Mỗi điểm trên đường cong ROC là tọa độ tương ứng với tần suất dương tính thật (Se) trên trục tung và tần suất dương tính giả (1 - Sp) trên trục hoành.

+ Kết quả phân tích đường cong ROC cho biết điểm cắt (cutoff) của nồng độ các dấu ấn sinh học có độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu nhất.

+ Diện tích dưới đường cong (AUC) được xác định để đánh giá độ tin cậy của một phương pháp chẩn đoán. Diện tích dưới đường cong ROC càng lớn thì giá trị của test chẩn đoán càng tốt [94].

So sánh các giá trị AUC đường cong ROC của các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán. Sử dụng kiểm định Z để kiểm định sự khác biệt của các giá trị AUC với mức ý nghĩa $\alpha = 0,05$.

+ Ý nghĩa diện tích vùng dưới đường cong ROC (AUC): Giá trị từ 0,5 đến 1. Giá trị từ 0,9 - 1,0: rất tốt. Từ 0,8 - < 0,9: tốt. Từ 0,7 - < 0,8: trung bình. Từ 0,6 - < 0,7: kém. Từ 0,5 - < 0,6: rất kém.

Giá trị AUC = 0,5: khả năng phân biệt của test chỉ như may rủi.

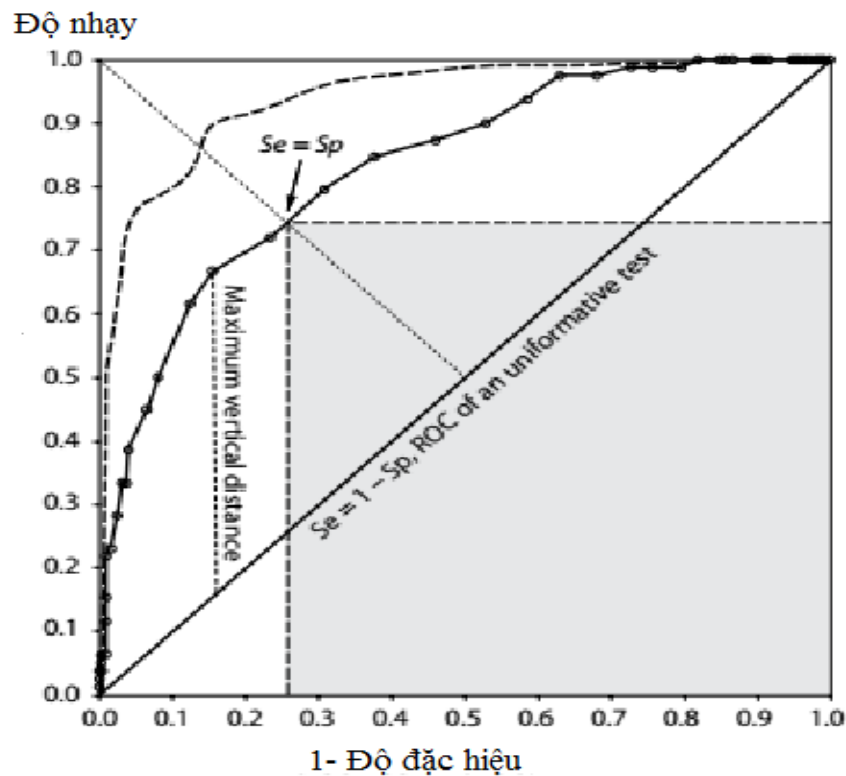
Giá trị AUC = 1: test phân biệt được chính xác tất cả các trường hợp bệnh và không bệnh. Lưu ý khoảng tin cậy AUC không được chứa 0,5 [94].

- Chọn giá trị ngưỡng cut-off: có hai cách chọn ngưỡng cut-off phổ biến hiện đang được áp dụng: [95].

+ Cách 1: chọn ngưỡng cut-off là điểm trên đường cong ROC mà thử nghiệm có độ nhạy tương đương với độ đặc hiệu. Về mặt toán học, điểm này là giao điểm của đường nối góc trên bên trái và góc dưới bên phải của hình vuông và đường cong ROC cũng là điểm mà khoảng cách từ góc trên trái đến đường cong ngắn nhất (d nhỏ nhất) [95] (Sơ đồ 2.2). Cách chọn này thường được các bác sỹ lâm sàng áp dụng vì nó dễ tính toán hơn và xem tầm quan trọng của độ nhạy và độ đặc hiệu là ngang nhau.

+ Cách 2: Dựa vào chỉ số Youden (Youden's index): $Y = \text{Max} (Se + Sp - 1)$. Đây là điểm trên đường cong ROC có khoảng cách thẳng đứng cao nhất từ đường chéo 45° (Sơ đồ 2.2) [95]. Cách tính này phù hợp trong nghiên cứu vì nó tối ưu hóa giữa độ nhạy và độ đặc hiệu, tuy nhiên trong thực tế lâm sàng đôi khi nó chưa phù hợp, tùy thuộc vào tình huống mà các thử nghiệm được áp dụng và tầm quan trọng của thử nghiệm độ nhạy so với độ đặc hiệu. Ví dụ

trong trường hợp thử nghiệm nhằm sàng lọc đối tượng bệnh thì ta cần độ nhạy cao để tránh các trường hợp dương tính giả, còn trong trường hợp chẩn đoán xác định bệnh thì chúng ta cần độ đặc hiệu cao để giảm các trường hợp âm tính giả.



Sơ đồ 2.2. Sơ đồ tính ngưỡng cut-off [95].

Trong kết quả nghiên cứu chúng tôi tính ngưỡng cut-off của các dấu ấn sinh học theo hai cách trên.

Không chế sai số và yếu tố nhiễu: tất cả bệnh nhân được tư vấn chọn lựa đều do 1 bác sĩ thực hiện, lấy máu xét nghiệm và bảo quản theo quy trình chuẩn, thời gian tách huyết thanh và bảo quản âm sâu (-80°C) không quá 2 giờ. Bác sĩ siêu âm là bác sĩ có kinh nghiệm lâm sàng.

2.8. Đạo đức nghiên cứu

- Các kỹ thuật tiến hành trong nghiên cứu không gây ảnh hưởng đến sức khỏe, kinh tế, ... của đối tượng nghiên cứu.

- Đối tượng nghiên cứu được giải thích đầy đủ về mục tiêu, ý nghĩa, đóng góp của nghiên cứu với y học.
- Đối tượng nghiên cứu hoàn toàn tự nguyện tham gia nghiên cứu.
- Quá trình thực hiện nghiên cứu tuân thủ đầy đủ những chuẩn mực cơ bản chung nhất về đạo đức nghiên cứu y sinh học ở Việt Nam.
- Tất cả các thông tin của đối tượng nghiên cứu được giữ bí mật [96].
- Nghiên cứu đã được hội đồng đạo đức Đại học Y Hà Nội chấp thuận với mã số 106/HĐĐĐDYHN, ngày 10/5/2017 và thu thập số liệu tại hai bệnh viện (Bệnh viện Phụ sản Trung ương và Bệnh viện Quân y 103).
- Thời gian thực hiện nghiên cứu từ 10/2016 - 10/2019.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Trong thời gian từ tháng 9/2017 đến 01/2019 chúng tôi đã sàng lọc trên 500 phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, xét nghiệm thai (Quickstick) dương tính trong những tuần đầu của thai kỳ đến khám tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Phụ sản Trung ương, chỉ có 351 đối tượng phù hợp được chia thành 2 nhóm:

- 194 đối tượng là chữa ngoài tử cung.
- 157 đối tượng là chữa trong tử cung.

3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

- Tuổi

Bảng 3.1: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Vị trí thai						p*
	CNTC		CTTC		Tổng		
	n	%	n	%	n	%	
≤ 20	6	3,1	6	3,8	12	3,4	0,46
21-24	31	16,0	22	14,0	53	15,1	
25-29	45	23,2	50	31,9	95	27,1	
30-34	70	36,1	49	31,2	119	33,9	
≥ 35	42	21,6	30	19,1	72	20,5	
Tổng	194	100	157	100	351	100,0	
Trung bình	30,4 ± 5,8		29,8 ± 5,6		30,1 ± 5,7		

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $30,1 \pm 5,7$ tuổi, trong đó nhóm tuổi từ 30 - 34 chiếm tỉ lệ cao nhất (33,9%), tuy nhiên sự khác biệt giữa các nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Nghề nghiệp

Bảng 3.2: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nghề nghiệp

Nghề nghiệp	Vị trí thai						p*
	CNTC		CTTC		Tổng		
	n	%	n	%	n	%	
Nội trợ	68	35,1	65	41,4	133	37,9	0,001
Làm ruộng	48	24,7	14	8,9	62	17,7	
Viên chức	78	40,2	78	49,7	156	44,4	
Tổng	194	100	157	100	351	100	

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Trong các nhóm nghề nghiệp, nhóm viên chức chiếm tỉ lệ cao nhất. Tiếp đến là nhóm nghề nội trợ, làm ruộng. Sự khác biệt giữa các nhóm nghề nghiệp có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Số con

Bảng 3.3: Số con của đối tượng nghiên cứu

Số con hiện tại	Vị trí thai						p*
	CNTC		CTTC		Tổng		
	n	%	n	%	n	%	
Chưa có con	53	27,3	48	30,6	101	28,8	0,013
1 con	69	35,6	73	46,5	142	40,5	
2 con	58	29,9	33	21,0	91	25,9	
Trên 3 con	14	7,2	3	1,9	17	4,8	
Tổng	194	100	157	100	351	100	

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Đối tượng nghiên cứu có 01 con chiếm tỉ lệ cao nhất, nhóm chưa có con chiếm 28,8% trong đó ở nhóm CNTC chiếm trên 50%, sự khác biệt về số con giữa hai nhóm CNTC và CTTC có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Hình thức có thai

Bảng 3.4: Hình thức có thai

Hình thức có thai	Vị trí thai						p*
	CNTC		CTTC		Tổng		
	n	%	n	%	n	%	
Có thai tự nhiên	186	95,8	152	96,8	338	96,3	0,18
IUI	4	2,1	5	3,2	9	2,6	
IVF	4	2,1	0	0,0	4	1,1	
Tổng	194	100	157	100	351	100	

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Chúng tôi chọn các đối tượng đến khám thai ở những tuần đầu của thai kỳ, không phân biệt hình thức có thai (có thai tự nhiên, có thai do IVF, IUI). Tuy nhiên chúng tôi chỉ chọn những trường hợp chuyển đơn phôi ngày 3, loại những trường hợp đa thai, vừa chữa trong vừa chữa ngoài tử cung. Kết quả có 9 trường hợp có thai bằng kỹ thuật IUI, trong đó có 5 trường hợp chữa trong tử cung, 4 trường hợp chữa ngoài tử cung. Còn có thai bằng kỹ thuật IVF có 4 trường hợp chữa ngoài tử cung, không có trường hợp nào chữa trong tử cung được lựa chọn. So sánh về hình thức có thai giữa nhóm CTTC và CNTC không có sự khác biệt về hình thức có thai ($p > 0,05$).

- Tuổi thai: tính theo ngày

Bảng 3.5: Tuổi thai của nhóm nghiên cứu

Vị trí thai	n	$\bar{X} \pm SD$ (ngày)	Nhỏ nhất	Lớn nhất	95% CI
CNTC	118	40,4±0,55	14	49	39,3-41,5
CTTC	138	41,1±0,44	19	49	40,2-42,0
Tổng	256	40,8±0,35	14	49	40,1-41,5
t-test	p = 0,3				

Tuổi thai trung bình của nhóm nghiên cứu là $40,8 \pm 0,35$ ngày, cao nhất là 49 ngày và thấp nhất là 14 ngày. Tuổi thai của nhóm CNTT và nhóm CNTC không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và siêu âm của đối tượng nghiên cứu

- Ra máu âm đạo

Bảng 3.6: Triệu chứng ra máu âm đạo

Tình trạng	Vị trí thai			
	CNTC		CTTC	
	n	%	n	%
Ra máu sau chậm kinh	85	43,8	23	14,7
Không ra máu	48	24,7	128	81,5
OR = 9,8; 95% CI _{OR} : 5,4-18,2; p* < 0,0001				
Ra trước/đúng kì kinh	61	31,4	6	3,8
Không ra máu	48	24,7	128	81,5
OR = 27,1; 95% CI _{OR} : 10,6-80,5; p* < 0,001				
Ra máu âm đạo bất thường	146	75,3	29	18,5
Không ra máu	48	24,7	128	81,5
OR = 13,4; 95% CI _{OR} : 7,7-23,4; p* < 0,001				

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Nguy cơ CNTT ở những trường hợp ra máu âm đạo sau chậm kinh cao gấp 9,8 lần so với những trường hợp không ra máu âm đạo.

Nguy cơ CNTT ở những trường hợp ra máu âm đạo trước hoặc đúng kì kinh cao gấp 27,1 lần so với những trường hợp không ra máu âm đạo.

Nguy cơ CNTT ở những trường hợp ra máu âm đạo bất thường cao gấp 13,4 lần so với những trường hợp không ra máu âm đạo.

- Triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.7: Triệu chứng cơ năng của chữa ngoài tử cung

Tình trạng		Vị trí thai						p*
		CNTC		CTTC		Tổng		
		n	%	n	%	n	%	
Chậm kinh	Có	118	60,8	138	87,9	256	72,9	< 0,001
	Không	76	39,2	19	12,1	95	27,1	
Ra máu âm đạo	Có	146	75,3	29	18,5	175	49,9	< 0,001
	không	48	24,7	128	81,5	176	50,1	
Đau bụng vùng hạ vị	Có	125	64,4	42	26,8	167	47,6	< 0,001
	không	69	35,6	115	73,2	184	52,4	

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Triệu chứng ra máu âm đạo bất thường, đau bụng vùng hạ vị ở nhóm CNTC gặp nhiều hơn so với nhóm CTTC, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Khám lâm sàng chữa ngoài tử cung

Bảng 3.8: Kết quả khám lâm sàng chữa ngoài tử cung

Tình trạng		Vị trí thai						OR p*
		CNTC		CTTC		Tổng		
		n	%	n	%	n	%	
Tử cung	Bình thường	172	88,7	92	58,6	264	75,2	5,5 0,001
	To	22	11,3	65	41,4	87	24,8	
Phần phụ	Đau	91	46,9	7	4,5	98	27,9	18,9 0,001
	Không đau	103	53,1	150	95,5	253	72,1	
Khám Phần phụ	Có khối	71	36,6	5	3,2	76	21,7	17,5 0,001
	Không có khối	123	63,4	152	96,8	275	78,3	
Khám Douglas	Đau	12	6,2	0	0,0	12	3,4	0,001
	Không đau	182	93,8	157	100	339	96,6	

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

+ Khám tử cung trên lâm sàng to hơn bình thường ở nhóm CTTC chiếm tỉ lệ cao hơn so với nhóm CNTC, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), khi khám tử cung bình thường (không có bệnh lý ở tử cung) tăng nguy cơ CNTC gấp 5,5 lần so với khám có tử cung to.

+ Khám lâm sàng phần phụ đau ở nhóm CNTC cao hơn nhóm CTTC, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), khi khám khám phần phụ đau tăng nguy cơ CNTC gấp 18,9 lần so với khi khám phần phụ không đau.

+ Khám phần phụ có khối tăng nguy cơ CNTC gấp 17,5 lần so với khi khám phần phụ không có khối, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Siêu âm đường âm đạo trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung

Bảng 3.9: Kết quả siêu âm đường âm đạo

Tình trạng		Vị trí thai						OR p*
		CNTC		CTTC		Tổng		
		n	%	n	%	n	%	
Siêu âm phần phụ	Có khối	187	96,4	14	8,9	201	57,3	272,9 0,001
	Không có khối	7	3,6	143	91,1	150	42,7	
Siêu âm Douglas	Có dịch	74	38,1	6	3,8	80	22,8	15,5 0,001
	Không dịch	120	61,9	151	96,2	271	77,2	

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

+ Siêu âm có dịch ở túi cùng Douglas tăng nguy cơ CNTC 15,5 lần so với không có dịch.

+ Khi siêu âm thấy khối cạnh tử cung, đặc biệt là khối trống âm có viên tăng thì đây là dấu hiệu rất có giá trị trong chẩn đoán CNTC (nguy cơ CNTC tăng gấp 272,9 lần so với siêu âm không có khối cạnh tử cung), sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2. Nồng độ các dấu ấn sinh học trong chữa ngoài tử cung

- Nồng độ các dấu ấn sinh học lúc vào viện

Bảng 3.10: Nồng độ β -hCG, Activin-A, PAPP-A lúc vào viện

Nồng độ	Vị trí thai						p*
	CNTC			CTTC			
	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	Min-Max	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	Min-Max	
β-hCG (mUI/ml)	3161,5 \pm 14462,4	931,1	43,0-193433	39185,8 \pm 51902,0	17833,0	44,2-255001,0	0,001
Activin-A (pg/ml)	2440,9 \pm 6866,0	968,2	7,15-65049,5	11770,8 \pm 75673,5	1099,1	14,7-920797,8	0,043
PAPP-A (ng/ml)	21,5 \pm 22,8	19,95	0,22-86,1	12,7 \pm 12,8	11,12	0,25-53,2	0,041

(Min: nhỏ nhất, Max: lớn nhất, * *Kiểm định Mann-Whitney test*)

Nồng độ trung bình của β -hCG, Activin-A huyết thanh lúc vào viện ở bệnh nhân CNTC thấp hơn CTTC, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nồng độ trung bình của PAPP-A huyết thanh ở bệnh nhân CNTC cao hơn CTTC, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$).

- Nồng độ β -hCG huyết thanh theo tuổi thai

Bảng 3.11: Nồng độ β -hCG huyết thanh theo tuổi thai

Tuổi thai (Ngày)	Vị trí thai							
	CNTC				CTTC			
	Nồng độ β -hCG (mUI/ml)				Nồng độ β -hCG (mUI/ml)			
	n	$\bar{X} \pm SD$	Nhỏ nhất	Lớn nhất	n	$\bar{X} \pm SD$	Nhỏ nhất	Lớn nhất
≤ 35	24	2078,4 \pm 4959,0	43,0	36060,4	26	12121,0 \pm 29043,3	44,2	181132,1
36-41	34	4826,6 \pm 25240,2	60,5	193433,0	41	17580,7 \pm 16325,4	68,2	80026,0
≥ 42	60	2754,8 \pm 5617,0	76,9	30105,0	71	66369,8 \pm 61051,3	204,2	255001,0
Tổng	118				138			
p*	0,28				0,0001			

* *Kiểm định Kruskal-Wallis*

Trong nhóm CNTC sự khác biệt về nồng độ β -hCG giữa các nhóm tuổi thai không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), trong nhóm CTTC nồng độ β -hCG tăng dần theo tuổi thai và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

- Nồng độ Activin-A huyết thanh theo tuổi thai.

Bảng 3.12: Nồng độ Activin-A theo tuổi thai.

Tuổi thai (Ngày)	Vị trí thai							
	CNTC				CTTC			
	Nồng độ Activin-A (pg/ml)				Nồng độ Activin-A (pg/ml)			
	n	$\bar{X} \pm SD$	Nhỏ nhất	Lớn nhất	n	$\bar{X} \pm SD$	Nhỏ nhất	Lớn nhất
≤ 35	24	3499,6 \pm 8626,6	12,1	58771,7	26	6782,9 \pm 28762,0	14,7	182802,7
36-41	34	2522,6 \pm 8552,1	15,1	65049,5	41	25360,7 \pm 140157,9	16,9	920797,8
≥ 42	60	1516,5 \pm 2116,7	7,2	11016,2	71	6570,2 \pm 18532,3	17,0	138607,6
Tổng	118				138			
p*	0,31				0,91			

* Kiểm định Kruskal-Wallis

Nồng độ Activin-A của tuổi thai từ 36 - 41 ngày cao ở cả hai nhóm CTTC và CNTC, sự khác biệt nồng độ Activin-A theo tuổi thai không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Nồng độ PAPP-A huyết thanh theo tuổi thai

Bảng 3.13: Nồng độ PAPP-A theo tuổi thai

Tuổi thai (Ngày)	Vị trí thai							
	CNTC				CTTC			
	Nồng độ PAPP-A (pg/ml)				Nồng độ PAPP-A (pg/ml)			
	n	$\bar{X} \pm SD$	Nhỏ nhất	Lớn nhất	n	$\bar{X} \pm SD$	Nhỏ nhất	Lớn nhất
≤ 35	24	19,3 \pm 22,4	0,3	69,2	26	9,3 \pm 12,6	0,3	50,7
36-41	34	23,9 \pm 21,0	0,2	65,9	41	16,8 \pm 13,1	0,3	53,2
≥ 42	60	21,5 \pm 24,4	0,3	86,1	71	12,3 \pm 12,3	0,3	43,1
Tổng	118				138			
p*	0,66				0,007			

* Kiểm định Kruskal-Wallis

Nồng độ PAPP-A của tuổi thai từ 36 - 41 ngày cao ở CTTC, sự khác biệt nồng độ PAPP-A theo tuổi thai trong CTTC có ý thống kê ($p < 0,05$). Sự khác biệt nồng độ PAPP-A theo tuổi thai trong CNTC không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Nồng độ các dấu ấn sinh học theo triệu chứng cơ năng

Bảng 3.14: Nồng độ các dấu ấn sinh học theo triệu chứng cơ năng

Triệu chứng		Nồng độ		
		β -hCG (mUI/ml)	Activin-A (pg/ml)	PAPP-A (ng/ml)
		$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
Chậm kinh	Có	25091,7 \pm 44469,7	8176,6 \pm 59600,9	17,7 \pm 19,4
	không	3600,3 \pm 19823,3	2403,6 \pm 4427,4	17,8 \pm 20,4
	p*	< 0,001	0,39	0,64
Ra máu âm đạo	Có	5860,9 \pm 23869,9	9224,7 \pm 71067,6	20,7 \pm 22,5
	Không	32612,8 \pm 48478,4	4018,3 \pm 12828,3	14,7 \pm 15,7
	p*	< 0,001	0,83	0,26
Đau bụng dưới	Có	6003,5 \pm 18586,4	9909,9 \pm 72283,2	18,9 \pm 20,3
	Không	31320,3 \pm 50123,4	3622,7 \pm 14634,9	16,6 \pm 18,9
	p*	< 0,001	0,88	0,87

* Kiểm định Mann-Whitney test

Ở nhóm có chậm kinh: nồng độ β -hCG cao hơn so với nhóm không có chậm kinh, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Sự khác biệt của nồng độ Activin-A và PAPP-A ở nhóm có chậm kinh và không có chậm kinh không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Triệu chứng ra máu âm đạo bất thường: nồng độ β -hCG ở nhóm không ra máu âm đạo cao hơn nhóm có ra máu âm đạo, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Đối với nồng độ Activin-A và PAPP-A không có sự khác biệt giữa nhóm có ra máu âm đạo bất thường và nhóm không ra máu âm đạo bất thường ($p > 0,05$).

Triệu chứng đau bụng dưới: ở nhóm không đau bụng dưới có nồng độ β -hCG cao hơn nhóm có đau bụng dưới, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), không có sự khác biệt về nồng độ Activin-A và PAPP-A khi có hay không có triệu chứng đau bụng dưới ($p > 0,05$).

- Nồng độ các dấu ấn sinh học theo kết quả khám phụ khoa

Bảng 3.15: Nồng độ các dấu ấn sinh học theo kết quả khám phụ khoa

Kết quả khám phụ khoa		Nồng độ		
		β -hCG (mUI/ml)	Activin-A (pg/ml)	PAPP-A (ng/ml)
		$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
Tử cung	Bình thường	7630,4 \pm 18810,3	7594,6 \pm 58582,5	19,1 \pm 20,8
	To	54610,3 \pm 62481,2	3638,6 \pm 8604,2	12,9 \pm 14,1
	p*	< 0,001	0,437	0,868
Phần phụ	Đau	5553,7 \pm 20748,2	2653,7 \pm 7105,5	23,2 \pm 22,6
	Không đau	24589,9 \pm 44803,9	8148,1 \pm 59859,4	15,6 \pm 17,9
	p*	< 0,001	0,416	0,014
Khối ở phần phụ	Có	4803,9 \pm 22393,1	2823,6 \pm 7942,1	25,5 \pm 22,9
	Không có	23274,2 \pm 43366,3	7661,6 \pm 57434,7	15,7 \pm 18,2
	p*	< 0,001	0,477	0,008

* Kiểm định Mann-Whitney test

Khám tử cung to hơn bình thường có nồng độ các dấu ấn sinh học cao hơn so với khám tử cung bình thường. Sự khác biệt về nồng độ trung bình của β -hCG giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), của Activin-A và PAPP-A không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

Khi khám phần phụ không đau có nồng độ β -hCG, Activin-A cao hơn ; nồng độ PAPP-A thấp hơn so với khám phần phụ đau. Sự khác biệt nồng độ β -hCG và PAPP-A của triệu chứng khám phần phụ đau có ý nghĩa thống kê đối với ($p < 0,05$), của Activin-A không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả khám có khối ở phần phụ cũng tương tự như khám phần phụ đau.

- Nồng độ các dấu ấn sinh học theo kết quả siêu âm

Bảng 3.16: Nồng độ các dấu ấn sinh học theo kết quả siêu âm

Kết quả siêu âm		Nồng độ		
		β -hCG (mUI/ml)	Activin-A (pg/ml)	PAPP-A(ng/ml)
		$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
Khối cạnh tử cung	Có	3272,3±14257,8	7431,8±65255,0	20,6±22,3
	Không	40718,5±52591,4	5518,4±19733,8	13,7±14,1
	p*	< 0,001	0,263	0,216
Dịch Douglas	Có	1044,2±1165,3	2629,4±6760,1	19,1±22,1
	Không	24656,7±44666,3	7790,4±57886,4	17,3±18,8
	p*	< 0,001	0,689	0,992

* Kiểm định Mann-Whitney test

Siêu âm có khối cạnh tử cung và có dịch ở túi cùng Douglas có nồng độ β -hCG thấp hơn không có khối và không có dịch, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Siêu âm có khối cạnh tử cung hoặc có dịch ở túi cùng Douglas thì nồng độ Activin-A và PAPP-A không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

- Nồng độ các dấu ấn sinh học theo vị trí thai

Bảng 3.17: Nồng độ các dấu ấn sinh học theo vị trí thai

Vị trí thai (n = 351)	Nồng độ		
	β -hCG(mUI/ml)	Activin-A(pg/ml)	PAPP-A(ng/ml)
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
Kê (n=10)	25203,9 ± 59864,9	2070,9 ± 3135,0	20,8 ± 29,4
Eo (n=13)	2170,6 ± 2222,5	1852,2 ± 2875,2	32,7 ± 19,2
Bóng (n=155)	2027,1 ± 4343,2	2604,9 ± 7566,4	20,5 ± 22,6
Loa (n=16)	1179,7± 1019,6	1560,9 ± 2187,8	22,7 ± 23,0
Trong tử cung (n = 157)	39185,8 ± 51902,0	11770,8 ± 75673,5	12,7 ± 12,8
p*	0,0001	0,24	0,11

* Kiểm định Kruskal-Wallis

Trong các vị trí của CNTC thì nồng độ β -hCG cao nhất ở nhóm chữa kẽ VTC sau đó đến chữa eo VTC, bóng và chữa loa VTC, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

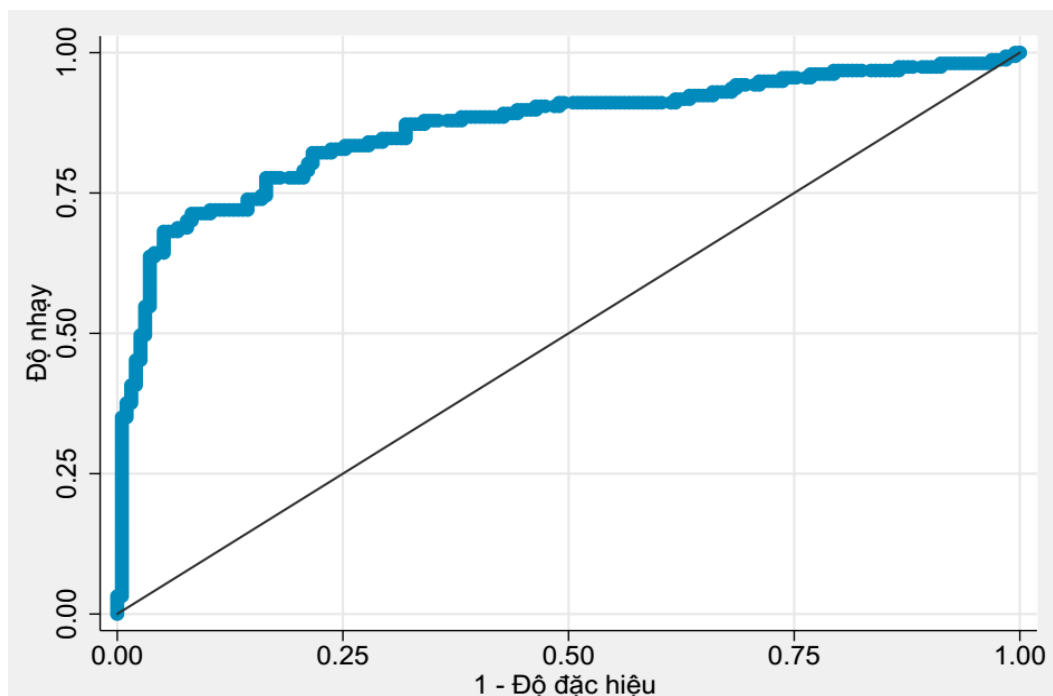
Nồng độ Activin-A nhóm CNTC cao ở chữa bóng VTC, kẽ VTC, eo và loa VTC, tuy nhiên sự khác biệt nồng độ Activin-A theo vị trí của thai không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nồng độ PAPP-A cao nhất ở nhóm chữa ở eo VTC, thấp nhất ở nhóm CTTC, sự khác biệt nồng độ PAPP-A theo vị trí của thai không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.3. Giá trị của các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán chữa ngoài tử cung

3.3.1. Giá trị chẩn đoán chữa ngoài tử cung của β -hCG huyết thanh

- Nồng độ β -hCG huyết thanh lúc vào viện

+ Đường cong ROC



Biểu đồ 3.1. Đường cong ROC chẩn đoán chữa trong tử cung dựa vào nồng độ β -hCG.

+ Dựa vào biểu đồ đường cong ROC tính được diện tích dưới đường cong là 0,87 (95%CI_{AUC}: 0,82 - 0,91), $p = 0,02$. Tùy thuộc vào cách tính

ngưỡng cut-off có các giá trị khác nhau của β -hCG huyết thanh trong chẩn đoán CNTC. Chúng tôi tính ngưỡng cut-off theo hai cách [95]:

+ Cách 1: ngưỡng cut-off của β -hCG là 2197,0 mUI/ml. Giá trị chẩn đoán phân biệt CNTC và CTTC của β -hCG theo cách 1 được thể hiện trong bảng 3.18.

Bảng 3.18: Giá trị chẩn đoán chữa ngoài tử cung của β -hCG tại ngưỡng cut-off 2197,0 mUI/ml

β -hCG vào viện (mUI/ml)	Vị trí thai		Tổng
	CNTC	CTTC	
Dưới ngưỡng cut-off	160(82,5%)	28(17,8%)	188 (53,6%)
Trên ngưỡng cut-off	34 (17,5%)	129 (82,2%)	163 (46,4%)
Tổng	194 (100%)	157 (100%)	351 (100%)
OR = 21,6 (95% CI _{OR} : 12,1 -39,2); p* < 0,0001 Se = 82,5%; Sp = 82,2%; PPV = 85,1%; NPV= 79,1%; LR ⁺ = 4,6; LR ⁻ = 0,2 Độ chính xác = 82,3%			

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Khi nồng độ β -hCG huyết thanh < 2197,0 mUI/ml, nguy cơ CNTC tăng gấp 21,6 lần so với nồng độ β -hCG huyết thanh \geq 2197,0 mUI/ml, sự khác biệt về nguy cơ CNTC khi xét nghiệm nồng độ β -hCG dưới ngưỡng có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).

+ Cách 2: ngưỡng cut-off là 4921,5 mUI/ml. Giá trị chẩn đoán phân biệt CNTC và CTTC của β -hCG theo cách 2 được thể hiện trong bảng 3.19.

Bảng 3.19: Giá trị chẩn đoán chữa ngoài tử cung của β -hCG tại ngưỡng cut-off 4921,5 mUI/ml

β -hCG vào viện (mUI/ml)	Vị trí thai		Tổng
	CNTC	CTTC	
Dưới ngưỡng cut-off	178 (91,7%)	45(28,7%)	223 (63,5%)
Trên ngưỡng cut-off	16(8,3%)	112(71,3%)	128(36,5%)
Tổng	194 (100%)	157 (100%)	351 (100%)
OR = 27,7 (95% CI _{OR} : 14,4 -54,6); p* < 0,0001 Se = 91,7%; Sp = 71,3%; PPV = 79,8%; NPV= 87,5%; LR ⁺ = 3,2; LR ⁻ = 0,1 Độ chính xác = 82,6%			

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

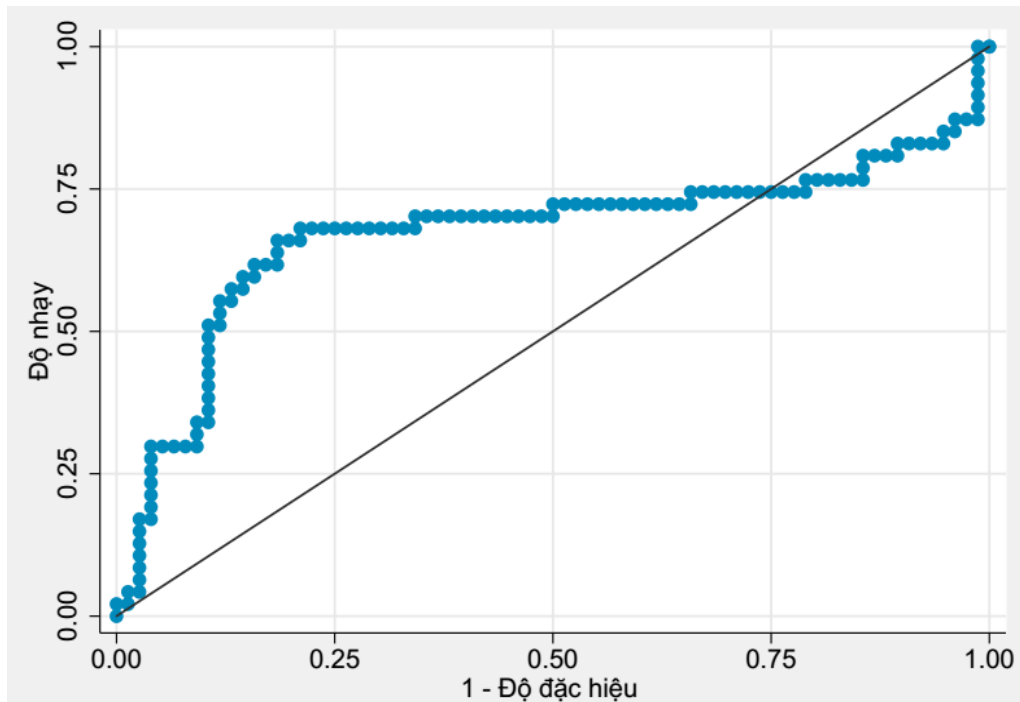
Khi nồng độ β -hCG huyết thanh $< 4921,5$ mUI/ml, nguy cơ CNTC tăng gấp 27,7 lần so với nồng độ β -hCG huyết thanh $\geq 4921,5$ mUI/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

- Giá trị chẩn đoán chữa ngoài tử cung của tỉ lệ phần trăm tăng nồng độ β -hCG huyết thanh sau 48 giờ

+ Tỉ lệ % tăng của nồng độ β -hCG tính theo công thức của Kardar [33].

$$\% \text{ hCG} = \frac{\text{Nồng độ } \beta\text{-hCG 48 giờ} - \text{Nồng độ } \beta\text{-hCG lúc vào viện}}{\text{Nồng độ } \beta\text{-hCG lúc vào viện}} \times 100$$

+ Đường cong ROC:



Biểu đồ 3.2: Đường cong ROC chẩn đoán chữa trong tử cung dựa vào tỉ lệ phần trăm tăng của β -hCG sau 48 giờ

+ Dựa vào biểu đồ đường cong ROC, tính được diện tích dưới đường cong là 0,672 ($95\% \text{CI}_{\text{AUC}}$: 0,588-0,787), $p = 0,001$. Giá trị của tỉ lệ phần trăm tăng của nồng độ β -hCG huyết thanh sau 48 giờ có ý nghĩa để chẩn đoán chữa ngoài tử cung. Tỉ lệ ngưỡng cut-off của tỉ lệ phần trăm tăng của β -hCG trong chẩn đoán CNTC theo hai cách [95].

+ Cách 1: ngưỡng cut-off của tỉ lệ phần trăm tăng của β -hCG sau 48 giờ là 50,74%. Giá trị chẩn đoán phân biệt CNTC và CTTC của tỉ lệ phần trăm tăng của β -hCG sau 48 giờ theo cách 1 được thể hiện trong bảng 3.20.

Bảng 3.20: Giá trị chẩn đoán chữa ngoài tử cung của tỉ lệ phần trăm β -hCG tăng sau 48 giờ tại ngưỡng cut-off 50,74%

Tỷ lệ phần trăm tăng của β -hCG 48 giờ theo dõi	Vị trí thai		Tổng
	CNTC	CTTC	
Dưới ngưỡng cut-off	60(78,9%)	15 (31,9%)	75 (61%)
Trên ngưỡng cut-off	16 (21,1%)	32(68,1%)	48 (39%)
Tổng	76 (100%)	47 (100%)	123 (100,0%)
OR = 8,0 (95%CI _{OR} : 3,3 - 19,9; p* < 0,0001 Se = 78,9%; Sp = 68,1%; PPV = 80,0%; PV= 66,7%; LR ⁺ = 2,5; LR ⁻ = 0,3 Độ chính xác = 74,8%			

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Khi tỉ lệ phần trăm tăng của nồng độ β -hCG huyết thanh sau 48 giờ theo dõi dưới 50,74%, nguy cơ CNTC tăng gấp 8,0 lần so với tỉ lệ phần trăm tăng của nồng độ β -hCG huyết thanh sau 48 giờ theo dõi \geq 50,74%, sự khác biệt về nguy cơ CNTC có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).

+ Cách 2: ngưỡng cut-off của tỉ lệ phần trăm tăng của β -hCG sau 48 giờ là 52,7%. Giá trị chẩn đoán phân biệt CNTC và CTTC của tỉ lệ phần trăm tăng của β -hCG sau 48 giờ theo cách 2 được thể hiện trong bảng 3.21.

Bảng 3.21: Giá trị chẩn đoán chữa ngoài tử cung của tỉ lệ phần trăm β -hCG tăng sau 48 giờ tại ngưỡng cut-off 52,7%

Tỷ lệ phần trăm tăng của β -hCG 48 giờ theo dõi	Vị trí thai		Tổng
	CNTC	CTTC	
Dưới ngưỡng cut-off	62 (81,6%)	16 (34,0%)	78 (63,4%)
Trên ngưỡng cut-off	14 (18,4%)	31 (66,0%)	45 (36,6%)
Tổng	76 (100%)	47 (100%)	123 (100,0%)
OR = 8,6 (95%CI _{OR} : 3,4 - 21,6); p* < 0,0001 Se = 81,6%; Sp = 66,0%; PPV = 79,5%; PV= 68,9%; LR ⁺ = 2,4; LR ⁻ = 0,3 Độ chính xác = 88,6%			

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Khi tỉ lệ phần trăm tăng của nồng độ β -hCG huyết thanh sau 48 giờ theo dõi dưới 52,7%, nguy cơ CNTC tăng gấp 8,6 lần so với tỉ lệ phần trăm tăng của nồng độ β -hCG huyết thanh sau 48 giờ theo dõi $\geq 52,7\%$, sự khác biệt về nguy cơ CNTC có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

- Nồng độ β -hCG theo kết quả siêu âm của chữa trong tử cung

Bảng 3.22: Thay đổi nồng độ β -hCG theo kết quả siêu âm

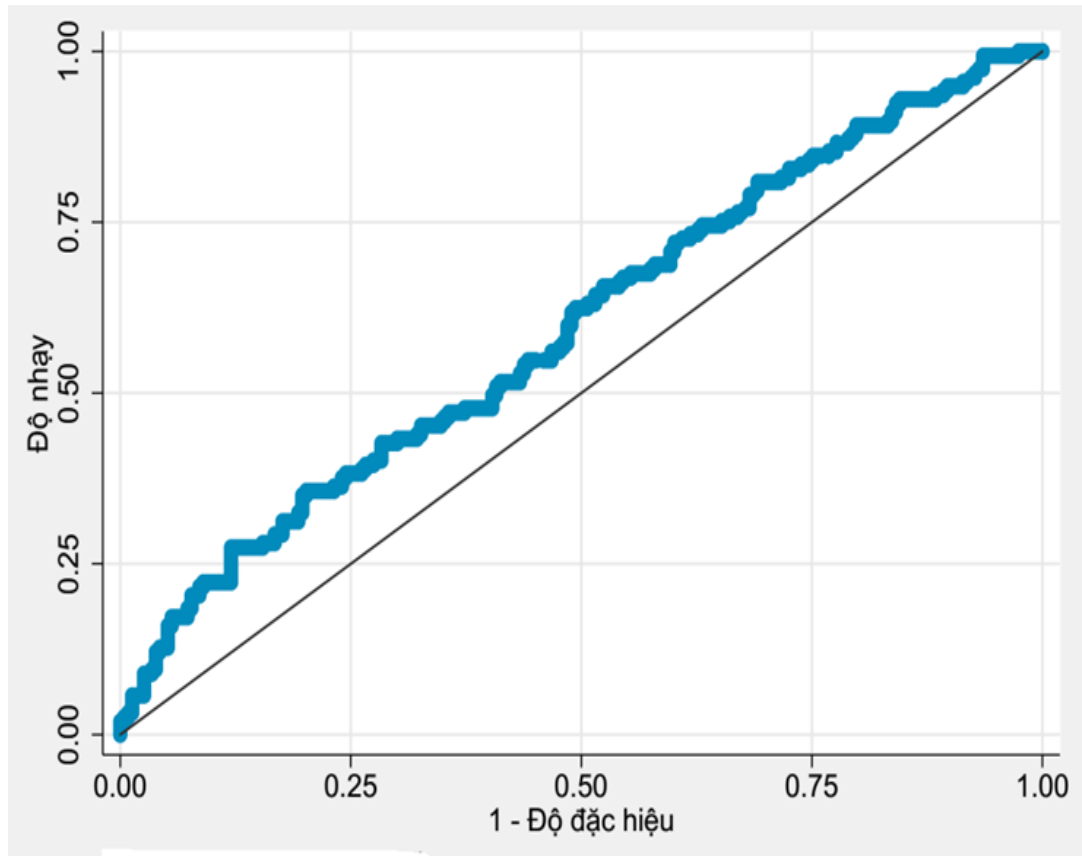
Siêu âm	Nồng độ β -hCG (mUI/ml)					
	n	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	95%CI	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Chưa có phôi	44	18140,7 \pm 15857,2	13820	13319,6-22961,7	1541,0	80026,0
Có phôi, chưa có tim thai	39	47568,2 \pm 30508,5	40738	37678,5-57457,9	5899,3	120555,0
Có phôi, có tim thai	28	111673,6 \pm 68197,7	107116	85229,1-238117,9	1300,0	255001,0
Tổng	111	$p^* = 0,0001$				

* *Kiểm định Kruskal-Wallis*

Nồng độ trung bình β -hCG huyết thanh tăng dần theo kết quả siêu âm, nồng độ β -hCG huyết thanh thấp khi siêu âm chưa có phôi, tăng lên khi siêu âm có phôi và tăng cao khi siêu âm có hoạt động của tim thai, sự khác biệt về nồng độ trung bình của β -hCG huyết thanh giữa các nhóm của kết quả siêu âm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.3.2. Giá trị chẩn đoán chữa ngoài tử cung của Activin-A

- Đường cong ROC



Biểu đồ 3.3: Đường cong ROC chẩn đoán chữa trong tử cung dựa vào nồng độ Activin-A huyết thanh.

+ Dựa vào biểu đồ đường cong ROC tính được diện tích dưới đường cong là 0,56 (95% CI_{AUC}:0,51 - 0,62), $p = 0,04$. Giá trị của nồng độ Activin-A huyết thanh có ý nghĩa để chẩn đoán chữa ngoài tử cung. Tính ngưỡng cut-off của nồng độ Activin-A trong chẩn đoán CNTC theo hai cách [95].

+ Cách 1: ngưỡng cut-off của nồng độ Activin-A huyết thanh lúc vào viện là 920,2 pg/ml. Giá trị chẩn đoán phân biệt CNTC và CTTC của nồng độ Activin-A huyết thanh theo cách 1 được thể hiện trong bảng 3.23.

Bảng 3.23: Giá trị chẩn đoán chữa ngoài tử cung của Activin-A tại ngưỡng cut-off 920,2 pg/ml.

Nồng độ Activin-A huyết thanh lúc vào viện (pg/ml)	Vị trí thai		Tổng
	CNTC	CTTC	
Dưới ngưỡng cut-off	109(56,1%)	82 (52,2%)	191 (54,4%)
Trên ngưỡng cut-off	85(43,9%)	75 (47,8%)	160(45,6%)
Tổng	194 (100%)	157 (100%)	351 (100,0%)
OR = 1,2 (95%CI _{OR} : 0,8 - 1,8); p* = 0,45 Se = 56,1%; Sp = 47,8%; PPV = 57,1%, NPV= 46,8%; LR ⁺ = 1,1; LR ⁻ =0,9 Độ chính xác = 51,6%			

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Khi nồng độ Activin-A huyết thanh dưới 920,2 pg/ml, nguy cơ CNTC tăng gấp 2,0 lần so với nồng độ Activin-A huyết thanh \geq 920,2 pg/ml, Độ chính xác của chẩn đoán dựa vào giá trị ngưỡng cut-off này là 51,6%. sự khác biệt về nguy cơ CNTC khi nồng độ Activin-A dưới ngưỡng cut-off không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

+ Cách 2: ngưỡng cut-off của nồng độ Activin-A huyết thanh lúc vào viện là 3233,7 pg/ml. Giá trị chẩn đoán phân biệt CNTC và CTTC của nồng độ Activin-A huyết thanh theo cách 2 được thể hiện trong bảng 3.24.

Bảng 3.24 : Giá trị chẩn đoán chữa ngoài tử cung của Activin-A tại ngưỡng cut-off 3233,7 pg/ml.

Nồng độ Activin-A huyết thanh lúc vào viện (pg/ml)	Vị trí thai		Tổng
	CNTC	CTTC	
Dưới ngưỡng cut-off	169 (87,1%)	114 (72,6%)	283 (80,6%)
Trên ngưỡng cut-off	25 (12,9%)	43 (27,4%)	68 (19,4%)
Tổng	194 (100%)	157 (100%)	351 (100,0%)
OR = 2,6 (95%CI _{OR} : 1,4 – 4,6); p* = 0,0006 Se = 87,1%; Sp = 27,4%; PPV = 59,7%, NPV= 63,2%, LR ⁺ = 1,2; LR ⁻ = 0,5% Độ chính xác = 60,4%			

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Khi nồng độ Activin-A huyết thanh dưới 3233,7 pg/ml, nguy cơ CNTC tăng gấp 2,6 lần so với nồng độ Activin-A huyết thanh $\geq 3233,7$ pg/ml, sự khác biệt về nguy cơ CNTC tại ngưỡng cut-off có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Nồng độ Activin-A theo kết quả siêu âm của chữa trong tử cung

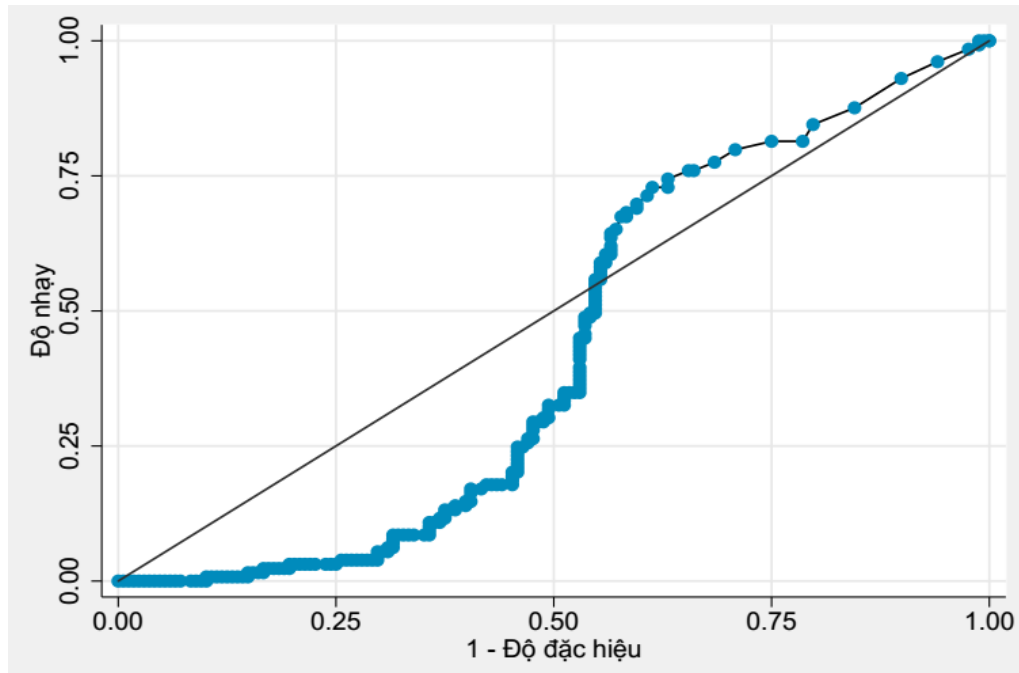
Bảng 3.25 : Thay đổi nồng độ Activin-A theo kết quả siêu âm

Siêu âm	Nồng độ Activin-A (pg/ml)					
	n	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	95%CI	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Chưa có phôi	44	1630,3± 2202,2	972,6	960,8- 2299,8	14,7	11297,3
Có phôi, chưa có tim thai	39	1671,4± 2784,3	788,0	768,9- 2574,0	16,9	15106,0
Có phôi, có tim thai	28	13634,4 ±1623,9	1826,8	1340,9- 12128,1	17,9	57045,5
Tổng	111	$p^* = 0,018$				

* *Kiểm định Kruskal-Wallis*

Nồng độ trung bình Activin-A huyết thanh tăng theo kết quả siêu âm, nồng độ Activin-A thấp khi siêu âm chưa có âm vang phôi, nồng độ Activin-A huyết thanh tăng khi siêu âm có âm vang phôi và nồng độ Activin-A huyết thanh tăng cao khi siêu âm có hoạt động của tim thai, sự khác biệt về nồng độ trung bình của Activin-A huyết thanh theo kết quả siêu âm ở nhóm chữa trong tử cung có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3.3. Giá trị chẩn đoán chửa ngoài tử cung của PAPP-A - Đường cong ROC



Biểu đồ 3.4. Đường cong ROC của nồng độ PAPP-A huyết thanh trong chẩn đoán chửa trong tử cung

- Dựa vào biểu đồ đường cong ROC, tính được diện tích dưới đường cong là 0,43 (95%CI_{AUC}: 0,37-0,5), p = 0,041, nồng độ PAPP-A huyết thanh không có ý nghĩa trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung.

- **Nồng độ PAPP-A theo kết quả siêu âm của chửa trong tử cung**

Bảng 3.26. Thay đổi nồng độ PAPP-A theo kết quả siêu âm

Siêu âm	Nồng độ PAPP-A (ng/ml)					
	n	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	95%CI	Min	Max
Chưa có phôi	40	11,13± 9,6	10,8	8,06- 14,20	0,29	28,31
Có phôi, chưa có tim thai	27	11,63± 12,7	4,6	6,60- 16,66	0,28	34,14
Có phôi, có tim thai	23	17,32± 9,7	19,6	13,11- 21,52	0,61	30,59
p* = 0,0247						

* Kiểm định Kruskal-Wallis

Nồng độ trung bình PAPP-A tăng dần theo kết quả siêu âm, nồng độ thấp khi siêu âm chưa có âm vang phôi, tăng cao hơn khi có âm vang phôi và tăng cao nhất khi có tim thai, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3.4. Giá trị chẩn đoán chữa ngoài tử cung khi kết hợp các dấu ấn sinh học và triệu chứng lâm sàng

- Nồng độ β -hCG + Activin-A: là kết hợp nồng độ β -hCG dưới ngưỡng cut-off với nồng độ Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng cut-off lúc vào viện thể hiện trong bảng 3.27.

Bảng 3.27: Kết hợp β -hCG, Activin-A trong chẩn đoán chữa ngoài tử cung

Triệu chứng	Vị trí thai		Tổng
	CNTC	CTTC	
β -hCG và Activin-A dưới ngưỡng	154 (79,4%)	27 (17,2%)	181(51,6%)
β -hCG hoặc/và Activin-A trên ngưỡng	40 (20,6%)	130 (82,8%)	170(48,4%)
Tổng	194 (100%)	157 (100%)	351(100%)
OR = 18,5 (95%CI _{OR} : 10,4 - 33,1), $p^* < 0,001$ Se = 79,4%; Sp = 82,8%; PPV = 85,1%; NPV = 76,5%; $LK^{(+)} = 4,6$ $LK^{(-)} = 0,2$ Độ chính xác 80,9%			

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Khi kết hợp xét nghiệm nồng độ β -hCG huyết thanh và Activin-A huyết thanh lúc vào viện dưới ngưỡng cut-off, chẩn đoán CNTC có:

Độ nhạy: 79,4%. Độ đặc hiệu: 82,8%.

Giá trị tiên đoán dương: 85,1%. Giá trị tiên đoán âm: 76,5%.

Khi nồng độ β -hCG huyết thanh và nồng độ Activin-A huyết thanh lúc vào viện dưới ngưỡng cut-off thì nguy cơ CNTC tăng 18,5 lần so với nồng độ β -hCG huyết thanh và nồng độ Activin-A huyết thanh lúc vào viện trên ngưỡng cut-off, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Nồng độ β -hCG + 3 triệu chứng lâm sàng: là kết hợp β -hCG huyết thanh dưới ngưỡng cut-off với có đủ 3 triệu chứng lâm sàng của CNTC (chậm

kinh, đau bụng hạ vị, ra máu âm đạo bất thường) lúc vào viện thể hiện trong bảng 3.28.

Bảng 3.28: Kết hợp β -hCG huyết thanh + 3 triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán chữa ngoài tử cung

Triệu chứng	Vị trí thai		Tổng
	CNTC	CTTC	
β -hCG dưới ngưỡng + đủ 3 triệu chứng lâm sàng	52 (26,8%)	6 (3,8%)	58 (16,5%)
β -hCG trên ngưỡng	142 (73,2%)	151 (96,2%)	293 (83,5%)
Tổng	194 (100%)	157 (100%)	351 (100,0%)
OR = 9,2 (95%CI _{OR} : 3,8 - 26,9); p* < 0,001			

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Khi xét nghiệm nồng độ β -hCG huyết thanh lúc vào viện dưới ngưỡng cut-off và có đủ 3 triệu chứng lâm sàng thì nguy cơ CNTC tăng gấp 9,2 lần so với các trường hợp nồng độ β -hCG trên ngưỡng cut-off và không đủ 3 triệu chứng lâm sàng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

- Kết hợp β -hCG + 2/3 triệu chứng lâm sàng: là kết hợp nồng độ β -hCG huyết thanh dưới ngưỡng cut-off với có 2 trong 3 triệu chứng lâm sàng (chậm kinh, đau bụng hạ vị, ra máu âm đạo bất thường) lúc vào viện thể hiện trong bảng 3.29.

Bảng 3.29: Kết hợp β -hCG huyết thanh dưới ngưỡng + 2/3 triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán chữa ngoài tử cung

Triệu chứng	Vị trí thai		Tổng
	CNTC	CTTC	
β -hCG dưới ngưỡng và có 2/3 triệu chứng lâm sàng	79 (40,7%)	17 (10,8%)	96 (27,4%)
β -hCG trên ngưỡng	115 (59,3%)	140 (89,2%)	255 (72,6%)
Tổng	194 (100%)	157 (100%)	351 (100,0%)
OR = 5,7 (95%CI _{OR} : 3,1 - 10,7); p* < 0,001			

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Khi xét nghiệm nồng độ β -hCG huyết thanh lúc vào viện dưới ngưỡng cut-off và có 2/3 triệu chứng lâm sàng của chửa ngoài tử cung thì nguy cơ chửa ngoài tử cung tăng gấp 5,7 lần so với các trường hợp nồng độ β -hCG trên ngưỡng cut-off và không có 2/3 triệu chứng lâm sàng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Nồng độ Activin-A + 3 triệu chứng lâm sàng: là kết hợp nồng độ Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng cut-off với có đủ 3 triệu chứng lâm sàng (chậm kinh, đau bụng hạ vị, ra máu âm đạo bất thường) lúc vào viện thể hiện trong bảng 3.30.

Bảng 3.30: Kết hợp nồng độ Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng + 3 triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung

Triệu chứng	Vị trí thai		Tổng
	CNTC	CTTC	
Activin-A dưới ngưỡng + đủ 3 triệu chứng lâm sàng	50 (25,8%)	8 (5,1%)	58 (16,5%)
Activin-A trên ngưỡng	144 (74,2%)	149 (94,9%)	293 (83,5%)
Tổng	194 (100%)	157 (100%)	351 (100,0%)
OR = 6,5 (95%CI _{OR} : 2,9 - 16,3), $p^* < 0,001$			

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Khi nồng độ Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng cut-off và có đủ 3 triệu chứng lâm sàng của CNTC thì nguy cơ CNTC tăng 6,5 lần so với các trường hợp nồng độ Activin-A trên ngưỡng cut-off và không đủ 3 triệu chứng lâm sàng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Nồng độ Activin-A + 2/3 triệu chứng lâm sàng: là kết hợp nồng độ Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng cut-off với có 2/3 triệu chứng lâm sàng (chậm kinh, đau bụng hạ vị, ra máu âm đạo bất thường) lúc vào viện thể hiện trong bảng 3.31.

Bảng 3.31: Kết hợp nồng độ Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng + 2/3 triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung

Triệu chứng	Vị trí thai		Tổng
	CNTC	CTTC	
Activin-A dưới ngưỡng + 2/3 triệu chứng lâm sàng	72 (37,1%)	25 (15,9%)	97 (27,6%)
Activin-A trên ngưỡng	122 (62,9%)	132 (84,1%)	254 (72,4%)
Tổng	194 (100%)	157 (100%)	351 (100,0%)
OR = 3,1 (95%CI _{OR} : 1,8 - 5,5); p* < 0,001			

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Khi xét nghiệm nồng độ Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng cut-off và có 2/3 triệu chứng lâm sàng thì nguy cơ CNTC tăng 3,1 lần so với các trường hợp nồng độ Activin-A trên ngưỡng cut-off và không đủ 2/3 triệu chứng lâm sàng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Nồng độ β -hCG + Activin-A + 3 triệu chứng lâm sàng: là kết hợp nồng độ β -hCG, Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng cut-off với có đủ 3 triệu chứng lâm sàng (chậm kinh, đau bụng hạ vị, ra máu âm đạo bất thường) lúc vào viện thể hiện trong bảng 3.32.

Bảng 3.32: Kết hợp nồng độ β -hCG, Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng + đủ 3 triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung

Triệu chứng	Vị trí thai		Tổng
	CNTC	CTTC	
β -hCG + Activin-A dưới ngưỡng + đủ 3 triệu chứng lâm sàng	45 (23,2%)	2 (1,3%)	47 (13,4%)
β -hCG + Activin-A trên ngưỡng	149(76,8%)	155(98,7%)	304 (86,6%)
Tổng	194(100%)	157(100%)	351 (100,0%)
OR = 23,4 (95%CI _{OR} : 6,0 - 201,4); p* < 0,001			

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Khi xét nghiệm nồng độ β -hCG, Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng cut-off và có đủ 3 triệu chứng lâm sàng thì nguy cơ CNTC tăng 23,4 lần so với các trường hợp β -hCG, Activin-A trên ngưỡng cut-off và không đủ 3 triệu chứng lâm sàng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Nồng độ β -hCG, Activin-A và 2/3 triệu chứng lâm sàng: là kết hợp nồng độ β -hCG huyết thanh và Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng cut-off với có 2/3 triệu chứng lâm sàng (chậm kinh, đau bụng hạ vị, ra máu âm đạo bất thường) lúc vào viện thể hiện trong bảng 3.33.

Bảng 3.33: Kết hợp nồng độ β -hCG, Activin-A huyết thanh + 2/3 triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung

Triệu chứng	Vị trí thai		Tổng
	CNTC	CTTC	
β -hCG + Activin-A dưới ngưỡng + 2/3 triệu chứng lâm sàng	67 (34,5%)	11 (7,0%)	78 (22,2%)
β -hCG + Activin-A trên ngưỡng	127 (65,5%)	146 (93,0%)	273 (77,8%)
Tổng	194 (100%)	157 (100%)	351(100,0%)
OR = 7,0 (95%CI _{OR} : 3,5 - 15,3); $p^* < 0,001$			

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Khi xét nghiệm nồng độ β -hCG, Activin-A huyết thanh lúc vào viện dưới ngưỡng cut-off và có 2/3 triệu chứng lâm sàng của CNTC thì nguy cơ CNTC tăng 7,0 lần so với các đối tượng khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Nồng độ β -hCG, Activin-A và siêu âm khối cạnh tử cung: là kết hợp nồng độ β -hCG, Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng cut-off với siêu âm khối cạnh tử cung lúc vào viện trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung được thể hiện trong bảng 3.34.

Bảng 3.34: Kết hợp nồng độ β -hCG, Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng cut-off và siêu âm có khối cạnh tử cung

Triệu chứng	Vị trí thai		Tổng
	CNTC	CTTC	
β -hCG, Activin-A dưới ngưỡng + siêu âm có khối cạnh tử cung	149(76,8%)	3 (1,9%)	152 (43,3%)
β -hCG, Activin-A trên ngưỡng	45 (23,2%)	154 (98,1%)	199 (56,7%)
Tổng	194 (100%)	157 (100%)	351 (100%)
OR = 173 (95%CI _{OR} : 53 – 872,5); p* < 0,001			

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Khi xét nghiệm nồng độ β -hCG, Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng cut-off và siêu âm (khối cạnh tử cung) lúc vào viện thì nguy cơ CNTC tăng gấp 173 lần so với các trường hợp nồng độ β -hCG, Activin-A trên ngưỡng cut-off và siêu âm không có khối cạnh tử cung, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).

- Nồng độ β -hCG, Activin-A, lâm sàng và siêu âm có khối cạnh tử cung: là kết hợp nồng độ β -hCG, Activin-A dưới ngưỡng cut-off, lâm sàng (chậm kinh, đau bụng hạ vị, ra máu âm đạo bất thường) và siêu âm có khối cạnh tử cung lúc vào viện được thể hiện trong bảng 3.35.

Bảng 3.35: Kết hợp nồng độ β -hCG, Activin-A, lâm sàng và siêu âm có khối cạnh tử cung trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung

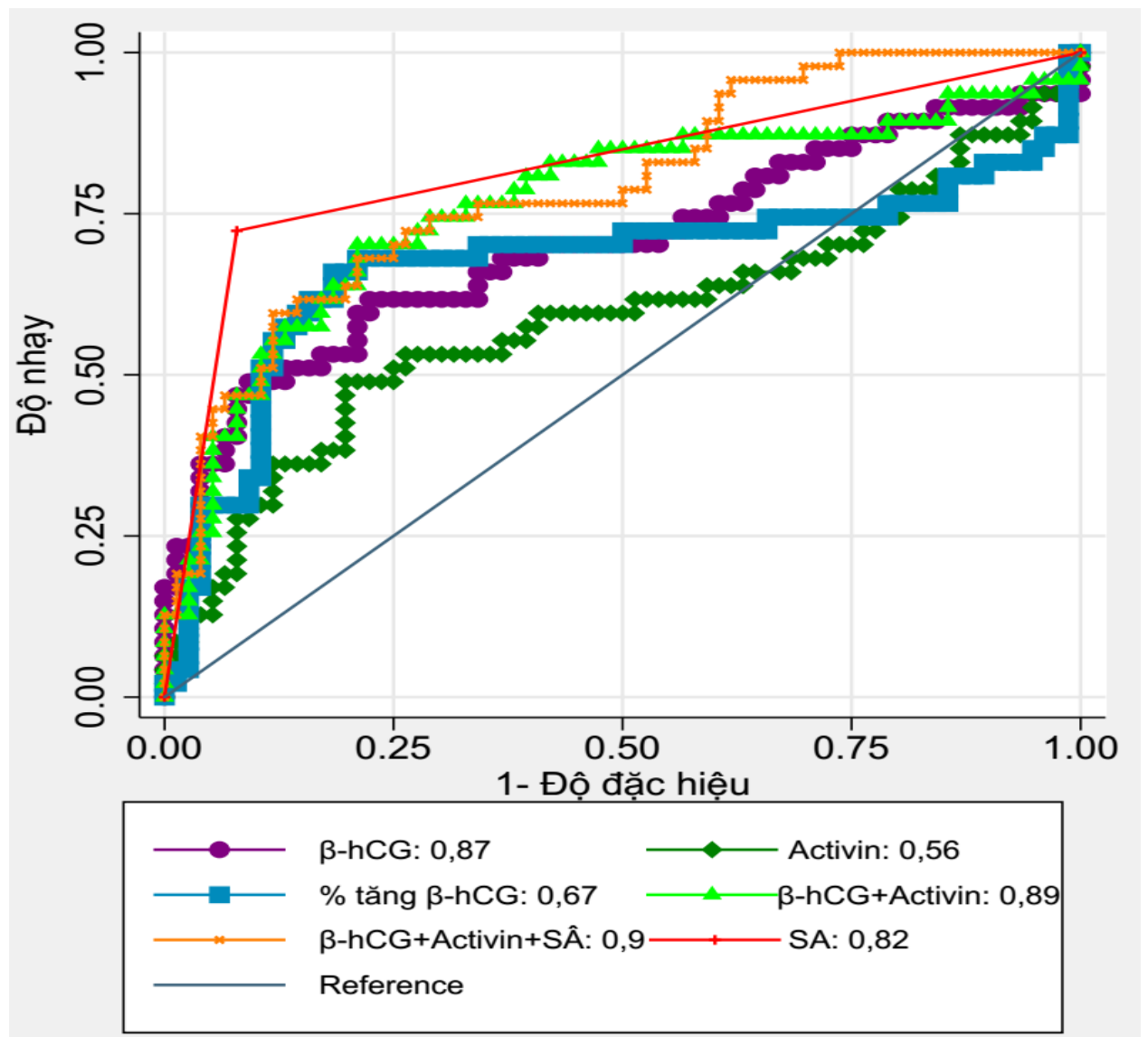
Triệu chứng	Vị trí thai		Tổng
	CNTC	CTTC	
β -hCG, Activin-A dưới ngưỡng + đủ 3 triệu chứng lâm sàng + siêu âm có khối cạnh tử cung	42 (21,7%)	1 (0,6%)	43(12,3%)
β -hCG, Activin-A trên ngưỡng	152(78,3%)	156 (99,4%)	308 (87,7%)
Tổng	194(100%)	157(100%)	351 (100%)
OR = 43,1 (95%CI _{OR} : 7,1 - 1753,2), p* < 0,001			

* Kiểm định Chi bình phương (χ^2)

Khi nồng độ β -hCG, Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng cut-off, có đủ 3 triệu chứng lâm sàng và siêu âm có khối cạnh tử cung thì nguy cơ CNTC tăng gấp 43,1 lần so với các trường hợp β -hCG, Activin-A trên ngưỡng cut-off, không đủ 3 triệu chứng lâm sàng, siêu âm không có khối cạnh tử cung, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3.5. So sánh giá trị trung bình của diện tích dưới đường cong ROC (AUC) của các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung

- Đường cong ROC các dấu ấn sinh học và siêu âm có khối cạnh tử cung trong chẩn đoán CNTC:



Biểu đồ 3.5. Biểu đồ đường cong ROC của các dấu ấn sinh học và kết hợp siêu âm có khối cạnh tử cung trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung

- So sánh giá trị diện tích dưới đường cong ROC (AUC) của các dấu ấn sinh học riêng lẻ và kết hợp trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung.

Bảng 3.36: So sánh giá trị AUC của các dấu ấn sinh học riêng lẻ và kết hợp trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung

Chỉ số	Z test	Giá trị p*
β -hCG ~ Activin-A	57,8	0,0001
β -hCG ~ % tăng β -hCG	0,13	0,72
Siêu âm có khối cạnh tử cung ~ β -hCG	11,2	0,0008
β -hCG+Activin dưới ngưỡng cut-off ~ β -hCG	4,02	0,045
β -hCG+Activin dưới ngưỡng cut-off + Siêu âm ~ β -hCG	7,9	0,0049

* Kiểm định Z test

Giá trị AUC của β -hCG cao hơn Activin-A có ý nghĩa thống kê, $p < 001$.

Giá trị AUC β -hCG tương đương với của tỉ lệ phần trăm tăng β -hCG sau 48 giờ theo dõi, $p > 0,05$.

Giá trị AUC của siêu âm có khối cạnh tử cung cao hơn β -hCG có ý nghĩa thống kê, $p < 001$.

Giá trị AUC của β -hCG+Activin dưới ngưỡng cut-off cao hơn β -hCG có ý nghĩa thống kê, $p < 005$.

Giá trị AUC của β -hCG+Activin dưới ngưỡng cut-off + Siêu âm có khối cạnh tử cung cao hơn β -hCG có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

4.1.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Sàng lọc trên 500 phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, xét nghiệm thai (Quickstick) dương tính trong những tuần đầu của thai kỳ đến khám tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Phụ sản Trung ương, từ 9/2017-2/2019. Kết quả thu được có 351 đối tượng phù hợp, gồm: 157 đối tượng CTTC, 194 đối tượng CNTC.

Trong nghiên cứu này, tập chung phân tích vai trò của các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán phân biệt giữa CNTC với CTTC.

Nhóm CNTC có 194 đối tượng, là những bệnh nhân chẩn đoán khi ra viện là CNTC, được điều trị bằng PTNS, khối thai ở VTV. Kết quả giải phẫu bệnh phù hợp với chẩn đoán CNTC. Những đối tượng CNTC nhưng điều trị bằng MTX, điều trị bằng phương pháp theo dõi, không có kết quả giải phẫu bệnh không được chọn vào nghiên cứu.

Nhóm CTTC có 157 đối tượng, là những thai phụ có kết quả theo dõi thai về buồng tử cung, thai đang phát triển. Những trường hợp thai về buồng tử cung nhưng không phát triển, tuổi thai trên 7 tuần, không được chọn vào nghiên cứu.

- Theo kết quả bảng 3.1, tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 30,1 tuổi, trong đó nhóm tuổi từ 30-34 chiếm tỉ lệ cao nhất, tuổi trung bình của nhóm CTTC (29,8 tuổi) thấp hơn so với nhóm CNTC (30,4 tuổi), sự khác biệt về tuổi của các nhóm đối tượng nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu của Vương Tiến Hòa (2002), trong số 120 trường hợp theo dõi CNTC, kết quả chẩn đoán sớm 100 trường hợp là CNTC, 11 trường hợp CTTC, 9 trường hợp thai tự tiêu/sảy sớm, tỉ lệ CNTC là 83,3%. [85].

Nghiên cứu của Phạm Thị Thanh Hiền (2007), theo dõi 550 đối tượng có thai kỳ đầu, có 401 đối tượng chẩn đoán CNTC, 49 trường hợp chẩn đoán thai tự tiêu/sảy sớm. Tuổi trung bình của CNTC là 31,6 tuổi [86].

Condous và cộng sự (2004), đã theo dõi 1932 thai phụ đến khám thai lần đầu tại bệnh viện chuyên khoa sản ở Anh, có 189 thai phụ có thai theo dõi CNTC, kết quả theo dõi có 63 trường hợp CTTC, 20 CNTC, 102 sảy thai sớm và 04 trường hợp có thai không rõ vị trí tồn tại. Tỷ lệ thai về buồng tử cung là 34,1% (63/185) còn tỷ lệ CNTC là 10,8% (20/185) [97].

Nghiên cứu của Bassem Refaat và cộng sự (2020), tiến hành trên 120 đối tượng theo dõi CNTC đến khám cấp cứu tại phòng khám cấp cứu của bệnh viện chuyên khoa sản nhi, kết quả theo dõi có 40 đối tượng chẩn đoán ra viện là CNTC, tỷ lệ CNTC là 33,3%. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 28,0 tuổi [84].

Nghiên cứu của Al Maini và cộng sự (2019), nghiên cứu ở 90 đối tượng theo dõi CNTC, kết quả ra viện có 30 đối tượng chẩn đoán CNTC, tỷ lệ CNTC là 33,3%, tuổi trung bình của CNTC là 26,6 tuổi [98].

So sánh với các nghiên cứu khác, tỷ lệ CNTC của đối tượng theo dõi trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các tác giả nước ngoài nhưng thấp hơn so với các tác giả trong nước, do Bệnh viện Phụ sản Trung ương là bệnh viện tuyến cuối về chuyên ngành sản phụ khoa, các bác sĩ có chuyên môn sâu, những trường hợp thực sự nghi ngờ CNTC mới được nhập viện theo dõi. Tuổi trung bình của CNTC của chúng tôi tương đương với các tác giả trong và ngoài nước.

- Kết quả bảng 3.5, tuổi thai trung bình của nhóm nghiên cứu là 40,8 ngày, của nhóm CNTC là 40,4 ngày, nhóm CTTC là 41,1 ngày, sự khác biệt về tuổi thai giữa CNTC và CTTC không có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu này chúng tôi tính tuổi thai dựa vào kì kinh cuối vì vậy CNTC chỉ tính

được tuổi thai khi bệnh nhân nhớ chính xác kì kinh cuối, không có rong kinh, rong huyết. Đối với CTTC chúng tôi tính tuổi thai dựa vào kì kinh cuối và siêu âm đường âm đạo. Nghiên cứu của Florio (2007) [62] tuổi thai của đối tượng nghiên cứu được tính dựa vào kì kinh cuối, tuổi thai trung bình của nhóm CTTC là 42,3 ngày và CNTC là 45,1 ngày, cách tính tuổi thai và kết quả tuổi thai của chúng tôi tương đương. Sari (2013) [99] tính tuổi thai của CNTC và CTTC dựa vào kì kinh cuối, tuổi thai trung bình của CNTC là 48,0 ngày, CTTC là 49,0 ngày, so sánh với tác giả tuổi thai của chúng tôi thấp hơn. Nghiên cứu của Warrick (2012) [64], tác giả tính tuổi thai theo kì kinh cuối và tính theo tuần, tuổi thai trung bình của nhóm CNTC là 5,6 tuần, CTTC là 6,9 tuần, so sánh với tác giả tuổi thai của chúng tôi cũng tương đương.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và siêu âm đường âm đạo

- Ra máu âm đạo bất thường so với ngày kinh dự kiến: kết quả bảng 3.6; Có 81,5% CTTC không có ra máu âm đạo, 24,7% CNTC không ra máu âm đạo, 75,3% CNTC có ra máu âm đạo, trong đó 43,8% ra máu âm đạo sau chậm kinh, 31,5% CNTC ra máu âm đạo trước kỳ kinh hoặc đúng kỳ kinh.

Sự khác biệt giữa hai nhóm về triệu chứng ra máu âm đạo so với ngày kinh dự kiến có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Từ kết quả bảng trên cho thấy ra máu âm đạo sau chậm kinh, nguy cơ CNTC tăng 9,8 lần; còn ra máu âm đạo trước chậm kinh hoặc đúng kỳ kinh thì nguy cơ CNTC tăng gấp 27,1 lần so với những trường hợp chỉ có chậm kinh không ra máu âm đạo, kết quả này tương tự như nghiên cứu của Vương Tiến Hòa, nguy cơ CNTC nếu ra máu trước hoặc đúng ngày kinh dự kiến là 10,45 lần. Nếu chỉ xét triệu chứng ra máu âm đạo bất thường thì nguy cơ CNTC tăng 13,4 lần, tức là những người khi khám có máu âm đạo nguy cơ bị CNTC cao gấp 13,4 lần so với người không có máu âm đạo. Kết quả này cao hơn của Vương Tiến Hòa (OR = 7,67). So sánh với kết của nghiên cứu của Vương Tiến Hòa (2002) [85], Phạm

Thị Thanh Hiền (2007) [86], tỉ lệ ra máu âm đạo bất thường, kể cả ra máu âm đạo trước kì kinh, đúng kì kinh hay sau chậm kinh là tương đương.

Bảng 4.1. So sánh tỉ lệ ra máu âm đạo bất thường giữa các tác giả

Tác giả	năm	n	Trước	Đúng ngày	Chậm kinh
Vương Tiến Hòa [85]	2002	100	6,0%	30,0%	62,0%
Phạm Thị Thanh Hiền [86]	2007	401	3,49%	30,68%	65,83%
Cozlea [100]	2019	80	13,7%	20,0%	66,2%
Qì Lu [101]	2019	2520	69,6%		
Đào Nguyên Hùng	2020	194	8,8%	22,7%	43,8%

Tỉ lệ ra máu âm đạo bất thường của các tác giả thay đổi tùy thuộc vào nhiều yếu tố như số lượng bệnh nhân nghiên cứu, cách chọn đối tượng nghiên cứu, định nghĩa về ra máu âm đạo như màu dịch hồng nhạt có được xem là ra máu âm đạo hay không? Có tác giả xem đó là ra máu âm đạo, có tác giả không ...chính vì thế nên tỉ lệ ra máu âm đạo hay không ra máu âm đạo trong CNTC của từng nghiên cứu có thay đổi, như Vương Tiến Hòa cho rằng chỉ cần thấm một ít dịch nâu ở băng vệ sinh là dấu hiệu cơ năng rất sớm của ra máu âm đạo, được xem là ra máu âm đạo, nên tỉ lệ ra máu âm đạo của tác giả cao hơn.

- Triệu chứng đau bụng vùng hạ vị: kết quả bảng 3.7, ở nhóm CNTC có tỉ lệ đau bụng vùng hạ vị cao hơn nhóm CTTC, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Đau bụng vùng hạ vị trong CNTC thường có tính chất âm ỉ, đau lệch sang một bên, khác với đau bụng do dọa sảy thai hay sảy thai (đau do co thắt tử cung, thường đau giữa vùng hạ vị), khi khối thai chưa vỡ, tính chất đau do khối thai làm tổ ở VTC, nguyên bào nuôi xâm lấn vào thành VTC phá vỡ các cấu trúc thành VTC làm căng giãn thanh mạc VTC gây đau, khi khối thai vỡ, cảm giác đau có dịu hơn nhưng khi lượng máu chảy vào ổ bụng đủ lớn, gây kích thích phúc mạc, tùy mức độ chảy máu mà vùng đau và mức

độ đau cũng thay đổi. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ đau bụng vùng hạ vị của chúng tôi (64,4%) tương đương với các tác giả khác.

Bảng 4.2. So sánh tỉ lệ đau bụng vùng hạ vị giữa các tác giả

Tác giả	Năm	n	Đau bụng (%)
Vương Tiến Hòa [85]	2002	100	65,0
Phạm Thị Thanh Hiền [86]	2007	401	75,06
Kopani [102]	2010	228	90,0
Chetty [103]	2011	109	62,0
Elmoniem [104]	2019	100	70,0
Qi Lu [101]	2019	2520	56,5
Đào Nguyên Hùng	2020	194	64,4

So sánh với các tác giả khác thì đau bụng vùng hạ vị thay đổi rất khác nhau, các tác giả tính chung cho tất cả các trường hợp CNTC vỡ thì tỉ lệ đau bụng cao, còn nếu chỉ tính những trường hợp theo dõi CNTC thì tỉ lệ đau bụng thấp hơn.

- Khám lâm sàng tử cung to: kết quả bảng 3.8, khám lâm sàng tử cung to trong nhóm CTTC (41,4%) chiếm tỉ lệ cao hơn nhóm CNTC (11,3%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Khi khám tử cung bình thường thì nguy cơ CNTC tăng lên 5,5 lần so với khám tử cung to hơn bình thường. Khi có thai tử cung thay đổi, thân tử cung trở nên to và mềm hơn do thai làm tổ trong buồng tử cung nên tử cung to hơn bình thường. Còn trong CNTC, thai không làm tổ trong buồng tử cung nên tử cung không to.

Tuy nhiên, khám tử cung to hay bình thường còn tùy thuộc vào nhiều yếu tố như chủ quan của người khám, các bệnh lý kết hợp như lạc nội mạc tử cung vào cơ tử cung, u xơ tử cung...cho nên khám tử cung to thay đổi tùy từng tác giả, ý nghĩa lâm sàng còn nhiều ý kiến khác nhau, nhưng nhìn chung đồng thống nhất với nhau khi khám lâm sàng nếu mật độ tử cung thay đổi, tử cung mềm hơn, di động hơn, cổ tử cung sẫm màu, kích thước tử cung bình thường thì có ý nghĩa chẩn đoán CNTC.

So sánh với các tác giả khác khám tử cung to ở nhóm CNTC của chúng tôi nhỏ hơn của Vương Tiến Hòa (28%) [85], cao hơn của Phạm Thị Thanh Hiền (5,24%). Dấu hiệu tử cung to đánh giá yếu tố nguy cơ, chúng tôi cùng quan điểm với Vương Tiến Hòa (OR = 0,58) dấu hiệu này không có ý nghĩa trong chẩn đoán CNTC. Đồng thời chúng tôi nhất trí với Phạm Thị Thanh Hiền (OR=80,4) khám tử cung bình có ý nghĩa trong chẩn đoán CNTC [86].

- Khám lâm sàng phần phụ: kết quả bảng 3.8, khám phần phụ đau trong nhóm CNTC (46,9%) cao hơn so với nhóm CTTC (4,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Thai làm tổ ở VTC, khối thai lớn dần nguyên bào nuôi xâm lấn sâu vào thành VTC và thanh mạc vòi tử cung gây đau và gây phản ứng viêm tại chỗ, kèm theo khối thai rỉ máu qua loa VTC khởi động phản ứng viêm tại chỗ làm cho phần phụ nề nên khi khám lâm sàng cảm giác có một đám nề không rõ ranh giới ở phần phụ và ấn đau.

Tỉ lệ khám có khối nề trong nhóm CNTC chiếm 36,6%, cao hơn nhóm CTTC (3,2%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Theo Vương Tiến Hòa, Phạm Thị Thanh Hiền, khi khám phần phụ có khối nề, ấn đau là một triệu chứng có giá trị trong chẩn đoán sớm CNTC [85], [86] và nguy cơ CNTC khi khám có đám nề phần phụ tăng 3,86 so với khám không có khối nề ở phần phụ. So sánh với các tác giả trên tỉ lệ khám có khối nề ở phần phụ của chúng tôi thấp hơn, tuy nhiên khi tính yếu tố nguy cơ CNTC khi khám ở phần phụ có khối nề thì nghiên cứu của chúng tôi cao hơn (OR = 18,9).

Nghiên cứu của Sivalingam và cộng sự [105], tỉ lệ khám đau tức hoặc căng tức ở phần phụ là 75%, nhưng sờ thấy khối nề ở phần phụ chỉ 50%.

Nghiên cứu của Anju và cộng sự [106] thì tỉ lệ đau và căng tức phần phụ là 42,3%, khám có khối nề phần phụ 71,1%. Khám phần phụ có khối nề ấn đau là triệu chứng thay đổi theo từng tác giả, có lẽ do nhận định chủ quan và kinh nghiệm lâm sàng.

- Tình trạng khám Douglas: kết quả bảng 3.8, khám Douglas đau chiếm 6,2% ở nhóm CNTC, ở nhóm CTTC khám Douglas không có đau, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4.3. So sánh kết quả khám lâm sàng giữa các tác giả

Tác giả	Năm	n	TC to (%)	Khối ở PP (%)	Douglas đau (%)
Vương Tiến Hòa [85]	2002	100	28,0	90,0	19,0
Phạm T.Thanh Hiền [86]	2007	401	5,24	90,02	19,2
Patel [107]	2019	60	15,0	50,0	15,0
Anju [106]	2019	83	15,6	71,1	14,4
Đào Nguyễn Hùng	2020	194	11,3	46,9	6,2

So với các tác giả khác, tỉ lệ khám phần phụ đau của chúng tôi thấp hơn. Khám túi cùng Douglas đau chứng tỏ phúc mạc thành túi bị kích thích, trong CNTC khi có dấu hiệu này chứng tỏ có chảy máu hoặc rỉ máu vào ổ bụng và là dấu hiệu quan trọng của chẩn đoán CNTC vỡ. Tuy nhiên dấu hiệu này cũng thay đổi tùy thuộc vào từng đối tượng và tùy thuộc vào từng nghiên cứu, những trường hợp có viêm phần phụ, viêm ruột thừa khám cùng đồ Douglas cũng đau và mỗi bệnh nhân có một ngưỡng đau nhất định do đó tỉ lệ sẽ thay đổi ở từng nghiên cứu.

- Hình ảnh siêu âm: kết quả bảng 3.9, siêu âm phần phụ có khối ở nhóm CNTC (96,4%) cao hơn nhóm CTTC (8,9%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), khi siêu âm ở phần phụ có khối thì nguy cơ CNTC tăng rất cao ($OR = 272,9$) so với siêu âm không có khối ở phần phụ.

Siêu âm có dịch ở Douglas ở nhóm CNTC (38,1%) cao hơn so với nhóm CTTC (3,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), nếu siêu âm có dịch tự do trong túi cùng Douglas, nguy cơ CNTC tăng gấp 15,5 lần so với không có dịch ở túi cùng Douglas ($OR = 15,5$). Hình ảnh siêu âm trong CNTC gồm hình ảnh trực tiếp là thấy khối thai ở ngoài buồng tử cung, hình ảnh gián tiếp là buồng tử cung rộng, có dịch ở túi cùng Douglas và ổ bụng. Trong

nghiên cứu của chúng tôi có tới 96,4% CNTC siêu có khối nề ở phần phụ, kết quả của chúng tôi cao hơn nhiều so với Vương Tiến Hòa (72%) [85], Phạm Thị Thanh Hiền (71,57%) [86], Fatmir Kopani (74,5%) [102]. Theo tác giả Aronu, trong CNTC dấu hiệu lâm sàng phù hợp với chẩn đoán chỉ 66,7%, còn siêu âm là 75% [108].

Biện minh cho kết quả này, nghiên cứu của chúng tôi thực hiện ở những năm 2017-2019 vì vậy các thế hệ máy siêu âm trong thời điểm này đã được cải tiến hơn nhiều, hiện đại hơn, hình ảnh rõ nét hơn, chất lượng xử lý hình ảnh tốt hơn nên các bác sỹ có thể phát hiện sớm hơn hình ảnh CNTC, hơn nữa siêu âm đường âm đạo trở nên phổ biến ở tất cả các bệnh viện, các khoa lâm sàng, hầu hết các bác sỹ sản phụ khoa đều thành thạo kỹ thuật siêu âm vì thế độ chính xác của siêu âm trong chẩn đoán CNTC tăng lên.

4.2. Bàn luận về nồng độ β -hCG, Activin-A, PAPP-A huyết thanh ở bệnh nhân chữa ngoài tử cung

Trong phần này chúng tôi bàn luận về nồng độ β -hCG, Activin-A, PAPP-A huyết thanh ở bệnh nhân CNTC, phân tích so sánh với CTTC.

4.2.1. Nồng độ β -hCG huyết thanh

Kết quả ở bảng 3.10 cho thấy, nồng độ trung bình của β -hCG ở nhóm CNTC (3161,5 mUI/ml) thấp hơn nhóm CTTC (39185,8 mUI/ml) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). So sánh với nghiên cứu của Sari và cộng sự (2013) [99] nồng độ β -hCG ở nhóm CTTC là 44334,0 mUI/ml (807-139703 mUI/ml), nhóm CNTC là 1448,0 mUI/ml (410-83156 mUI/ml) thì kết quả β -hCG ở nhóm CTTC của chúng tôi thấp hơn còn kết quả β -hCG ở nhóm CNTC của chúng tôi cao hơn. Với tác giả Qi Lu và cộng sự (2019) [101], nồng độ β -hCG CTTC (4328mUI/ml) và β -hCG CNTC (1052mUI/ml) đều thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của B. Refaat và cộng sự (2019) tiến hành trên 80 đối tượng, gồm 40 CNTC, 40 CTTC, nồng độ β -hCG huyết thanh trung bình của nhóm CNTC là 2300 mUI/ml, của nhóm CTTC là 4200 mUI/ml, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [84].

Kết quả bảng 3.11, nồng độ trung bình của β -hCG theo tuổi thai, trong nhóm CNTC nồng độ β -hCG ở nhóm tuổi thai từ 5-6 tuần cao hơn so với nồng độ β -hCG ở nhóm 4-5 tuần và 6-7 tuần, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), còn đối với nhóm CTTC nồng độ β -hCG tăng dần theo tuổi thai, cao nhất ở tuổi thai 6-7 tuần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Từ kết quả trên chúng tôi nhận thấy khi nồng độ β -hCG không tăng hoặc tăng không đạt mức tối ưu là một gợi ý của CNTC.

Nghiên cứu của Abd Elmoniem và cộng sự (2019), so sánh nồng độ trung bình của β -hCG huyết thanh, tác giả nhận thấy ở bệnh nhân CNTC vỡ (4778 mUI/ml) có nồng độ cao hơn so với nhóm CNTC chưa vỡ (1090,47mUI/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$ [104].

Bảng 4.4. Các nghiên cứu liên quan đến nồng độ trung bình của β -hCG

Tác giả	Năm	Nồng độ β -hCG (mUI/ml)				p
		CNTC	n	CTTC	n	
Vuong.T.Hòa [85]	2002	2807,5				
Warrick [64]	2012	6681,6	89	48678,1	100	<0,001
Zhao [109]	2012	1725,2	27	71632,2	34	<0,001
Sari [99]	2013	1448,0	28	44334,0	22	<0,001
Qi Lu [101]	2019	1052,0	2520	4328,0	1038	<0,001
Refaat [84]	2019	2300,0	40	4200,0	40	<0,001
Maini [98]	2019	1913,4	30	64101,9	30	<0,001
Đào Nguyễn Hùng	2020	3161,5	194	39185,8	157	<0,001

Nghiên cứu của Vương Tiến Hòa (2002) [85], nồng độ β -hCG huyết thanh ở CNTC là 2807,5 mUI/ml, không CNTC là 1639,7 mUI/ml. So tác giả Vương Tiến Hòa, nồng độ β -hCG ở nhóm CNTC của chúng tôi tương đương, nhưng ở nhóm CTTC nồng độ β -hCG của chúng tôi cao hơn, vì trong nghiên

cứu chúng tôi chỉ phân tích số liệu ở những bệnh nhân có thai trong tử cung được chẩn đoán xác định và theo dõi thai đang phát triển, chúng tôi không đưa vào phân tích những trường hợp có thai trong tử cung ngừng phát triển, dọa sảy thai hoặc sảy thai. Đối với hai tác giả trên, khi phân tích tác giả đã cộng gộp cả nhóm CTTC với sảy thai sớm hoặc thai tự tiêu gọi chung là nhóm không CNTC vì thế nồng độ β -hCG trung bình thấp hơn.

Từ bảng 4.4 chúng tôi nhận thấy, nồng độ trung bình của β -hCG ở bệnh nhân CNTC của chúng tôi nằm trong mức trung bình của các tác giả còn nồng độ β -hCG ở nhóm CTTC thì tương đương.

4.2.2. Nồng độ Activin-A huyết thanh

Kết quả bảng 3.10, nồng độ trung bình của Activin-A huyết thanh ở nhóm CNTC (2440,9 pg/ml) thấp hơn so với nhóm CTTC (11770,8 pg/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,04$). Hiện tại đã có nhiều nghiên cứu về nồng độ Activin-A huyết thanh trong CNTC và CTTC, phần lớn các nghiên cứu đều nhận thấy nồng độ Activin-A huyết thanh ở bệnh nhân CNTC thấp hơn so với CTTC và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (bảng 4.5).

Bảng 4.5. Các nghiên cứu liên quan đến nồng độ trung bình của Activin-A

Tác giả	Năm	Nồng độ Activin-A (pg/ml)				p
		CNTC	n	CTTC	n	
Florio [110]	2007	270	76	970	155	<0,001
Kirk [65]	2009	510	16	490	58	0,563
Florio [63]	2011	300	30	680	30	<0,001
Rousch [66]	2011	313,7	99	473,3	98	<0,01
Warrick [64]	2012	260	89	290	100	0,06
Roghaei [111]	2012	264	100	949	100	<0,05
Daponte [5]	2013	277	30	843	33	<0,001
Makwana [83]	2015	130	100	650	100	<0,001
Senapati [23]	2016	206,8	72	289,3	77	<0,001
Al-Maini [98]	2019	210,1	30	653,3	30	<0,001
Refaat [84]	2019	281	40	1100	40	<0,001
Đào Nguyễn Hùng	2020	2440,9	194	11770,8	157	0,04

Trong các nghiên cứu trên, hầu hết các nghiên cứu có kết quả nồng độ Activin-A ở nhóm CTTC cao hơn so với nhóm CNTC, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, riêng nghiên cứu của E.Kirk và cộng sự (2009) [65] có kết quả nồng độ Activin-A huyết thanh ở bệnh nhân CNTC cao hơn so với CTTC, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) và số lượng mẫu nhỏ (nhóm CNTC chỉ có 16 bệnh nhân, nhóm CCTC có 58 bệnh nhân), nên kết quả này theo chúng tôi chưa có tính thuyết phục, tác giả cần khảo sát với số lượng mẫu lớn hơn.

Nghiên cứu của Warrick và cộng sự (2012) [64] với kích thước mẫu lớn hơn, nồng độ Activin-A huyết thanh ở nhóm CTTC cao hơn so với nhóm CNTC, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), theo nhận định của chúng tôi, trong thiết kế nghiên cứu của tác giả đã thực hiện ở nhiều trung tâm (3 trung tâm) khác nhau, tổng số có 298 trường hợp đưa vào nghiên cứu, tại thời điểm lấy máu chỉ có 88 trường hợp chưa rõ vị trí của thai và tiếp tục theo dõi, còn 210 trường hợp đã xác định vị trí của thai (CNTC, CTTC và sảy thai sớm). kết quả theo dõi 88 trường hợp có thai chưa rõ vị trí có 11 trường hợp thai về buồng tử cung, 34 trường hợp sảy thai sớm, 43 trường hợp CNTC, tỉ lệ CNTC chiếm gần 50%, do đó chúng tôi thấy đây cũng là yếu tố ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu.

Kết quả ở bảng 3.12, nồng độ Activin-A huyết thanh theo tuổi thai chúng tôi chưa thấy sự khác biệt về nồng độ Activin-A giữa các nhóm tuổi thai không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Kết quả bảng 3.25, nồng độ Activin-A huyết thanh thay đổi theo kết quả siêu âm, khi siêu âm có âm vang phôi nồng độ Activin-A tăng cao hơn so với siêu âm chưa có âm vang phôi, đặc biệt siêu âm có hoạt động tim thai thì nồng độ Activin-A tăng rất cao do nồng độ Activin-A chênh nhau rất lớn (trong nhóm CNTC: giá trị từ 7,15 - 65049,5 pg/ml, nhóm CTTC từ 14,7 -

920797,8 pg/ml) vì thế giá trị trung bình của chúng tôi cao hơn giá trị trung bình của các tác giả khác, tuy nhiên khi chúng tôi tính giá trị trung vị thì kết quả của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu khác (giá trị trung vị của nồng độ Activin-A trong nhóm CNTC: 968,2 pg/ml, của nhóm CTTC: 1099,1 pg/ml) (bảng 3.10). So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với kết quả của các tác giả khác chúng tôi nhận thấy nồng độ Activin-A huyết thanh ở nhóm CTTC thay đổi khi có phôi và tim thai, tăng nhanh từ tuần thứ 5 đến tuần thứ 6 (bảng 3.12) [112], [113].

Nói chung trong các nghiên cứu chúng tôi nhận được có 10/11 nghiên cứu ghi nhận nồng độ Activin-A huyết thanh ở bệnh nhân CNTC thấp hơn so với CTTC, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Chỉ có 01 nghiên cứu có nồng độ Activin-A ở bệnh nhân CNTC cao hơn so với CTTC, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

4.2.3. Nồng độ PAPP-A huyết thanh

Kết quả bảng 3.10, nồng độ trung bình của PAPP-A ở nhóm CTTC (12,7 ng/ml) thấp hơn so với nhóm CNTC (18,2 ng/ml), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận nồng độ PAPP-A không có ý nghĩa trong chẩn đoán phân biệt giữa CNTC và CTTC (diện tích dưới đường cong ROC là 0,43 (95%CI_{AUC}: 0,37-0,5))

Kết quả bảng 3.13, nồng độ PAPP-A theo tuổi thai, chúng tôi nhận thấy PAPP-A bắt đầu tăng nhanh ở tuổi thai 5 tuần đến 6 tuần, tuy nhiên sự khác biệt của nồng độ PAPP-A huyết thanh ở các nhóm tuổi thai chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Kết quả bảng 3.26, thay đổi nồng độ của PAPP-A trong nhóm CTTC theo kết quả siêu âm, nồng độ trung bình của PAPP-A tăng dần theo kết quả siêu âm, nồng độ thấp khi siêu âm chưa có âm vang phôi, tăng cao hơn khi có âm vang phôi và tăng cao nhất khi có hoạt động tim thai, sự khác biệt có ý

nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nghiên cứu của Bischof và cộng sự (1984) [6], nồng độ PAPP-A trong nhóm CNTC (79 ng/ml) lớn hơn trong nhóm CTTC (75 ng/ml), bắt đầu từ 5 tuần nồng độ PAPP-A tăng nhanh ở nhóm CTTC và đạt đỉnh ở 8 tuần, nhóm CNTC tăng chậm.

Nghiên cứu của Senapati và cộng sự (2016) [23], nồng độ PAPP-A ở nhóm CTTC (20 ng/ml) cao hơn so với nhóm CNTC (18 ng/ml), nồng độ PAPP-A không có ý nghĩa trong chẩn đoán phân biệt CNTC với CTTC nhưng PAPP-A có vai trò trong theo dõi thai đang phát triển trong buồng tử cung.

Nghiên cứu của Makwana và cộng sự (2015) [83], nồng độ PAPP-A ở nhóm CNTC (0,49 $\mu\text{g/ml}$) thấp hơn so với CTTC (1,33 $\mu\text{g/ml}$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Với ngưỡng cut-off của PAPP-A là 0,53 $\mu\text{g/ml}$, chẩn đoán CNTC có độ nhạy 81%, độ đặc hiệu 54%. Nồng độ PAPP-A có ý nghĩa trong chẩn đoán phân biệt giữa CNTC và CTTC.

Nghiên cứu của Daponte và cộng sự (2005) [79], nồng độ PAPP-A ở nhóm CNTC bằng với CTTC (20 ng/ml), không có sự khác biệt, PAPP-A không có ý nghĩa trong chẩn đoán vị trí của thai. Nhìn chung các nghiên cứu về vai trò của PAPP-A trong chẩn đoán CNTC còn nhiều tranh cãi, chưa thống nhất, phần lớn các nghiên cứu cho kết quả nồng độ PAPP-A huyết thanh không có ý nghĩa trong chẩn đoán vị trí của thai nhưng có ý nghĩa trong việc theo dõi sự phát triển của thai, kết quả của chúng tôi nồng độ PAPP-A huyết thanh không có ý nghĩa trong chẩn đoán vị trí của thai nhưng có ý nghĩa theo dõi sự phát triển của thai trong tử cung.

4.3. Bàn luận giá trị chẩn đoán chửa ngoài tử cung của các dấu ấn sinh học

4.3.1. Giá trị chẩn đoán của β -hCG đơn lẻ

Giá trị β -hCG tại thời điểm bệnh nhân đến khám đã được nhiều tác giả nghiên cứu và ứng dụng trong chẩn đoán CNTC. Theo kết quả bảng 3.18 và 3.19 và biểu đồ 3.1, diện tích dưới đường cong ROC chẩn đoán CNTC của β -

hCG là 0,87 (95%CI_{AUC}: 0,82 - 0,91), chúng tôi tính giá trị ngưỡng cut-off của nồng độ β -hCG huyết thanh theo 2 cách khác nhau để chẩn đoán phân biệt CTTC với CNTC là 2197,0 và 4921,5 mUI/ml, với ngưỡng giá trị này nồng độ β -hCG dưới ngưỡng đều có ý nghĩa chẩn đoán CNTC với độ nhạy (82,5%; 91,7%) và độ đặc hiệu (82,2%; 71,3%), nguy cơ CNTC khi giá trị β -hCG dưới ngưỡng tăng (21,7; 27,7) lần so với β -hCG trên ngưỡng, nồng độ β -hCG huyết thanh lúc vào viện có ý nghĩa trong chẩn đoán phân biệt giữa CNTC và CTTC ($p < 0,001$).

Nghiên cứu của B. Kaplan và cộng sự (1996) [114], ngưỡng giá trị β -hCG chẩn đoán CNTC là 1000 mUI/ml, với nồng độ β -hCG bằng hoặc dưới ngưỡng, chẩn đoán CNTC với độ nhạy là 67%, độ đặc hiệu là 74%, giá trị tiên đoán dương 40% và giá trị tiên đoán âm là 89%. Ngưỡng giá trị β -hCG \leq 1000 mUI/ml có giá trị trong tiên lượng CNTC.

Nghiên cứu của G. Condous và cộng sự (2005), giá trị chẩn đoán CNTC của β -hCG theo các điểm cắt khác nhau, khi nồng độ β -hCG ở điểm cắt tăng thì độ nhạy chẩn đoán CNTC giảm nhưng độ đặc hiệu tăng (giá trị điểm cắt của β -hCG lần lượt là > 1000 mUI/ml, > 1500 mUI/ml, > 2000 mUI/ml; độ nhạy/độ đặc hiệu tương ứng chẩn đoán CNTC là 21,7/87,3; 15,2/93,4 và 10,9/95,2), tác giả đưa ra kết luận là khi nồng độ β -hCG càng cao thì nguy cơ CNTC càng thấp [115].

Nghiên cứu của Qi Lu và cộng sự (2019), tiến hành trên 3558 đối tượng, có 1038 CTTC và 2520 CNTC, giá trị ngưỡng phân biệt CNTC với CTTC là 1511mUI/ml, với ngưỡng này chẩn đoán CNTC có độ nhạy là 87,5%, độ đặc hiệu là 80% [101].

Nghiên cứu của Roya Faraji Darkhaneh và cộng sự (2015), tiến hành khảo sát giá trị của β -hCG ở các bệnh nhân được chẩn đoán CNTC, kết quả những trường hợp có nồng độ β -hCG > 1750 mUI/ml thì nguy cơ CNTC vỡ

tăng gấp 4,31 (95%CI: 2,2 - 8,4, $p < 0,001$) lần so với nồng độ β -hCG < 1750 mUI/ml, với ngưỡng này chẩn đoán CNTC với độ nhạy là 62%, độ đặc hiệu là 73,6% [116].

Nghiên cứu của Phạm Thị Thanh Hiền, ngưỡng cut-off của β -hCG huyết thanh là 1500mUI/ml, dưới ngưỡng này, chẩn đoán CNTC với độ nhạy 75,56%, độ đặc hiệu 20,4%, giá trị tiên đoán dương 88,6%, giá trị tiên đoán âm 9,26% [86].

So sánh với kết quả nghiên cứu của các tác giả trên thì giá trị trung bình và ngưỡng cut-off của chúng tôi cao hơn, giải thích cho sự khác biệt này là do cách chọn bệnh nhân vào làm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi khác với các nghiên cứu khác, chúng tôi đưa vào phân tích ở nhóm CNTC là các trường hợp chẩn đoán xác định CNTC được phẫu thuật có kết quả giải phẫu bệnh, những bệnh nhân CNTC điều trị nội khoa hoặc điều trị bằng phương pháp theo dõi không được đưa vào phân tích vì chưa có tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán CNTC.

4.3.2. Giá trị chẩn đoán của nồng độ β -hCG sau 48 giờ theo dõi

Có nhiều tác giả đã đề xuất để giảm tỉ lệ chẩn đoán nhầm CNTC và tránh những can thiệp không cần thiết quá sớm, nên theo dõi diễn biến lâm sàng, nồng độ β -hCG sau 48h và siêu âm đường âm đạo.

Dựa vào kết quả của bảng 3.20; 3.21 và biểu đồ 3.2 diện tích dưới đường cong ROC của tỉ lệ phần trăm tăng β -hCG sau 48 giờ theo dõi là 0,672 (95%CI_{AUC}: 0,588-0,787), tính được ngưỡng cut-off theo hai cách khác nhau là 50,74 và 52,7%, với ngưỡng này nếu sau 48 giờ theo dõi, nồng độ β -hCG tăng dưới ngưỡng (50,75% và 52,7%) chẩn đoán CNTC với độ nhạy (78,9% và 81,6%), độ đặc hiệu (68,1% và 66%), nguy cơ CNTC khi tỉ lệ phần trăm tăng của β -hCG dưới ngưỡng tăng (8,0 và 8,6) lần so với tỉ lệ phần trăm tăng trên ngưỡng, tỉ lệ phần trăm tăng của nồng độ β -hCG huyết thanh sau 48 giờ

theo dõi có ý nghĩa trong chẩn đoán phân biệt giữa CNTC và CTTC, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Một trong những nghiên cứu về theo dõi diễn biến nồng độ β -hCG để tiên lượng và chẩn đoán CTTC với CNTC khá phổ biến và toàn diện là của N. Kadar và cộng sự đã tiến hành theo dõi diễn biến nồng độ β -hCG liên tục, sau 24 giờ, sau 48 giờ, sau 36 giờ, sau 72 giờ và sau 96 giờ, nhóm nghiên cứu nhận thấy hiệu quả nhất trong theo dõi diễn biến của nồng độ β -hCG để chẩn đoán CNTC là sau 48 giờ, vì sau 48 giờ theo dõi nếu nồng độ β -hCG nếu tăng trên 66% thì chỉ có 15% trường hợp thai có diễn biến bất thường và trong số đó chỉ có 13% là CNTC số còn lại là sảy sớm/thai chết lưu. Không chọn theo dõi sau 24 giờ vì sau 1 ngày sự khác biệt giữa mức độ phân trăm tăng trung bình của nồng độ β -hCG trong nhóm CTTC và CNTC ít biến thiên (20%) và do đó có thể ít tin cậy hơn [33].

Nghiên cứu của C. Morse và cộng sự (2012), nếu tỷ lệ phân trăm tăng của nồng độ β -hCG sau 48 giờ theo dõi dưới 53% thì chẩn đoán CNTC có độ nhạy: 91,1%, độ đặc hiệu: 66,6%, giá trị tiên đoán dương: 37,1%, giá trị tiên đoán âm: 97,2% [24].

Nghiên cứu của Vương Tiến Hòa, nếu nồng độ β -hCG < 700 mUI/ml, siêu âm đường âm đạo không thấy túi thai trong tử cung, phần phụ không có khối thì phải định lượng lại β -hCG sau 48 giờ và siêu âm đường âm đạo; nếu nồng độ β -hCG < 700 mUI/ml, siêu âm đường âm đạo lại không thấy thai trong buồng tử cung, phần phụ có khối đặc hiệu, lâm sàng nghi ngờ CNTC thì chỉ định nội soi ổ bụng [85].

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả trước, đặc biệt là khi chúng tôi tính phân trăm tăng của β -hCG chúng tôi thấy với ngưỡng cut-off phân trăm tỉ lệ tăng của nồng độ β -hCG huyết thanh sau 48 giờ theo dõi là 50,74% và 52,7% có ý nghĩa trong chẩn đoán CNTC.

Bảng 4.6. Các nghiên cứu về β -hCG liên quan đến chữa ngoài tử cung

Tác giả	Năm	n	Ngưỡng β -hCG mUI/ml	% tăng	Se(%)	Sp(%)
Kaplan [114].	1996	72	< 1000	N/A	76,0	74,0
Dart [117]	1999	307	N/A	< 66%	74,0	50,0
Dumps [118]	2002	171	10400	N/A	93,3	99
Condous [115]	2005	300	> 1000	N/A	21,7	87,3
			> 1500	N/A	15,2	93,4
			> 2000	N/A	10,9	95,2
Bignardi [119]	2008	940	N/A	< 66%	85,0	36,0
Morse [24]	2011	179	N/A	< 53%	82,6	97,2
Zhao [109]	2012	89	< 44780	N/A	100	45,2
Qi Lu [101]	2019	2520	< 1511	N/A	87,5	80,7
Ruiz [120]	2019	206	< 15424,21	N/A	90,5	94,3
Refaat [84]	2019	80	< 2949,4	N/A	67,5	51,2
Đào Nguyên Hùng	2020	194	< 2197,0		82,5	82,2
			< 4921,5		91,7	71,3
				< 50,74	78,9	68,1
				< 52,7%	81,6	66,0

N/A: không phân tích dữ liệu

Tùy theo cách chọn ngưỡng cut-off của từng tác giả mà giá trị của ngưỡng cut-off thay đổi, ở trong nghiên cứu này chúng tôi tính ngưỡng cut-off theo cả hai cách của xử lý số liệu thống kê.

Từ kết quả bảng 4.6 chúng tôi nhận thấy giá trị ngưỡng cut-off của β -hCG huyết thanh lúc vào viện và tỉ lệ phần trăm tăng của β -hCG sau 48 giờ theo dõi khi tính cùng cách tính thì ngưỡng cut-off tương tự, nhưng khi cách tính khác nhau thì ngưỡng cut-off cũng khác. Kết quả của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Refaat (2019) [84], Zhao [109] thấp hơn của Ruiz [120], Dumps (2002) [118].

4.3.3. Giá trị của Activin-A trong chẩn đoán chữa ngoài tử cung

Activin-A là một glycoprotein thuộc họ TGF, do nguyên bào nuôi sản xuất, có vai trò thúc đẩy sự xâm lấn và phát triển của nguyên bào nuôi vì thế một nồng độ Activin-A bất thường có thể là nguyên nhân của sự làm tổ bất thường hoặc đánh giá khả năng phát triển của thai. Nồng độ Activin-A huyết thanh tăng trong suốt thai kỳ. Nồng độ Activin-A giảm khi nguyên bào nuôi không phát triển [121]. Do đó, Activin-A đã được nghiên cứu như một dấu ấn sinh học tiềm năng để chẩn đoán và phân biệt giữa CTTC bình thường, sảy thai và CNTC [61]. Tuy nhiên, kết quả được báo cáo về giá trị chẩn đoán của Activin-A vẫn còn gây tranh cãi, để góp phần đánh giá vai trò của Activin-A trong chẩn đoán CNTC và CTTC, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này. Kết quả ở bảng 3.23 và 3.24 và biểu đồ 3.3, với diện tích dưới đường cong ROC là 0,56 (95%CI_{AUC}:0,51 - 0,62), tính giá trị ngưỡng cut-off của nồng độ Activin-A trong chẩn đoán phân biệt giữa CTTC và CNTC lần lượt là 920,2 pg/ml và 3233,7 pg/ml. Tại các ngưỡng cut-off này, chẩn đoán CNTC có độ nhạy (56,1% và 87,1%), độ đặc hiệu (47,8% và 27,3%), nguy cơ CNTC tăng (1,2 và 2,6 lần) so với giá trị Activin-A trên ngưỡng cut off. Với ngưỡng cut-off của nồng độ Activin-A huyết thanh 920,2 pg/ml, không có sự khác về nguy cơ CNTC so với CTTC ($p > 0,05$).

Nghiên cứu của Florio và cộng sự (2007), tiến hành trên 536 bệnh nhân có thai chưa rõ vị trí, kết quả theo dõi có 76 CNTC, 305 CTTC, giá trị ngưỡng cut off chẩn đoán phân biệt giữa CTTC và CNTC là 370 pg/ml, độ nhạy là 100%, độ đặc hiệu là 99,6%, diện tích dưới đường cong là 100% ($p < 0,001$), tác giả đưa ra kết luận định lượng nồng độ Activin-A huyết thanh < 370 ng/ml có 97,43% CNTC, nồng độ Activin-A huyết thanh là dấu ấn sinh học ý nghĩa trong chẩn đoán CNTC [110].

Nghiên cứu của Kirk và cộng sự (2009) trên 141 đối tượng có thai không rõ vị trí, kết quả theo dõi có 58 CTTC, 16 CNTC, 67 sảy thai sớm, ngưỡng cut off của Activin-A chẩn đoán CNTC với CTTC tác giả lấy kết quả nghiên cứu của Florio là 370pg/ml, diện tích dưới đường cong ROC là 0,51; độ nhạy 93%, độ đặc hiệu 13%; tác giả kết luận Activin-A tại thời điểm vào viện và sau 48 giờ theo dõi không có ý nghĩa trong tiên lượng vị trí của thai ở các đối tượng có thai không rõ vị trí [65].

Nghiên cứu của Florio và cộng sự (2011) đã khẳng định kết quả nghiên cứu trước của mình đồng thời bảo vệ quan điểm của mình về vai trò của Activin-A trong chẩn đoán CNTC, Florio thiết kế nghiên cứu gồm 30 đối tượng có thai trong tử cung được xác định bằng siêu âm đường âm đạo và 30 đối tượng CNTC được xác định bằng phẫu thuật có kết quả giải phẫu bệnh, ngưỡng cut-off của nồng độ Activin-A trong chẩn đoán CNTC là 430 pg/ml, diện tích dưới đường cong ROC là 0,99, độ nhạy 96,7%, độ đặc hiệu 100%. Tác giả kết luận, sự bài tiết Activin-A huyết thanh trong CNTC giảm và việc đo nồng độ huyết thanh của nó có thể có lợi thế lâm sàng tiềm năng để báo hiệu sự hiện diện của CNTC [63].

Nghiên cứu của Deponete và cộng sự (2013) thực hiện trên 30 đối tượng CNTC vỡ, 33 đối tượng CTTC có tuổi thai từ 6-8 tuần, nồng độ Activin-A trung bình của CNTC là 277 pg/ml, CTTC là 843 pg/ml, giá trị ngưỡng cut-off chẩn đoán phân biệt CNTC với CTTC là 504 pg/ml, diện tích dưới đường cong ROC là 0,979, độ nhạy 87,9%, độ đặc hiệu 100%, tác giả kết luận Activin-A là dấu ấn sinh học tiềm năng trong chẩn đoán CNTC [5].

Nghiên cứu của Maini (2019) tại Bệnh viện chuyên khoa sản ở thủ đô Baghdad, Iraq, tiến hành nghiên cứu trên 30 đối tượng CNTC và 30 đối tượng CTTC, nồng độ Activin-A trung bình của nhóm CTTC là 653,3 pg/ml, của CNTC là 210,1 pg/ml, giá trị ngưỡng cut-off chẩn đoán phân biệt CNTC với

CTTC của Activin-A là 298 pg/ml, diện tích dưới đường cong ROC là 0,999; độ nhạy 99%, độ đặc hiệu 99%. Tác giả kết luận nồng độ Activin-A huyết thanh tại thời điểm vào viện có thể được sử dụng với độ chính xác cao như một dấu ấn sinh học mạnh trong chẩn đoán CNTC [98].

Nghiên cứu của Refaat (2019) đến từ Nam Á, Arabia Saudi, nghiên cứu được tiến hành trên 120 đối tượng, gồm 40 CNTC, 40 CTTC và 40 sảy thai sớm. Chọn đối tượng CNTC là những bệnh nhân được chẩn đoán sau phẫu thuật nội soi. Nồng độ Activin-A trung bình của nhóm CTTC là 1100 pg/ml, CNTC là 281 pg/ml, giá trị ngưỡng cut-off chẩn đoán phân biệt CNTC với CTTC của Activin-A là 417,2 pg/ml, diện tích dưới đường cong ROC là 0,946; độ nhạy 92,5%, độ đặc hiệu 87,5%, giá trị tiên đoán dương 78,2%, giá trị tiên đoán âm 95,9% [84], tác giả kết luận Activin-A huyết thanh là dấu ấn sinh học mạnh trong chẩn đoán phân biệt CNTC và CTTC.

Bảng 4.7. Các nghiên cứu giá trị của nồng độ Activin-A huyết thanh trong chẩn đoán chữa ngoài tử cung

Tác giả	Năm	n	Cut off	AUC	Se (%)	Sp (%)
Florio [62]	2007	536	370	100%	100	99,6
Kirk [65]	2009	141	370	51,0%	93,0	13,0
Florio [63]	2011	60	430	99,0%	96,7	100
Roghaei [122]	2012	200	504	98,1%	97,0	93,5
Daponte [5]	2013	63	504	97,9%	87,9	100
Makwana [83]	2015	200	370	100%	100	99,0
Al-Maini [98]	2019	60	298	99,9%	99,0	99,0
Refaat [84]	2019	80	417,2	94,6%	92,5	87,5
Đào Nguyên Hùng	2020	351	920,2	0,56	51,6	47,8
			3233,7		87,1	27,3

So sánh với các nghiên cứu trên, nghiên cứu của chúng tôi có giá trị ngưỡng cut-off nồng độ Activin-A huyết thanh cao hơn, có thể do việc lựa

chọn mẫu của chúng tôi, chúng tôi chọn nhóm CNTC gồm các bệnh nhân CNTC được điều trị phẫu thuật có kết quả giải phẫu bệnh, do đó nồng độ β -hCG và Activin-A cao và giá trị ngưỡng cut-off cũng cao hơn. Trong các nghiên cứu trên, chúng tôi nhận thấy các nghiên cứu như Florio (2011), Roghaei (2012), Refaat (2019) chọn nhóm CNTC là các bệnh nhân CNTC vỡ điều trị bằng phẫu thuật nên giá trị ngưỡng cut-off cao hơn các tác giả khác.

4.3.4. Giá trị của PAPP-A trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung

Từ kết quả biểu đồ 3.4, diện tích dưới đường cong ROC trong chẩn đoán phân biệt CTTC với CNTC của PAPP-A là 0,43; nồng độ PAPP-A huyết thanh trong nghiên cứu của chúng tôi không có ý nghĩa trong chẩn đoán phân biệt CTTC với CNTC, điều đó có nghĩa là PAPP-A là dấu ấn sinh học không có ý nghĩa trong xác định vị trí của thai.

Kết quả ở bảng 3.13, nồng độ PAPP-A theo tuổi thai cho thấy nồng độ PAPP-A huyết thanh tăng nhanh ở tuổi thai từ 5-6 tuần, tuy nhiên sự khác biệt giữa các nhóm tuổi thai không có ý nghĩa thống kê. Kết quả bảng 3.26; nồng độ PAPP-A huyết thanh ở nhóm CTTC theo kết quả siêu âm, khi siêu âm có âm vang phôi nồng độ PAPP-A tăng hơn so với khi chưa có âm vang phôi, khi có hoạt động tim thai nồng độ PAPP-A tăng nhanh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Chúng tôi nhận định nồng độ PAPP-A huyết thanh có ý nghĩa trong việc theo dõi sự phát triển của thai.

Nghiên cứu khởi đầu về vai trò của PAPP-A trong chẩn đoán phân biệt CNTC với CTTC là nghiên cứu của Bischof (1983) ở Thụy Sĩ, tác giả xét nghiệm nồng độ PAPP-A huyết thanh ở 3 nhóm đối tượng (CNTC, CTTC và không có thai), nồng độ PAPP-A ở nhóm CNTC thấp hơn so với nhóm CTTC và nhóm không có thai, từ đó nhiều tác giả khác đã tiến hành nghiên cứu vai trò của PAPP-A trong chẩn đoán vị trí của thai [123].

Nghiên cứu của Dumps và cộng sự (2001), khảo sát giá trị của PAPP-A trong chẩn đoán thai kỳ đầu thất bại (gồm CNTC và sảy thai sớm), với ngưỡng cut-off dưới 14,3 mUI/l, có độ nhạy là 64,5%, độ đặc hiệu 99% chẩn đoán thai kỳ đầu thất bại so với CTTC bình thường. Tác giả đưa ra kết luận nồng độ PAPP-A giảm trong thai kỳ đầu thất bại, nhưng β -hCG và progesteron vẫn là lựa chọn hàng đầu trong chẩn đoán và theo dõi thai kỳ đầu thất bại [118]. Các nghiên cứu khác như của Mueller (2004) [124], Daponte (2005) [79], Ugurlu (2009) [125], có chung kết luận PAPP-A là dấu ấn sinh học có vai trò trong theo dõi sự phát triển của thai, không có ý nghĩa trong chẩn đoán phân biệt giữa CNTC và CTTC.

Nghiên cứu của Rausch và cộng sự (2011) [66] đã nghiên cứu giá trị kết hợp 6 dấu ấn sinh học trong đó có PAPP-A, chẩn đoán phân biệt CNTC và CTTC, với ngưỡng cut-off nồng độ PAPP-A dưới 0,53 ng/ml, chẩn đoán CNTC có độ nhạy 81%, độ đặc hiệu 54%. Năm 2015, Makwana nghiên cứu 200 đối tượng gồm 100 CNTC và 100 CTTC, đánh giá vai trò của PAPP-A trong chẩn đoán CNTC với CTTC, ngưỡng cut-off của nồng độ PAPP-A dưới 0,53 μ g/ml, độ nhạy là 81%, độ đặc hiệu là 54% [83], PAPP-A là dấu ấn sinh học trung bình trong chẩn đoán CNTC.

Nghiên cứu của Senapati (2016) [23], nồng độ PAPP-A không có ý nghĩa trong phân biệt CNTC và CTTC, nồng độ PAPP-A huyết thanh có vai trò theo dõi sự phát triển của thai với độ chính xác là 89% và với thai kỳ đầu thất bại (CNTC và sảy thai sớm) với độ chính xác là 99%. Từ kết quả phân tích, so sánh với các tác giả khác nhau, kết quả nghiên cứu của chúng tôi về nồng độ PAPP-A ở bệnh nhân CNTC và CTTC có kết luận: PAPP-A không có ý nghĩa trong chẩn đoán phân biệt CNTC với CTTC nhưng PAPP-A có ý nghĩa trong theo dõi sự phát triển của thai, nồng độ PAPP-A tăng khi thai

đang phát triển bình thường trong tử cung, nồng độ PAPP-A giảm theo dõi thai kỳ đầu thất bại.

4.3.5. Giá trị kết hợp của các dấu ấn sinh học trong chữa ngoài tử cung

Kết quả bảng 3.27 cho thấy khi kết hợp dấu ấn sinh học β -hCG và Activin-A dưới ngưỡng cut-off, chẩn đoán CNTC có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm lần lượt là 79,4%, 82,8%, 85,1%, 76,5%. Độ chính xác 80,9%. Kết hợp nồng độ trung bình của β -hCG và Activin-A dưới ngưỡng cut-off, nguy cơ CNTC tăng gấp 18,5 lần.

Trong y văn đã có nhiều nghiên cứu về việc kết hợp các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán CNTC. Một trong những ý tưởng đầu tiên trong việc kết hợp nhiều dấu ấn sinh học để chẩn đoán CNTC là của Witt và cộng sự (1990) [126], tác giả đã phân tích 6 dấu ấn sinh học (progesteron, β -hCG, Relaxin, Estradiol, CA-125, Schwangerschaft protein) của ba nhóm đối tượng (CTTC không triệu chứng, CTTC dọa sảy và CNTC) và đưa ra kết luận progesteron là yếu tố dự báo đáng tin cậy nhất và có hiệu quả nhất trong các trường hợp CTTC dọa sảy thai. Phân tích hồi quy logistic từng bước của sáu dấu ấn đã cung cấp một phương trình tiện ích lâm sàng có thể có trong việc phân biệt CTTC dọa sảy với CNTC các trường hợp theo dõi CNTC dựa trên nồng độ CA-125 và estradiol (E2), tác giả đưa ra độ nhạy và độ đặc hiệu.

Nghiên cứu của Mueller và cộng sự (2004), đã nghiên cứu kết hợp 3 dấu ấn sinh học (VEGF, PAPP-A, progesteron) trong công thức $VEGF/(PAPP-A \times Progesteron)$, chẩn đoán phân biệt CNTC với CTTC có diện tích dưới đường cong ROC 0,95, độ nhạy 97,7%, độ đặc hiệu 92,4%. Tác giả chưa tính giá trị chẩn đoán phân biệt CNTC với những trường hợp sảy thai sớm/thai tự tiêu [124].

Nghiên cứu của Rausch (2011), tác giả nghiên cứu 12 dấu ấn sinh học (inhibin A; progesteron; Activin A; VEGF; SP1; PAPP-A; glycodelin; HPL;

CK; TNF- α ; IL-6; IL-8) để chẩn đoán CNTC, chỉ có 6 dấu ấn sinh học sự khác biệt về nồng độ giữa hai nhóm CNTC và CTTC tử cung có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), tác giả đã tổ hợp 3 và 4 dấu ấn sinh học để chẩn đoán CNTC. Khi nồng độ β -hCG dưới 1500mUI/ml, nồng độ 3 dấu ấn sinh học (Progesteron, Inhibin-A, VEGF) dưới ngưỡng cut-off hoặc 4 dấu ấn sinh học dưới ngưỡng cut-off (Progesteron, Activin-A, Inhibin-A, VEGF) đều cho kết quả độ nhạy và độ đặc hiệu 100%. Nếu không phân biệt nồng độ β -hCG, kết hợp 3 dấu ấn sinh học dưới ngưỡng có độ nhạy là 98% (95%CI_{OR}: 94-100%), độ đặc hiệu là 95% (95%CI_{OR}: 87-100%), tác giả nhận thấy nếu kết hợp 4 dấu ấn (Progesteron, Activin-A, Inhibin-A, VEGF) thì độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn (độ nhạy là 98% (95%CI_{OR}: 93-100%); độ đặc hiệu là 99% (95%CI_{OR}: 96-100%) [66].

Thiết kế nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự các tác giả ở trên, khi thiết kế nghiên cứu chúng tôi muốn kết hợp 3 dấu ấn sinh học (β -hCG, Activin-A và PAPP-A) vào phân tích cộng gộp trong chẩn đoán CNTC nhưng khi có kết quả xét nghiệm chúng tôi đưa vào phân tích thấy dấu ấn sinh học PAPP-A không có ý nghĩa trong chẩn đoán vị trí của thai do đó chúng tôi chỉ kết hợp hai dấu ấn sinh học là β -hCG và Activin-A trong phân tích giá trị chẩn đoán CNTC với CTTC. So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu trong chẩn đoán CNTC của chúng tôi thấp hơn Rausch. Theo nhận định của chúng tôi nghiên cứu của Rausch còn nhiều hạn chế như thời gian thu thập mẫu kéo dài (từ năm 2000-2009), thực hiện ở nhiều trung tâm (3 trung tâm) nên khó khống chế nhiễu, một lý do nữa là khi kết hợp 4 dấu ấn sinh học tác giả chỉ phân tích được trên 42% số mẫu mà không thực hiện được 100% mẫu thu thập [66].

Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi với Rausch có nhiều điểm tương đồng như: quy trình chọn mẫu tương đương, không tính cộng gộp các trường

hợp sẩy thai sớm/thai tự tiêu, các bệnh nhân CNTC và CTTC đều được chẩn đoán xác định.

Nghiên cứu của Warrick và cộng sự (2012), tiến hành nghiên cứu trên 289 đối tượng theo dõi CNTC, khảo sát giá trị của dấu ấn sinh học Activin-A, Progesteron và β -hCG trong chẩn đoán CNTC. Khi phân tích giá trị của từng dấu ấn riêng biệt, với ngưỡng cut off nồng độ Progesteron dưới 10 ng/ml, chẩn đoán CNTC có độ nhạy là 62,9%, độ đặc hiệu là 60,5%; ngưỡng cut off của nồng độ β -hCG dưới 6699 mUI/ml, chẩn đoán CNTC có độ nhạy là 74,2%, độ đặc hiệu là 63%, ngưỡng cut off của Activin-A dưới 260 pg/ml, độ nhạy là 59,6%, độ đặc hiệu là 61%. Khi tác giả phân tích cộng gộp 3 dấu ấn sinh học trên, đánh giá vai trò trong chẩn đoán CNTC, độ nhạy là 70%, độ đặc hiệu là 69%, diện tích dưới đường cong là 75,2%. Tác giả đưa ra kết luận khi phân tích cộng gộp nhiều dấu ấn sinh học không có hiệu quả hơn một dấu ấn β -hCG [64].

So sánh với Warrick, chúng tôi kết hợp 2 dấu ấn sinh học là Activin-A và β -hCG thì độ nhạy (79,4%) và độ đặc hiệu (82,8%) cao hơn, lý giải cho sự khác biệt này vì Warrick phân tích giá trị các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán CNTC so với thai kỳ đầu trong tử cung thất bại (gồm cả CTTC bình thường và sẩy thai sớm), còn chúng tôi chỉ phân tích CNTC so với CTTC bình thường. Tuy vậy, kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với kết luận của Warrick, đó là phân tích cộng gộp các dấu ấn sinh học không hữu ích hơn giá trị của β -hCG đơn lẻ (β -hCG dưới ngưỡng chẩn đoán CNTC có: độ nhạy 91,7%; độ đặc hiệu: 71,3%).

Nghiên cứu của Zhao (2012), đã kết hợp các dấu ấn sinh học β -hCG, Progesteron, and miR-323-3p huyết thanh trong chẩn đoán CNTC. Nghiên cứu trên 89 đối tượng theo dõi CNTC, kết quả chẩn đoán xác định khi ra viện dựa vào kết quả giải phẫu bệnh lý, theo dõi β -hCG liên tiếp và diễn biến lâm

sàng. Trong số đó có 34 trường hợp CTTC, 28 sẩy thai sớm, 27 CNTC. Khi khảo sát giá trị từng dấu ấn riêng lẻ, với ngưỡng cut-off của nồng độ β -hCG ≤ 44780 mUI/ml chẩn đoán CNTC với độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 45,2%; với ngưỡng cut-off của nồng độ Progesteron < 23 ng/ml, chẩn đoán CNTC với độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 50%. Khi kết hợp β -hCG với progesteron chẩn đoán CNTC với độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 50%, còn nếu kết hợp cả 3 dấu ấn sinh học (β -hCG, progesteron, miR-323-3p) chẩn đoán CNTC với độ nhạy 96,3%, độ đặc hiệu 72,6%. Tác giả kết luận việc kết hợp các dấu ấn sinh học trên rất có ý nghĩa trong chẩn đoán CNTC [109].

Trong một nghiên cứu khác, nghiên cứu của Senapati (2016), nghiên cứu trên 230 đối tượng trong đó có 72 CNTC, 77 CTTC và 81 sẩy thai sớm, kết hợp các dấu ấn sinh học khác nhau trong chẩn đoán CNTC. Tác giả phân tích 10 dấu ấn sinh học gồm: ADAM-12, Inhibin-A, Progesteron (P4), Activin-A, Vascular endothelial growth factor (VEGF), Pregnancy-specific beta-1 glycoprotein (SP-1), Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), Glycodelin, Placental-like growth factor (PLGF) và β -hCG. Khi phân tích đơn lẻ vai trò từng dấu ấn sinh học trong chẩn đoán vị trí của thai và chẩn đoán sự phát triển của thai, tác giả đưa ra kết luận Activin-A là dấu ấn sinh học có giá trị nhất trong chẩn đoán vị trí của thai, Progesteron là dấu ấn quan trọng nhất trong tiên lượng thai phát triển. Khi kết hợp Activin-A và Glycodelin trong chẩn đoán CNTC với không CNTC, độ nhạy là 100%, độ đặc hiệu là 33%; còn khi kết hợp Activin-A và ADAM12, chẩn đoán CNTC có độ nhạy là 21%, độ đặc hiệu là 100%. Nếu kết hợp Activin-A, Glycodelin, ADAM12 thì độ nhạy là 100%, độ đặc hiệu là 100% [23].

So sánh với kết quả của Senapati, chúng tôi có chung nhận định Activin-A là dấu ấn sinh học quan trọng trong chẩn đoán vị trí thai.

**Bảng 4.8. Các nghiên cứu kết hợp các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán
chửa ngoài tử cung**

Tác giả	Năm	Dấu ấn sinh học	Se (%)	Sp (%)
Witt [126]	1990	Estradiol, CA125 Progesteron	N/A	N/A
Mueller [124]	2004	VEGF, PAPP-A, Progesteron	97,7	92,4
Phạm T. T. Hiền [86]	2007	Progesteron, β -hCG	98,75	91,83
Rausch [66]	2011	Progesteron, Activin-A, Inhibin-A, VEGF	98,0	100
Warrick [64]	2012	Activin-A, β -hCG Progesteron	70,0	69,0
Zhao [109]	2012	β -hCG, miR-323-3p Progesteron,	96,3	72,6
Senapati [23]	2016	Activin-A, Glycodein	100	33,0
Ruiz [120]	2019	β -hCG, miR-324	99,8	94,5
Đào Nguyễn Hùng	2020	Activin-A, β -hCG	79,4	82,8

N/A: không phân tích dữ liệu

Nghiên cứu của Phạm Thị Thanh Hiền (2007), kết hợp β -hCG dưới 1500UI/l và Progesteron dưới 15 ng/ml, chẩn đoán CNTC có độ nhạy 98,75%, độ đặc hiệu 91,83%. Tác giả cho rằng khi khám lâm sàng, siêu âm đường âm đạo và theo dõi β -hCG chưa khẳng định được CNTC thì nên làm thêm xét nghiệm Progesteron huyết thanh để tránh bỏ sót những trường hợp không CNTC hoặc bỏ sót CNTC [86].

Từ kết quả nghiên cứu của các tác giả ở trên kết hợp, chúng tôi nhận thấy vấn đề quan trọng nhất đối với thai kỳ đầu là chẩn đoán vị trí của thai (trong tử cung hay ngoài tử cung) và tiên lượng sự phát triển của thai (thai đang phát triển hay thai ngừng phát triển), để tăng độ chính xác của chẩn đoán ngoài lâm sàng và siêu âm cần kết hợp với các xét nghiệm dấu ấn sinh học.

Hiện tại, ngoài dấu ấn sinh học β -hCG đã được nghiên cứu rộng rãi và đang được áp dụng trên lâm sàng, chúng ta cần nghiên cứu thêm các dấu ấn sinh học khác, Activin-A là dấu ấn sinh học khả dụng trong chẩn đoán vị trí

của thai, tuy nhiên để đưa Activin-A vào ứng dụng lâm sàng cần có thêm các nghiên cứu ở đa trung tâm và với số lượng bệnh nhân lớn hơn.

4.3.6. Giá trị kết hợp của các dấu ấn sinh học với triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán chửa ngoài tử cung

Kết quả ở các bảng từ 3.28 đến bảng 3.33, đánh giá yếu tố nguy cơ CNTC khi kết hợp xét nghiệm nồng độ Activin-A, β -hCG huyết thanh dưới ngưỡng cut-off với các triệu chứng lâm sàng của CNTC (chậm kinh, đau bụng hạ vị, ra máu âm đạo bất thường) và siêu âm đường âm đạo có khối cạnh tử cung. Việc tổ hợp các triệu chứng lâm sàng của CNTC với các dấu ấn sinh học và siêu âm giúp tiên lượng nguy cơ bị CNTC. Nguy cơ cao thì tỷ lệ chẩn đoán chính xác cao.

Nồng độ β -hCG dưới ngưỡng (β -hCG < 4921,5 mUI/ml) và Activin-A dưới ngưỡng (Activin-A < 3233,7 pg/ml) với các triệu chứng lâm sàng (chậm kinh, đau bụng dưới, ra máu âm đạo bất thường) thì nguy cơ CNTC thay đổi tùy thuộc vào hình thức tổ hợp.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi kết hợp các dấu ấn sinh học Activin-A, β -hCG với các triệu chứng lâm sàng (chậm kinh, đau bụng dưới, ra máu âm đạo bất thường). Kết hợp các dấu ấn sinh học với siêu âm có khối cạnh tử cung và kết hợp các dấu ấn sinh học với triệu chứng lâm sàng như trên + siêu âm có khối cạnh tử cung.

Khi kết hợp xét nghiệm các dấu ấn sinh học dưới ngưỡng cut-off với các triệu chứng lâm sàng, chúng tôi sử dụng các tổ hợp:

Tổ hợp của 1 dấu ấn sinh học + có 2/3 triệu chứng lâm sàng.

Tổ hợp của 1 dấu ấn sinh học + có đủ 3 triệu chứng lâm sàng.

Tổ hợp của 2 dấu ấn sinh học + có 2/3 triệu chứng lâm sàng.

Tổ hợp của 2 dấu ấn sinh học + có đủ 3 triệu chứng lâm sàng.

Bảng 4.9. Bảng tỉ suất chênh của tổ hợp các dấu ấn sinh học với lâm sàng và siêu âm có khối cạnh tử cung

Triệu chứng	OR	95%CI _{OR}	p
β -hCG < ngưỡng + đủ 3 triệu chứng	9,2	3,8 - 22,1	< 0,001
β -hCG < ngưỡng + 2/3 triệu chứng	5,7	3,2 - 10,1	< 0,001
Activin-A < ngưỡng + đủ 3 triệu chứng	6,5	2,96 -14,1	< 0,001
Activin-A < ngưỡng +2/3 triệu chứng	3,1	1,8 - 5,2	< 0,001
β -hCG, Activin-A < ngưỡng	18,5	10,4 - 33,1	< 0,001
β -hCG, Activin-A < ngưỡng + đủ 3 triệu chứng	23,4	5,6 - 98,2	< 0,001
β -hCG, Activin-A < ngưỡng + 2/3 triệu chứng	7,0	3,5 - 13,8	< 0,001
β -hCG, Activin-A < ngưỡng + siêu âm có khối cạnh tử cung	169,9	51,7 - 558,8	< 0,001
β -hCG, Activin-A < ngưỡng + đủ 3 triệu chứng + siêu âm có khối cạnh tử cung	43,1	5,9 - 317,1	< 0,001

Từ kết quả ở bảng 4.9 chúng tôi nhận thấy việc kết hợp 2 dấu ấn sinh học dưới ngưỡng cut-off với có đủ 3 triệu chứng lâm sàng tăng nguy cơ CNTC (23,4 lần) so với xét nghiệm 1 hoặc 2 dấu ấn sinh học dưới ngưỡng cut-off và triệu chứng lâm sàng.

Khi kết hợp các dấu ấn sinh học với siêu âm có khối cạnh tử cung: chúng tôi nhận thấy việc tổ hợp của 2 dấu ấn sinh học với siêu âm rất có ý nghĩa cho các nhà lâm sàng trong tiên lượng CNTC (tăng nguy cơ lên 169,9 lần, 95%CI_{OR}: 5,9 - 317,1).

Nghiên cứu của Vương Tiến Hòa (2002) [85], với ngưỡng cut-off của nồng độ β -hCG huyết thanh dưới 700 mUI/ml, siêu âm đường âm đạo có khối cạnh tử cung thì nguy cơ CNTC tăng lên 9,71 (95%CI_{OR}:1,16-98,83) lần so với các trường hợp khác.

Nghiên cứu của Phạm Thị Thanh Hiền (2007) [86], khi xét nghiệm nồng độ β -hCG < 1500 mUI/ml, lâm sàng đủ 3 triệu chứng, siêu âm có khối

chánh tử cung hoặc có dịch ở cùng đồ Douglas, nguy cơ CNTC tăng gấp 56,2 lần so với các trường hợp tương tự nhưng có nồng độ β -hCG ≥ 1500 mUI/ml. Khi có đủ 3 triệu chứng lâm sàng, siêu âm không thấy túi thai trong buồng tử cung, nồng độ β -hCG < 1500 mUI/ml, nồng độ Progesteron < 5 ng/ml, nguy cơ CNTC tăng 254,04 lần so với các trường hợp có nồng độ β -hCG trên 1500 mUI/ml và Progesteron trên 5 ng/ml.

Theo Kadar và cộng sự (1981) [33], nồng độ β -hCG tăng trên 66% sau 48 giờ là diễn biến của thai nghén bình thường, khi nồng độ β -hCG từ 6000-6500 mUI/ml siêu âm đường bụng phải thấy được túi ối trong tử cung, nếu không thấy thì nghĩ đến CNTC. Nghiên cứu Mol [127] (1997), khi nồng độ β -hCG > 1500 mUI/ml, kết hợp với siêu âm đường âm đạo có khối âm vang không đồng nhất chánh tử cung và dịch ở túi cùng Douglas thì chẩn đoán CNTC với hầu hết các trường hợp.

Nghiên cứu của Kurt và cộng sự (1999) [128], kết hợp siêu âm đường âm đạo và nồng độ β -hCG trong chẩn đoán CNTC, tiến hành phân tích 333 trường hợp, chia ngưỡng β -hCG là trên và dưới 1500 mUI/ml. Tác giả nhận thấy nếu β -hCG > 1500 mUI/ml kết hợp với siêu âm chẩn đoán CNTC tăng gấp 3,4 lần (95% CI_{OR}: 2,23-5,18) so với β -hCG < 1500 mUI/ml.

Kết quả ở biểu đồ 3.5; ta thấy khi kết hợp nhiều yếu tố thì giá trị chẩn đoán phân biệt giữa CNTC và CTTC cao hơn. Trong đó kết hợp các dấu ấn sinh học và siêu âm đường âm đạo có giá trị chẩn đoán phân biệt giữa CNTC với CTTC cao nhất.

Dựa vào kết quả trên, chúng tôi nhận thấy khi lâm sàng không thể chẩn đoán xác định CNTC, kết hợp xét nghiệm nồng độ β -hCG, Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng cut-off và siêu âm đường âm đạo có khối thì nguy cơ cao CNTC, giúp chẩn đoán CNTC chính xác hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi là một hướng mới có thể xem xét áp dụng trên thực tế lâm sàng trong các

trường hợp khi các triệu chứng lâm sàng của CNTC không rõ ràng, siêu âm chưa xác định được vị trí của túi ối, cần chỉ định thêm xét nghiệm β -hCG, Activin-A, nếu cả β -hCG, Activin-A dưới ngưỡng cut-off thì phải hướng đến chẩn đoán CNTC.

4.4. Ý nghĩa, thuận lợi, khó khăn và hạn chế của đề tài

4.4.1. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn

- Ý nghĩa khoa học:

+ Nghiên cứu sự thay đổi nồng độ Activin-A, PAPP-A, β -hCG huyết thanh ở bệnh nhân chửa ngoài tử cung là một nghiên cứu mới chưa được thực hiện ở trong nước.

+ Kết quả nghiên cứu góp phần cung cấp thêm hiểu biết về sự thay đổi nồng độ Activin-A, PAPP-A, β -hCG ở bệnh nhân CNTC so với CTTC, đồng thời giúp chẩn đoán phân biệt giữa CNTC và CTTC.

+ Nghiên cứu góp phần làm phong phú thêm nguồn tài liệu về các phương pháp chẩn đoán CNTC.

- Ý nghĩa thực tiễn:

+ Các dấu ấn sinh học β -hCG, Activin-A nên được chỉ định cho các trường hợp nghi ngờ CNTC, kết quả xét nghiệm dưới ngưỡng cut-off giúp gợi ý cho thầy thuốc lâm sàng định hướng chẩn đoán vị trí của thai.

+ Nghiên cứu là tiền đề để trong thực hành lâm sàng có thêm cơ sở chẩn đoán CNTC và theo dõi sự phát triển của thai trong buồng tử cung.

4.4.2. Thuận lợi và khó khăn

- Thuận lợi: nghiên cứu được xây dựng đề cương chi tiết, tỉ mỉ. Kế hoạch nghiên cứu cụ thể, rõ ràng. Quá trình thực hiện đề tài được nhà trường, bệnh viện, cơ quan, bộ môn, các phòng, các khoa ban luôn tạo điều kiện giúp đỡ, giải quyết khó khăn.

- Khó khăn: đề tài không nằm trong dự án của đề tài các cấp nên không có nguồn kinh phí hỗ trợ, cá nhân phải tự túc.

4.4.3. Hạn chế trong nghiên cứu

+ Nghiên cứu chưa phân tích sự thay đổi nồng độ các dấu ấn sinh học theo chiều cao, cân nặng và trong nhóm sẩy thai sớm.

+ Chưa tính được ngưỡng cut-off của các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán CNTC sớm với CNTC vỡ.

+ Nghiên cứu chưa so sánh giá trị của các dấu ấn sinh học trong CNTC với phụ nữ không có thai.

+ Nghiên cứu chưa phân tích được sự thay đổi của Activin-A và PAPP-A sau 48 giờ theo dõi.

+ Ngưỡng cut-off của các dấu ấn sinh học trong nghiên cứu còn cao.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu nồng độ β -hCG, Activin-A và PAPP-A huyết thanh của 351 phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, xét nghiệm thai (Quickstick) dương tính trong những tuần đầu của thai kỳ đến khám tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Phụ sản Trung ương, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đã xác định được nồng độ trung bình của β -hCG, Activin-A, PAPP-A trong huyết thanh của bệnh nhân chữa ngoài tử cung

- Nồng độ trung bình của β -hCG là 3161,5 mUI/ml. Nồng độ β -hCG ở nhóm tuổi thai ≤ 35 ngày là 2078,4mUI/ml, từ 36-41 ngày là 4826,6 mUI/ml; ≥ 42 ngày là 2754,8 mUI/ml.

- Nồng độ trung bình của Activin-A là 2440,9 pg/ml. Nồng độ Activin-A ở nhóm tuổi thai ≤ 35 ngày là 3499,6 pg/ml, từ 36-41 ngày là 2522,6 pg/ml; ≥ 42 ngày là 1516,5 pg/ml.

- Nồng độ trung bình của PAPP-A là 18,2 pg/ml. Nồng độ PAPP-A ở nhóm tuổi thai ≤ 35 ngày là 19,3 pg/ml, từ 36-41 ngày là 23,9 pg/ml; ≥ 42 ngày là 21,5 pg/ml.

2. Giá trị của nồng độ β -hCG, Activin-A, PAPP-A huyết thanh trong chẩn đoán chữa ngoài tử cung

- Ngưỡng cut-off của β -hCG: 2197,0 mUI/ml, chẩn đoán CNTC có Se: 82,2%; Sp: 78,4,0%; độ chính xác: 80,1%, nguy cơ CNTC gấp 16,7 lần.

- Ngưỡng cut-off của tỉ lệ phần trăm tăng nồng độ β -hCG sau 48h theo dõi là 50,74%, chẩn đoán CNTC có Se: 68,1%, Sp: 79,0%; độ chính xác: 74,8%, nguy cơ CNTC gấp 8,0 lần.

- Ngưỡng cut-off của Activin-A: 3233,7 pg/ml, chẩn đoán CNTC có Se: 87,1%; Sp: 27,3%; độ chính xác: 60,4%, nguy cơ CNTC gấp 2,6 lần.

- Nồng độ PAPP-A huyết thanh không có ý nghĩa trong chẩn đoán CNTC (diện tích dưới đường cong ROC là 0,43 (95%CI: 0,37-0,5).

- Kết hợp nồng độ β -hCG và Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng cut-off chẩn đoán CNTC có Se: 79,4%; Sp: 82,8%; nguy cơ CNTC gấp 18,5 lần.

- Kết hợp nồng độ β -hCG và Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng cut-off với siêu âm có khối cạnh tử cung, chẩn đoán CNTC có Se: 76,8% ; Sp: 98,1%, nguy cơ CNTC gấp 169,9 lần.

- Kết hợp nồng độ β -hCG và Activin-A huyết thanh dưới ngưỡng cut-off với có đủ 3 triệu chứng lâm sàng thì nguy cơ CNTC gấp 23,4 lần.

KHUYẾN NGHỊ

Xét nghiệm nồng độ các dấu ấn sinh học β -hCG và Activin-A huyết thanh nên được chỉ định ở các trường hợp có test hCG nước tiểu dương tính (Quickstick dương tính) khám lâm sàng và siêu âm không rõ vị trí của túi ối hoặc các trường hợp theo dõi chữa ngoài tử cung.

Cần nghiên cứu thêm giá trị của Activin-A sau 48 giờ của các trường hợp theo dõi CNTC. Nghiên cứu sự thay đổi của β -hCG, Activin-A trong các trường hợp sảy thai sớm hoặc thai tự tiêu. Nghiên cứu vai trò của PAPP-A trong tiên lượng sự phát triển của thai.

CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN NỘI DUNG LUẬN ÁN

1. **Đào Nguyên Hùng, Trương Văn Vũ, Ngô Minh Thắng, Trần Văn Khoa, Phạm Thị Thanh Hiền (2018)**, “Nghiên cứu giá trị của β -hCG huyết thanh và siêu âm đường âm đạo trong theo dõi chữa ngoài tử cung”, Tạp chí Phụ sản, tập 16, số 02, tháng 8 năm 2018, Tr 69-73.
2. **Đào Nguyên Hùng, Đỗ Minh Trung, Vũ Tùng Sơn, Dương Tiến Vinh, Trần Văn Khoa, Phạm Thị Thanh Hiền (2020)**, “Nghiên cứu sự thay đổi nồng độ của Activin-A ở phụ nữ có thai ≤ 7 tuần”, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 488, số 02, tháng 3 năm 2020, Tr 110-122.
3. **Đào Nguyên Hùng, Đỗ Minh Trung, Vũ Tùng Sơn, Trần Văn Khoa, Phạm Thị Thanh Hiền (2020)**, “Giá trị của nồng độ Activin-A, β -hCG huyết thanh kết hợp với siêu âm đường âm đạo trong chẩn đoán chữa ngoài tử cung”, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 490, số 01, tháng 5 năm 2020, Tr 170-173.
4. **Đào Nguyên Hùng, Đỗ Minh Trung, Vũ Tùng Sơn, Trần Văn Khoa, Phạm Thị Thanh Hiền (2020)**, “Vai trò của nồng độ PAPP-A và β -hCG huyết thanh trong chẩn đoán chữa ngoài tử cung”, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 490, số 01, tháng 5 năm 2020, Tr 203-207.
5. **Đào Nguyên Hùng, Đỗ Minh Trung, Vũ Tùng Sơn, Trần Văn Khoa, Phạm Thị Thanh Hiền (2020)**, “Research on values of serum Activin-A concentration in diagnosis of ectopic pregnancy”, Journal of Military Pharmaco-medicine, vol 45, N^o 4-2020, p 96-100.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Stulberg Debra B, Cain Loretta R, Dahlquist Irma, et al. (2013). Ectopic pregnancy rates in the Medicaid population. *American journal of obstetrics and gynecology*. 208(4): p. 274. e1-274. e7.
2. Mai Trọng Dũng và Đoàn Thị Thu Trang (2016). Nhận xét chẩn đoán và điều trị chữa kể tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2015. *Tạp chí Phụ sản*. 14(01): p. 137-141.
3. Vương Tiến Hòa và Võ Mạnh Hùng (2013). Nghiên cứu chẩn đoán và xử trí chữa ngoài tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Thanh Hóa. *Y học Thực hành*. 886(11): p. 44-49.
4. Ackerman Ronald, Deutsch Stanley, and Krumholz Burton (1982). Levels of human chorionic gonadotropin in unruptured and ruptured ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 60(1): p. 13-14.
5. Daponte Alexandros, Deligeoroglou Efthimios, Garas Antonios, et al. (2013). Activin A and follistatin as biomarkers for ectopic pregnancy and missed abortion. *Disease markers*. 35(5): p. 497-503.
6. Bischof Paul, Mignot Thérèse M, and Cédard Lise (1989). Are pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and CA 125 measurements after IVF-ET possible predictors of early pregnancy wastage? *Human Reproduction*. 4(7): p. 843-847.
7. Học viện Quân y (2009). Sản phụ khoa (giáo trình đại học), *Nhà xuất bản Quân đội nhân dân*. Hà Nội. tr. 154-160
8. Shaw JLV, Dey SK, Critchley HOD, et al. (2010). Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Human reproduction update*. 16(4): p. 432-444.
9. Bakken Inger J (2008). Chlamydia trachomatis and ectopic pregnancy: recent epidemiological findings. *Current opinion in infectious diseases*. 21(1): p. 77-82.
10. Bouyer Jean, Coste Joël, Shojaei Taraneh, et al. (2003). Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-

- control, population-based study in France. *American journal of epidemiology*. 157(3): p. 185-194.
11. Barbara L. Hoffman, John O. Schorge, Karen D. Bradshaw, et al. (2016). *Williams Gynecology*, T. edition. *McGraw-Hill Education*.
 12. Đại học Y Hà Nội (2003). Sản Phụ Khoa, *Nhà xuất bản Y học*. Hà Nội. tr. 154-165.
 13. Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh (2007). Bài giảng sản phụ khoa tập II, *Nhà xuất bản Y học chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh*. Thành phố Hồ Chí Minh. tr. 156-167.
 14. Simon Winder, Shannon Reid, and George Condous (2011). Ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy. *AJUM*. 14(2): p. 29-33.
 15. Stovall Thomas G, Ling Frank W, Andersen Richard N, et al. (1992). Improved sensitivity and specificity of a single measurement of serum progesterone over serial quantitative beta-human chorionic gonadotrophin in screening for ectopic pregnancy. *Human Reproduction*. 7(5): p. 723-725.
 16. Mol BW, Lijmer Jeroen G, Ankum Willem M, et al. (1998). The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 13(11): p. 3220-3227.
 17. Guha S, Ayim F, Ludlow J, et al. (2014). Triaging pregnancies of unknown location: the performance of protocols based on single serum progesterone or repeated serum hCG levels. *Human reproduction*. 29(5): p. 938-945.
 18. Lopez Hector BB, Micheelsen Ulla, Berendtsen Hans, et al. (1994). Ectopic pregnancy and its associated endometrial changes. *Gynecologic and obstetric investigation*. 38(2): p. 104-106.
 19. Bệnh viện Từ Dũ (2019). Phác đồ điều trị sản phụ khoa. *Nhà xuất bản thanh niên*. Thành phố Hồ Chí Minh. tr. 209-215.

20. Rajendiren Soundravally and Dhiman Pooja (2015). Biomarkers of ectopic pregnancy-present and future. *Contemporary Gynecologic Practice*. p. 51.
21. Senapati Suneeta and Barnhart Kurt T (2013). Biomarkers for ectopic pregnancy and pregnancy of unknown location. *Fertility and sterility*. 99(4): p. 1107-1116.
22. Beer Lynn A, Tang Hsin-Yao, Sriswasdi Sira, et al. (2011). Systematic discovery of ectopic pregnancy serum biomarkers using 3-D protein profiling coupled with label-free quantitation. *Journal of proteome research*. 10(3): p. 1126-1138.
23. Senapati Suneeta, Sammel Mary D, Butts Samantha F, et al. (2016). Predicting first trimester pregnancy outcome: derivation of a multiple marker test. *Fertility and sterility*. 106(7): p. 1725-1732.
24. Morse Christopher B, Sammel Mary D, Shaunik Alka, et al. (2012). Performance of human chorionic gonadotropin curves in women at risk for ectopic pregnancy: exceptions to the rules. *Fertility and sterility*. 97(1): p. 101-106.
25. Cabar Fábio Roberto, Pereira Pedro Paulo, Schultz Regina, et al. (2010). Vascular endothelial growth factor and β -human chorionic gonadotropin are associated with trophoblastic invasion into the tubal wall in ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 94(5): p. 1595-1600.
26. Li Hang Wun Raymond, Liao Su-Bin, Cheung Annie Nga Yin, et al. (2013). Decreases in adrenomedullin expression and ciliary beat frequency in the nasal epithelium in tubal pregnancy. *Fertility and sterility*. 100(2): p. 459-463.
27. Soundravally Rajendiran, Krishna Latha Thammineni, Soundara Raghavan Subrahmanian, et al. (2013). Diagnostic significance of total creatine kinase and its isoform in tubal ectopic pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 39(12): p. 1587-1591.
28. Katsikis Ilias, Rousso David, Farmakiotis Dimitrios, et al. (2006). Receiver operator characteristics and diagnostic value of progesterone

- and CA-125 in the prediction of ectopic and abortive intrauterine gestations. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 125(2): p. 226-232.
29. Tong Stephen, Skubisz Monika M, and Horne Andrew W (2015). Molecular diagnostics and therapeutics for ectopic pregnancy. *Mhr: Basic science of reproductive medicine*. 21(2): p. 126-135.
 30. Laphorn AJ, Harris DC, Littlejohn A, et al. (1994). Crystal structure of human chorionic gonadotropin. *Nature*. 369(6480): p. 455-461.
 31. Kovalevskaya G, Genbacev O, Fisher SJ, et al. (2002). Trophoblast origin of hCG isoforms: cytotrophoblasts are the primary source of choriocarcinoma-like hCG. *Molecular and cellular endocrinology*. 194(1-2): p. 147-155.
 32. Stenman Ulf-Håkan, Tiitinen Aila, Alfthan Henrik, et al. (2006). The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Human reproduction update*. 12(6): p. 769-784.
 33. Kadar Nicholas, Caldwell Burton V, and Romero Roberto (1981). A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstetrics and gynecology*. 58(2): p. 162-166.
 34. Kadar Nicholas, Devore Gregory, and Romero Roberto (1981). Discriminatory hCG zone: its use in the sonographic evaluation for ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 58(2): p. 156-161.
 35. Nicholas Ling, Shao-Yao Ying, Naoto Ueno, et al. (1985). Isolation and partial characterization of a Mr 32,000 protein with inhibin activity from porcine follicular fluid. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 82(21): p. 7217-7221.
 36. Wylie Vale, Jean Rivier, Joan Vaughan, et al. (1986). Purification and characterization of an FSH releasing protein from porcine ovarian follicular fluid. *Nature*. 321(6072): p. 776-779.
 37. Rodgarkia-Dara Chantal, Vejda Susanne, Erlach Natascha, et al. (2006). The activin axis in liver biology and disease. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 613(2-3): p. 123-137.

38. Chen Ye-Guang, Wang Qiang, Lin Shi-Lung, et al. (2006). Activin signaling and its role in regulation of cell proliferation, apoptosis, and carcinogenesis. *Experimental biology and medicine*. 231(5): p. 534-544.
39. Mason Anthony J, Niall Hugh D, and Seeburg Peter H (1986). Structure of two human ovarian inhibins. *Biochemical and biophysical research communications*. 135(3): p. 957-964.
40. Hashimoto Osamu, Tsuchida Kunihiro, Ushiro Yuuki, et al. (2002). cDNA cloning and expression of human activin β E subunit. *Molecular and cellular endocrinology*. 194(1-2): p. 117-122.
41. Wrana Jeffrey L, Tran Hien, Attisano Liliana, et al. (1994). Two distinct transmembrane serine/threonine kinases from *Drosophila melanogaster* form an activin receptor complex. *Molecular and Cellular Biology*. 14(2): p. 944-950.
42. Macías-Silva Marina, Hoodless Pamela A, Tang Shao Jun, et al. (1998). Specific activation of Smad1 signaling pathways by the BMP7 type I receptor, ALK2. *Journal of Biological Chemistry*. 273(40): p. 25628-25636.
43. Refaat Bassem (2014). Role of activins in embryo implantation and diagnosis of ectopic pregnancy: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 12(1): p. 116.
44. Luisi Stefano, Florio Pasquale, Reis Fernando M, et al. (2001). Expression and secretion of activin A: possible physiological and clinical implications. *European Journal of Endocrinology*. 145(3): p. 225-236.
45. Florio Pasquale, Bruni Luca, Galleri Letizia, et al. (2010). Evaluation of endometrial activin A secretion for prediction of pregnancy after intrauterine insemination. *Fertility and sterility*. 93(7): p. 2316-2320.
46. Roberts Veronica J, Barth Sara, el-Roeiy Albert, et al. (1993). Expression of inhibin/activin subunits and follistatin messenger ribonucleic acids and proteins in ovarian follicles and the corpus luteum during the human menstrual cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 77(5): p. 1402-1410.

47. Alak Baha M, Coskun Serdar, Friedman Chad I, et al. (1998). Activin A stimulates meiotic maturation of human oocytes and modulates granulosa cell steroidogenesis in vitro. *Fertility and sterility*. 70(6): p. 1126-1130.
48. Petraglia Felice, Hartmann Beda, Luisi Stefano, et al. (1998). Low levels of serum inhibin A and inhibin B in women with hypergonadotropic amenorrhea and evidence of high levels of activin A in women with hypothalamic amenorrhea. *Fertility and sterility*. 70(5): p. 907-912.
49. Yamashita Kazuya, Yamoto Mareo, ShikoneToshihiko, et al. (1999). Immunohistochemical localization of inhibin and activin subunits in human epithelial ovarian tumors. *American journal of obstetrics and gynecology*. 180(2): p. 316-322.
50. Felice;, P., F. Pasquale;, L. Stefano;, et al. (1998). Expression and secretion of inhibin and activin in normal and neoplastic uterine tissues. High levels of serum activin A in women with endometrial and cervical carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 83(4): p. 1194-1200.
51. Otani Tsutomu, Minami Sawako, Kokawa Katsuji, et al. (1998). Immunohistochemical localization of activin A in human endometrial tissues during the menstrual cycle and in early pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 91(5): p. 685-692.
52. Reis Fernando M, Di Blasio Anna M, Florio Pasquale, et al. (2001). Evidence for local production of inhibin A and activin A in patients with ovarian endometriosis. *Fertility and sterility*. 75(2): p. 367-373.
53. Muttukrishna Shanthi, Fowler Pa, George Lynne, et al. (1996). Changes in peripheral serum levels of total activin A during the human menstrual cycle and pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 81(9): p. 3328-3334.
54. Refaat Bassem, Amer Saad, Ola Bolarinde, et al. (2008). The expression of activin- β A-and- β B-subunits, follistatin, and activin type II receptors

- in fallopian tubes bearing an ectopic pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 93(1): p. 293-299.
55. Lyons RA, Saridogan E, and Djahanbakhch O (2006). The effect of ovarian follicular fluid and peritoneal fluid on Fallopian tube ciliary beat frequency. *Human Reproduction*. 21(1): p. 52-56.
 56. He Zhi-Ying, Liu Hung-Ching, Mele Carol A, et al. (1999). Expression of inhibin/activin subunits and their receptors and binding proteins in human preimplantation embryos. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 16(2): p. 73-80.
 57. Shaw Julie LV and Horne Andrew W (2012). The paracrinology of tubal ectopic pregnancy. *Molecular and cellular endocrinology*. 358(2): p. 216-222.
 58. Florio Pasquale, Severi Filiberto M, Luisi Stefano, et al. (2003). Endometrial expression and secretion of activin A, but not follistatin, increase in the secretory phase of the menstrual cycle. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 10(4): p. 237-243.
 59. Li Yan, Cheng Jung-Chien, Klausen Christian, et al. (2013). Activin A, B and AB increase human trophoblast cell invasion by up-regulating N-cadherin. *Placenta*. 9(34): p. A49.
 60. Refaat Bassem, Simpson Hannah, Britton Elizabeth, et al. (2012). Why does the fallopian tube fail in ectopic pregnancy? The role of activins, inducible nitric oxide synthase, and MUC1 in ectopic implantation. *Fertility and sterility*. 97(5): p. 1115-1123.
 61. Prakash Alka, Laird Susan, Tuckerman Elizabeth, et al. (2005). Inhibin A and activin A may be used to predict pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage. *Fertility and sterility*. 83(6): p. 1758-1763.
 62. Florio Pasquale, Severi Filiberto Maria, Bocchi Caterina, et al. (2007). Single serum activin a testing to predict ectopic pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 92(5): p. 1748-1753.

63. Florio Pasquale, Reis Fernando M, Battista Raffaele, et al. (2011). Serum activin A levels are lower in tubal than intrauterine spontaneously conceived pregnancies. *Gynecological endocrinology*. 27(6): p. 391-395.
64. Warrick Joshua, Gronowski Ann, Moffett Courtney, et al. (2012). Serum activin A does not predict ectopic pregnancy as a single measurement test, alone or as part of a multi-marker panel including progesterone and hCG. *Clinica chimica acta*. 413(7-8): p. 707-711.
65. Kirk Emma, Papageorghiou Aris T, Van Calster Ben, et al. (2009). The use of serum inhibin A and activin A levels in predicting the outcome of 'pregnancies of unknown location'. *Human reproduction*. 24(10): p. 2451-2456.
66. Rausch Mary E, Sammel Mary D, Takacs Peter, et al. (2011). Development of a multiple marker test for ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 117(3): p. 573-582.
67. Refaat BA, Bahathiq AO, Sockanathan S, et al. (2004). Production and localization of activins and activin type IIA and IIB receptors by the human endosalpinx. *Reproduction*. 128(2): p. 249-255.
68. Brown Chester W, Li Liunan, Houston-Hawkins Dianne E, et al. (2003). Activins are critical modulators of growth and survival. *Molecular Endocrinology*. 17(12): p. 2404-2417.
69. Fialova L and Malbohan IM (2002). Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects. *Bratislavské lekárske listy*. 103(6): p. 194-205.
70. Oxvig Claus (2015). The role of PAPP-A in the IGF system: location, location, location. *Journal of cell communication and signaling*. 9(2): p. 177-187.
71. Claus Oxvig, Ole Sand, Torsten Kristensen, et al. (1993). Circulating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein. *Journal of biological chemistry*. 268(17): p. 12243-12246.

72. Overgaard Michael T, Sørensen Esben S, Stachowiak Damian, et al. (2003). Complex of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein disulfide structure and carbohydrate attachment sites. *Journal of Biological Chemistry*. 278(4): p. 2106-2117.
73. Overgaard Michael T, Oxvig Claus, Christiansen Michael, et al. (1999). Messenger ribonucleic acid levels of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein: expression in human reproductive and nonreproductive tissues. *Biology of reproduction*. 61(4): p. 1083-1089.
74. Bischof P, DuBerg S, Schindler AM, et al. (1982). Endometrial and plasma concentrations of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A). *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 89(9): p. 701-703.
75. Bischof P, Schindler AM, Urner F, et al. (1984). Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): concentration in uterine fluid and immunohistochemical localization in the endometrium. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 91(9): p. 863-869.
76. Hourvitz Ariel, Widger Amy E, Filho Fabio Lopes Teixeira, et al. (2000). Pregnancy-associated plasma protein-A gene expression in human ovaries is restricted to healthy follicles and corpora lutea. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 85(12): p. 4916-4920.
77. Bischof P, Amaidruz M, Weil-Franck C, et al. (1984). The disappearance rate of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) after the end of normal and abnormal pregnancies. *Archives of gynecology*. 236(2): p. 93-98.
78. Westergaard JG, Teisner B, and Grudzinskas JG (1983). Serum PAPP-A in normal pregnancy: relationship to fetal and maternal characteristics. *Archives of gynecology*. 233(3): p. 211-215.
79. Daponte Alexandros, Pournaras Spyros, Zintzaras E, et al. (2005). The value of a single combined measurement of VEGF, glycodelin,

- progesterone, PAPP-A, HPL and LIF for differentiating between ectopic and abnormal intrauterine pregnancy. *Human reproduction*. 20(11): p. 3163-3166.
80. Sinosich MJ, Ferrier A, Teisner B, et al. (1985). Circulating and tissue concentrations of pregnancy-associated plasma protein-A in tubal ectopic gestation. *Clinical reproduction and fertility*. 3(4): p. 311-317.
 81. Sjöberg J (1987). Pregnancy-associated plasma protein A in pregnancy-related gynaecologic emergency. *Human Reproduction*. 2(7): p. 615-616.
 82. Tornehave Ditte, Chemnitz John, Westergaard Jes G, et al. (1987). Placental proteins in peripheral blood and tissues of ectopic pregnancies. *Gynecologic and obstetric investigation*. 23(2): p. 97-102.
 83. Asha Makwana, Nagraj Soni, GG Kaushik, et al. (2015). Serum levels of Pregnancy Associated Plasma Protein -A , Activin-A and Inhibin-A in patients with ectopic pregnancy. *International Journal of Advanced Research* 3(10): p. 188-191.
 84. Refaat Bassem and Bahathiq Adil O (2019). The performances of serum activins and follistatin in the diagnosis of ectopic pregnancy: A prospective case-control study. *Clinica Chimica Acta*. 500: p. 69-74.
 85. Vương Tiến Hòa (2002). *Nghiên cứu một số yếu tố góp phần chẩn đoán sớm chữa ngoài tử cung*, Luận án tiến sỹ y học, Đại học y Hà Nội. Hà Nội.
 86. Phạm Thị Thanh Hiền (2007). *Nghiên cứu giá trị nồng độ progesteron huyết thanh kết hợp với một số thăm dò phụ khoa trong chẩn đoán chữa ngoài tử cung chưa vỡ*, Luận án tiến sỹ y học, Đại học y Hà Nội. Hà Nội.
 87. Cao Ngọc Thành, Võ Văn Đức, Nguyễn Vũ Quốc Huy và cộng sự (2015). Mô hình sàng lọc bệnh lý tiền sản giật tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày thai kỳ dựa vào yếu tố nguy cơ mẹ, huyết áp động mạch, PAPP-A và siêu âm Doppler động mạch tử cung. *Tạp chí Y dược học - Trường đại học Y dược Huế*. 28+29, 162-170

88. Green-top Guideline (2016). Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy. RCOG Green-top Guideline No. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists *BJOG*;.123:e15–e55.
89. Lwanga, Lemeshow and World Health Organization (1991). Sample size determination in health studies: a practical manual, *World Health Organization*. ISBN 92 4 154405 8.
90. Trường Đại học Y Hà Nội (2018). *Phương pháp nghiên cứu trong y sinh học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
91. Mai Trọng Dũng (2014). Nhận xét kết quả điều trị chữa ngoài tử cung tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương năm 2013. *Tạp chí Phụ sản*. 12(2): tr. 44-47.
92. Nguyễn Việt Trung và Nguyễn Duy Bắc (2018). *Dịch tễ học, yếu tố nguy cơ, dự phòng và điều trị đẻ non*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội.
93. Hoàng Văn Minh (2014). *Phương pháp nghiên cứu khoa học y học: Thống kê ứng dụng và phân tích số liệu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
94. Seong Ho Park, Jin Mo Goo, and Chan-Hee Jo (2004). Receiver operating characteristic (ROC) curve: practical review for radiologists. *Korean journal of radiology*. 5(1): p. 11-18.
95. Habibzadeh, Habibzadeh, and Yadollahie (2016). On determining the most appropriate test cut-off value: the case of tests with continuous results. *Biochemia medica: Biochemia medica*. 26(3): p. 297-307.
96. Trương Việt Dũng (2014). Thực hành lâm sàng tốt và đạo đức trong nghiên cứu y sinh học có đối tượng là con người. *Phương pháp nghiên cứu khoa học*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
97. Condous G, Lu Chuan, Van Huffel SV, et al. (2004). Human chorionic gonadotrophin and progesterone levels in pregnancies of unknown location. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 86(3): p. 351-357.
98. Al-Maini E. H. Humadi, Al- Kadir Israa Tailb ABD, and Al- Saadi Rawnaq Ali (2019). The role of activin-A and follisstatin in the

- differentiation between viable intrauterine pregnancy from missed miscarriage and ectopic pregnancy. *Asian J Pharm Clin Res.* 12(12): p. 197-202.
99. Sari Nagihan, Işık Hatice, Başar Hatice, et al. (2013). The Role of Beta-hCG Progesterone and Creatine Kinase in the Early Diagnosis of Ectopic Pregnancies. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine.* 19(3): p. 133-138.
 100. Cozlea A Lavinia, Élthes E Előd, Török Á, et al. (2019). Clinical presentation, risk factors and management of ectopic pregnancy: a case-control study. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology.* 46(6): p. 914-919.
 101. Lu Qi, Wang Yiwei, Sun Xiao, et al. (2019). the diagnostic role of the β -hcG discriminatory zone combined with the endometrial pattern for ectopic pregnancy in chinese women. *Scientific reports.* 9(1): p. 1-7.
 102. Kopani Fatmir, Rrugia Arben, and Manoku Nikita (2010). Ectopic pregnancy comparison of different treatments. *Journal of prenatal medicine.* 4(2): p. 30.
 103. Chetty M, Sawyer E, Dew T, et al. (2011). The use of novel biochemical markers in predicting spontaneously resolving ‘pregnancies of unknown location’. *Human reproduction.* 26(6): p. 1318-1323.
 104. Abd Elmoniem M, Hammour Mohamed Elsayed, Ali Mekki A, et al. (2019). Ratios of Biochemical Markers in Peritoneal Fluid to Those of Venous Blood for Early Diagnosis of Ectopic Pregnancy: A Prospective Study. *Life Science Journal.* 16(7).
 105. Sivalingam Vanitha N, Duncan W Colin, Kirk Emma, et al. (2011). Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 37(4): p. 231-240.
 106. Anju Dr, Kaur Parneet, Kaur Khushpreet, et al. (2019). Annual audit of ectopic pregnancy in tertiary care hospital. *Contraception.* 7: p. 8.4.
 107. Patel Arti J and Patel Juhee P (2019). Study of tubal ectopic pregnancy at tertiary teaching care hospital *Indian Journal of Applied Research.* 9(9).

108. Aronu Michael E, Okafor Chisolum O, Mbachu Ikechukwu Innocent, et al. (2018). A review of the correlation between clinical diagnosis and ultrasound diagnosis in first trimester vaginal bleeding. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 8(2).
109. Zhao Zhen, Zhao Qihong, Warrick Joshua, et al. (2012). Circulating microRNA miR-323-3p as a biomarker of ectopic pregnancy. *Clinical chemistry*. 58(5): p. 896-905.
110. Florio P, Severi F. M, Bocchi C, et al. (2007). Single serum activin A testing to predict ectopic pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 92(5): p. 1748-53.
111. Roghaei Mohammad Ali, Sabet Fahimeh, and Mohamadi Keivan (2012). Diagnostic accuracy of serum activin A in detection of ectopic pregnancy. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 17(4): p. 378.
112. Muttukrishna S, George L, Fowler P, et al. (1996). Serum concentrations of 'total'activin A during the human menstrual cycle and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 81: p. 3328-3334.
113. Ledger William L (2001). Measurement of inhibin A and activin A in pregnancy—possible diagnostic applications. *Molecular and cellular endocrinology*. 180(1-2): p. 117-121.
114. Kaplan Beth C, Dart Robert G, Moskos Margo, et al. (1996). Ectopic pregnancy: prospective study with improved diagnostic accuracy. *Annals of emergency medicine*. 28(1): p. 10-17.
115. Condous G, Kirk E, Lu C, et al. (2005). Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 26(7): p. 770-775.
116. Roya Faraji Darkhaneh, Maryam Asgharnia, Nastaran Farahmand Porkar, et al. (2015). Predictive value of maternal serum β -hCG concentration in the ruptured tubal ectopic pregnancy. *Iran J Reprod Med*. 13(2): p. 101-106.

117. Dart Robert G, Mitterando Julie, and Dart Linda M (1999). Rate of Change of Serial β -Human Chorionic Gonadotropin Values as a Predictor of Ectopic Pregnancy in Patients With Indeterminate Transvaginal Ultrasound Findings. *Annals of emergency medicine*. 34(6): p. 703-710.
118. Dumps Patrick, Meisser Arielle, Pons Dominique, et al. (2002). Accuracy of single measurements of pregnancy-associated plasma protein-A, human chorionic gonadotropin and progesterone in the diagnosis of early pregnancy failure. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 100(2): p. 174-180.
119. Bignardi Tommaso, Condous George, Alhamdan Dalya, et al. (2008). The hCG ratio can predict the ultimate viability of the intrauterine pregnancies of uncertain viability in the pregnancy of unknown location population. *Human reproduction*. 23(9): p. 1964-1967.
120. Romero-Ruiz Antonio, Avendaño Maria S, Dominguez Francisco, et al. (2019). Deregulation of miR-324/KISS1/kisspeptin in early ectopic pregnancy: mechanistic findings with clinical and diagnostic implications. *American journal of obstetrics and gynecology*. 220(5): p. 480. e1-480. e17.
121. Florio P, Luisi S, Ciarmela P, et al. (2004). Inhibins and activins in pregnancy. *Mol Cell Endocrinol*. 225(1-2): p. 93-100.
122. Roghaei M. A, Sabet F, and Mohamadi K (2012). Diagnostic accuracy of serum activin A in detection of ectopic pregnancy. *J Res Med Sci*. 17(4): p. 378-81.
123. Bischof P, Reyes H, Herrmann WL, et al. (1983). Circulating levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and human chorionic gonadotrophin (hCG) in intrauterine and extrauterine pregnancies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 90(4): p. 323-325.

124. Mueller Michael D, Raio Luigi, Spoerri Stephan, et al. (2004). Novel placental and nonplacental serum markers in ectopic versus normal intrauterine pregnancy. *Fertility and sterility*. 81(4): p. 1106-1111.
125. Ugurlu Evin Nil, Ozaksit Gulnur, Karaer Abdullah, et al. (2009). The value of vascular endothelial growth factor, pregnancy-associated plasma protein-A, and progesterone for early differentiation of ectopic pregnancies, normal intrauterine pregnancies, and spontaneous miscarriages. *Fertility and sterility*. 91(5): p. 1657-1661.
126. Witt Barry R, Wolf Gordon C, Wainwright Carli J, et al. (1990). Relaxin, CA-125, progesterone, estradiol, Schwangerschaft protein, and human chorionic gonadotropin as predictors of outcome in threatened and nonthreatened pregnancies. *Fertility and sterility*. 53(6): p. 1029-1036.
127. Mol Ben WJ, Hajenius Petra J, Ankum Willem M, et al. (1997). Screening for ectopic pregnancy in symptom-free women at increased risk. *Obstetrics & Gynecology*. 89(5): p. 704-707.
128. Barnhart Kurt T, Simhan Hyagiv, and Kamelle Scott A (1999). Diagnostic accuracy of ultrasound above and below the beta-hCG discriminatory zone. *Obstetrics & Gynecology*. 94(4): p. 583-587.

PHỤ LỤC 1.

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

1. **Bệnh viện:**.....; Khoa:.....; Số lưu trữ:

2. **Họ tên và bệnh nhân:**.....Nghề nghiệp:.....

3. **Địa chỉ:**Học vấn.....

4. **Số điện thoại:**

5. **Tuổi:**.....

6. **Chỉ số nhân trắc**

- Chiều cao:.....m; - Cân nặng:.....kg; - Vòng bụng:cm

- BMI:..... : (1) Thiếu cân (2) Bình thường (3) Thừa cân (4) Béo phì

7. **Tiền sử.**

7.1. Tiền sử sản khoa: PARA

- Kinh nguyệt:

- Tiền sử có thai: có thai tự nhiên . Hỗ trợ sinh sản

(Làm IUI số lần Làm IVF số lần)

- Sử dụng các biện pháp tránh thai:

- Số lần nạo thai: - Số lần sảy thai:

- Số lần thai chết lưu: - Số lần đẻ thường/đẻ mổ:

7.2. Tiền sử bệnh lý phụ khoa:

- Tiền sử viêm phụ khoa: viêm âm đạo , vòi tử cung , buồng tử cung , cổ tử cung .

- Điều trị viêm do: nấm , tạp khuẩn , Chlamydia , trùng roi , khác

- Mổ cũ các bệnh lý phụ khoa:

- Mổ cũ trong ổ bụng: - Các bệnh khác:

7.3. Tiền sử bệnh toàn thân:

8. **Bệnh sử:**

- Lý do đến khám:

- Máu: nồng độ lần 1: UI/L, lần 2: UI/L, lần UI/L
Lần 4: UI/L, lần 5: UI/L

13. Vị trí của khối thai :

- Kẽ/góc , Eo , bóng , Loa , buồng trứng , ổ bụng .

14. Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ.

Có hình ảnh CNTC , không có

15. Xét nghiệm công thức máu

WBC:..... T/L 10.3. Hematocrit:..... %

RBC:..... G/L 10.4. Hemoglobin:..... g/L

16. Chẩn đoán

17. Xét nghiệm β hCG, activin và PAPP-A huyết thanh

Nồng độ β hCG huyết thanh:UI/L.

Nồng độ activin huyết thanh:ng/mL.

Nồng độ PAPP-A huyết thanh: μ g/mL.

Ngày tháng năm 201

PHỤ LỤC 2.

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

STT	Họ và tên bệnh nhân	Tuổi	Địa chỉ	Ngày vào viện	Mã bệnh nhân
1	Trần Thị H	26	Giao Thủy-Nam Định	05/07/2018	180705976
2	Nguyễn Thị U	26	Thanh Oai-Hà Nội	13/07/2018	180713081
3	Mai T.Vân A	28	Thanh Trì Hà Nội	17/07/2018	180717E96
4	Vương T.Thúy A	30	Hà Đông-Hà Nội	19/07/2018	180719274
5	Dương T.Thu H	24	Hà Đông-Hà Nội	19/07/2018	180719564
6	Lê Thị D	29	Hà Đông-Hà Nội	19/07/2018	180719581
7	Vũ Thị D	20	Hà Đông-Hà Nội	20/07/2018	180720A27
8	Phạm T.Mai P	36	Hà Đông-Hà Nội	27/07/2018	180727A81
9	Phạm Thị H	23	Hà Đông-Hà Nội	24/07/2018	180724C88
10	Trần T.Thùy L	30	Thanh Oai-Hà Nội	31/07/2018	180731580
11	Nguyễn Thị Y	26	Hà Đông-Hà Nội	31/07/2018	180731986
12	Đặng Thị H	43	Thanh Hà-Hải Dương	31/07/2018	180731B87
13	Nguyễn T.Bích N	25	Thanh Trì-Hà Nội	31/07/2018	180723924
14	Nguyễn Thị H	28	Hà Đông-Hà Nội	01/08/2018	180801B22
15	Nguyễn Thị T	21	Móng Cái-Quảng Ninh	02/08/2018	180727785
16	Nguyễn T.Khánh L	22	Thanh Trì-Hà Nội	09/08/2018	180809F42
17	Nguyễn Thị T	27	Hà Đông-Hà Nội	10/08/2018	180810E89
18	Nguyễn Thị H	25	Thanh Trì-Hà Nội	10/08/2018	180813767
19	Lê Thị H	27	Cầu Giấy-Hà Nội	14/08/2018	180814716
20	Nguyễn Thị N	40	Ba Đình-Hà Nội	14/08/2018	180814341
21	Bùi Thị H	31	Hà Đông-Hà Nội	14/08/2018	180814C42
22	Nguyễn Thị N	39	Thanh Xuân-Hà Nội	14/08/2018	180814E81
23	Nguyễn Thị H	37	Hoàng Mai-Hà Nội	15/08/2018	180815B07
24	Nguyễn Thị H	33	Hà Đông-Hà Nội	15/08/2018	180815B83
25	Nguyễn Tùng L	28	Hà Đông-Hà Nội	16/08/2018	180816449
26	Nguyễn Thị T	34	Quốc Oai-Hà Nội	16/08/2018	180816362
27	Nguyễn Thị H	31	Hà Đông-Hà Nội	17/08/2018	180817816
28	Nguyễn Thị H	31	Hà Đông-Hà Nội	17/08/2018	180817942
29	Phạm Thị T	26	Thanh Trì-Hà Nội	17/08/2018	180817B57
30	Trần T.Phương T	26	Nam Từ Liêm-Hà Nội	20/08/2018	180820306
31	Bùi Thị T	30	Chương Mỹ-Hà Nội	20/08/2018	180820I75
32	Ma Thủy T	28	Thanh Oai-Hà Nội	22/08/2018	180822757
33	Nguyễn Thị Đ	26	Thanh Oai-Hà Nội	27/08/2018	180827358
34	Nguyễn Thị S	25	Thanh Trì-Hà Nội	28/08/2018	180828288
35	Võ Thị L	33	Thanh Trì-Hà Nội	28/08/2018	180828C49
36	Vũ Thị L	34	Hà Đông-Hà Nội	28/08/2018	180828F63
37	Hoàng Phi Y	26	Thanh Trì-Hà Nội	29/08/2018	180829875
38	Đinh Thị H	26	Hà Đông-Hà Nội	30/08/2018	180830114
39	Đỗ Thị T	27	Hà Đông-Hà Nội	30/08/2018	180830915

40	Nguyễn T.Hồng V	41	Thanh Trì-Hà Nội	31/08/2018	180835181
41	Nguyễn T.Lan A	20	Thanh Oai-Hà Nội	06/09/2018	180906977
42	Bùi T.Hồng S	32	Thanh Trì Hà Nội	12/09/2018	180912825
43	Nguyễn Đ.Huyền N	27	Ba Đình-Hà Nội	12/09/2018	180912E13
44	Nguyễn Thị D	34	Hà Đông-Hà Nội	14/09/2018	180914550
45	Lê Phương T	31	Thanh Trì-Hà Nội	14/09/2018	18914D98
46	Nguyễn Thị H	28	Hà Đông-Hà Nội	18/09/2018	180918964
47	Nguyễn Thu T	32	Thanh Trì-Hà Nội	18/09/2018	180918B38
48	Bùi Thị N	28	Tân Lạc-Hòa Bình	19/09/2018	180919693
49	Hoàng T.Phương L	26	Hà Đông-Hà Nội	20/09/2018	180920856
50	Nguyễn Hồng Đ	32	Phú Xuyên-Hà Nội	21/09/2018	180921B98
51	Đỗ Ngọc H	29	Hà Đông-Hà Nội	21/09/2018	180921C71
52	Nguyễn Thị V	35	Hà Đông-Hà Nội	21/09/2018	180921D53
53	Bùi Thị T	32	Thanh Trì-Hà Nội	24/09/2018	180924172
54	Nguyễn T.Kim N	21	Hà Đông-Hà Nội	24/09/2018	180924034
55	Nguyễn T.Ngọc H	30	Hoài Đức-Hà Nội	28/09/2018	180928474
56	Tạ Thị P	27	Hà Đông-Hà Nội	29/09/2018	180928638
57	Thân Thị T	35	Thanh Trì-Hà Nội	29/09/2018	180928573
58	Vũ Thị T	32	Hà Đông-Hà Nội	02/01/2019	190100750
59	Nguyễn Thu L	32	Hà Đông-Hà Nội	03/01/2019	190103741
60	Đỗ Thị H	30	Thanh Oai-Hà Nội	04/01/2019	190103C85
61	Nguyễn Thị H	31	Thanh Oai-Hà Nội	04/01/2019	190104555
62	Hoàng Thị T	32	Thanh Xuân-Hà Nội	09/01/2019	190109A18
63	Đỗ Thị B	33	Thanh Xuân-Hà Nội	10/01/2019	190110B53
64	Lê T.Thu P	30	Mỹ Đức-Hà Nội	14/01/2019	190114591
65	Trần T.Thu Y	38	Hà Đông-Hà Nội	15/01/2019	190115E35
66	Vũ Ngọc L	35	Hà Đông-Hà Nội	15/01/2019	190115F71
67	Nguyễn Thị C	28	Hà Đông-Hà Nội	15/01/2019	190115F48
68	Vũ Thị Ngọc B	20	Nam Trực-Nam Định	16/01/2019	190116A55
69	Lê Thị Hoa P	28	Hà Đông-Hà Nội	22/01/2019	190122654
70	Kiều T.Thúy N	38	Hà Đông-Hà Nội	22/01/2019	190122731
71	Nguyễn T.Thu H	31	Thanh Oai-Hà Nội	23/01/2019	190123577
72	Mai Thị S	44	Hà Đông-Hà Nội	23/01/2019	190123612
73	Trần Ngọc H	23	Thường Tín-Hà Nội	24/01/2019	190124A09
74	Trần Thị B	26	Hà Đông-Hà Nội	25/01/2019	190125539
75	Võ Thị K	30	Hà Đông-Hà Nội	25/01/2019	190125699
76	Nguyễn Thị H	28	Hà Đông-Hà Nội	25/01/2019	190125B67
77	Nguyễn Bảo N	26	Mỹ Đức-Hà Nội	28/01/2019	190128190
78	Nguyễn T.Vân A	25	Chương Mỹ-Hà Nội	28/01/2019	190128667
79	Tô T.Thùy D	35	Hà Đông-Hà Nội	28/01/2019	190128849
80	Đỗ T.Thùy D	38	Thanh Xuân-Hà Nội	01/02/2019	190128A13
81	Vũ Hồng N	22	Hà Đông-Hà Nội	29/01/2019	190129A04
82	Phạm Thị H	29	Xuân Trường-Nam Định	29/01/2019	190129E65
83	Đỗ Thị N	32	Thanh Trì-Hà Nội	30/01/2019	190130A43
84	Nguyễn Thị B	24	Chương Mỹ-Hà Nội	01/02/2019	190201538

85	Lê T.Thu H	31	Hoàng Mai-Hà Nội	11/02/2019	190211540
86	Nguyễn T.Thu H	39	Thanh Xuân-Hà Nội	11/02/2019	190211B95
87	Chu Thị L	37	Thanh Trì-Hà Nội	13/02/2019	190213558
88	Định Thị T	26	Tân Lạc-Hòa Bình	13/02/2019	190213C37
89	Võ Thị T	32	Hà Đông-Hà Nội	13/02/2019	190213C30
90	Đình T.Lan P	23	Thành Trì-Hà Nội	14/02/2019	190214D09
91	Phạm Thu T	24	Mai Châu-Hòa Bình	18/02/2019	190218C37
92	Đỗ Thị M	28	Sóc Sơn-Hà Nội	19/02/2019	190219243
93	Hồ Thị L	28	Thân Uyên-Lào Cai	22/02/2019	190222723
94	Nguyễn T.Lan A	26	Thạch Thành-Thanh Hóa	22/02/2019	190222B56
95	Bùi T.Hồng K	28	Hà Đông-Hà Nội	25/02/2019	190225E50
96	Bạch Thanh T	32	Hà Đông-Hà Nội	26/02/2019	190226E79
97	Nguyễn Mai H	24	Thanh Trì-Hà Nội	28/02/2019	190228852
98	Đoàn Thị T	27	Gia Lộc-Hải Dương	28/02/2019	190228B04
99	Định Thị H	27	Hà Đông-Hà Nội	01/03/2019	190301251
100	Nguyễn Thu T	34	Hà Đông-Hà Nội	01/03/2019	190301881
101	Nguyễn Thị H	33	Sầm Sơn-Thanh Hóa	04/03/2019	190304A53
102	Vương Thị H	38	Thanh Oai-Hà Nội	04/03/2019	190304H58
103	Nguyễn T.Mộng Đ	23	Phú Xuyên-Hà Nội	05/03/2019	190305B86
104	Phạm Thị L	32	Hung Hà-Thái Bình	06/03/2019	190306800
105	Nguyễn Thị L	33	Hà Đông-Hà Nội	14/03/2019	190314B68
106	Nguyễn T.Yến N	36	Thanh Trì-Hà Nội	14/03/2019	190314G08
107	Phạm Thị T	24	Thanh Trì-Hà Nội	18/03/2019	190318717
108	Nguyễn Thị H	32	Hà Đông-Hà Nội	18/03/2019	190318A50
109	Nguyễn Thị H	22	Xuân Trường-Nam Định	20/03/2019	190320857
110	Đoàn Như Q	28	Hà Đông-Hà Nội	27/03/2019	190327309

Hà Nội, Ngày tháng năm 2020

Xác nhận của giáo viên hướng dẫn

Xác nhận của bệnh viện

PHỤ LỤC 3.

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

STT	Họ và tên bệnh nhân	Tuổi	Địa chỉ	Ngày vào viện	Mã số bệnh nhân
1	Nguyễn Thị T	30	Bình Lục-Hà Nam	20/9/2017	1700226447
2	Nguyễn Thu H	26	TP Hòa Bình-Hòa Bình	20/9/2017	1700225523
3	Triệu Thị T	29	TP Tuyên Quang-TQ	20/9/2017	1700225817
4	Nguyễn Thị N	35	Việt Trì-Phú Thọ	20/9/2017	1600270665
5	Lã Thị T	20	Gia Lâm-Hà Nội	20/9/2017	1700226625
6	Trịnh Thị T	25	Cẩm Khê-Phú Thọ	20/9/2017	1700223505
7	Nguyễn T.Thanh S	32	Long Biên-Hà Nội	20/9/2017	1700142125
8	Khiếu Thị T	32	TP Ninh Bình-Ninh Bình	20/9/2017	1700226995
9	Lê Thị H	40	Lê Thị Hường	21/9/2017	1600096122
10	Hoàng Thị C	29	Văn Lăng-Lạng Sơn	25/9/2017	1700230197
11	Trần Thị H	32	Từ Bắc-Bắc Ninh	25/9/2017	1700229914
12	Nguyễn T.Hoàng Y	38	Phúc Yên-Vĩnh Phúc	25/9/2017	1700226650
13	Lê Thị P	36	TP Phú Thọ-Phú Thọ	25/9/2017	1700229359
14	Nguyễn Thị T	32	Vụ Bản-Nam Định	25/9/2017	1700229813
15	Nguyễn Hà A	19	Thanh Oai-Hà Nội	25/9/2017	1700229865
16	Nguyễn Thu Q	35	Hoàng Mai-Hà Nội	25/9/2017	1700230228
17	Vi Thị Duyên	23	Như Xuân-Thanh Hóa	26/9/2017	1700230221
18	Nguyễn Thị T	30	Nam Sách-Hải Dương	26/9/2017	1700229493
19	Trương Thị V	45	Trần Yên-Yên Bái	26/9/2017	1700231299
20	Nguyễn Nguyệt T	32	Kinh Môn-Hải Dương	25/9/2017	0101229001
21	Thái Thị T	27	Nghĩa Đàn-Nghệ An	28/9/2017	1700232996
22	Bùi Thị M	30	Ninh Giang-Hải Dương	28/9/2017	1700233550
23	Nguyễn Thị M	26	Chí Linh-Hải Dương	28/9/2017	1700233421
24	Chu Thị H	32	Hai Bà Trưng-Hà Nội	02/10/2017	1700237092
25	Đàm Thị T	32	Ba Vì-Hà Nội	29/9/2017	1700229323
26	Hoàng Thị B	30	Kim Sơn-Ninh Bình	29/9/2017	1700234233
27	Đàm Thị N	24	Hà Đông-Hà Nội	29/8/2017	1700234487
28	Nguyễn Thị C	22	Chương Mỹ-Hà Nội	29/9/2017	1700228452
29	Nguyễn Thị T	30	Hà Đông-Hà Nội	02/10/2017	1700236340
30	Nguyễn T.Thanh T	21	Tam Đảo-Vĩnh Phúc	02/10/2017	1700224155
31	Nguyễn Thị Đ	32	Hà Đông-Hà Nội	02/10/2017	1700235170
32	Đỗ Thị M	35	Gia Lâm-Hà Nội	02/10/2017	1700236111
33	Thào Thị C	32	Đông Văn-Hà Giang	03/10/2017	1700238134
34	Phạm Phương T	22	TP Lào Cai-Lào Cai	03/10/2017	1700238118
35	Vũ Thị L	23	Thủy Nguyên-Hải Phòng	03/10/2017	1700237709
36	Hồ Thanh H	38	Hoàng Mai-Hà Nội	04/10/2017	1700239365
37	Trần T. Hương G	32	Mèo Vạc-Hà Giang	03/10/2017	1700239180
38	Trương Thị H	28	Văn Giang-Hung Yên	05/10/2017	1700240239
39	Bùi Thị H	21	Nông Công-Thanh Hóa	05/10/2017	1700240272

40	Đinh Ngọc A	24	Tây Hồ-Hà Nội	05/10/2017	1700238545
41	Nguyễn Thị H	31	Thường Tín-Hà Nội	08/10/2017	1700243317
42	Nguyễn Thị H	29	Hai Bà Trưng-Hà Nội	07/10/2017	1700243036
43	Nguyễn T.Thanh T	36	TP Việt Trì-Phú Thọ	08/10/2017	1700240402
44	Đoàn Thị T	40	Hoàng Mai-Hà Nội	08/10/2017	1700243183
45	Chu Thị L	37	TP Bắc Ninh-Bắc Ninh	09/10/2017	1700239706
46	Vũ Thị Kim T	31	Hà Đông-Hà Nội	10/10/2017	1700245662
47	Phạm Thùy N	32	Hạ Long-Quảng Ninh	10/10/2017	1700245639
48	Trần Thị D	27	Đại Từ-Thái Nguyên	10/10/2017	1700244894
49	Nguyễn Thị H	32	Hoàn Kiếm-Hà Nội	10/10/2017	1700245665
50	Khuất Thị M	37	Sơn Tây-Hà Nội	11/10/2017	1700206186
51	Nguyễn Thanh N	25	Hoàng Mai-Hà Nội	12/10/2017	1700230203
52	Nguyễn Thị T	24	Văn Lâm-Hung Yên	10/10/2017	1700245231
53	Nguyễn T.Bích H	31	Đông Đa-Hà Nội	12/10/2017	1700246725
54	Hoàng Thị L	22	Triệu Sơn-Thanh Hóa	13/10/2017	1700247430
55	Lê Thị X	44	Kinh Môn-Hải Dương	13/10/2017	1700247551
56	Nguyễn Hải L	31	TP Hải Dương-Hải Dương	16/10/2017	1700248831
57	Ngô T.Ngọc M	31	Hoàng Mai-Hà Nội	16/10/2017	1700248720
58	Lê Thị P	22	Yên Phong-Bắc Ninh	16/10/2017	1700247765
59	Nguyễn Thị T	29	TP Việt Trì-Phú Thọ	15/10/2017	1700243548
60	Lưu Thị Thanh N	20	Phủ Lý-Hà Nam	16/10/2017	1700249938
61	Hoàng Thị Vân A	26	Hai Bà Trưng-Hà Nội	18/10/2017	1700251510
62	Mai Thị V	41	Văn Đàn-Lào Cai	18/10/2017	1700251355
63	Phùng Thị D	51	K Bang-Gia Lai	17/10/2017	1700251058
64	Trịnh Thị T	27	Hoàng Hóa-Thanh Hóa	19/10/2017	1700252578
65	Bùi Thị H	31	Mỹ Đức-Hà Nội	20/10/2017	1700253532
66	Bùi Thị Mỹ H	34	Lục Ngạn-Bắc Giang	20/10/2017	1700253483
67	Đào Thị M	32	Khoái Châu-Hung Yên	23/10/2017	1700254417
68	Nguyễn Thị M	39	Thanh Hà-Hải Dương	23/10/2017	1700254900
69	Vũ Thanh H	39	Hoàn Kiếm-Hà Nội	23/10/2017	1700254925
70	Lê Thị H	35	Đông Đa-Hà Nội	22/10/2017	1700253295
71	Cao Thị T	22	Nam Trực-Nam Định	25/10/2017	1700257354
72	Vũ Thị H	32	Thuận Thành-Bắc Ninh	25/10/2017	1700257463
73	Giáp Thị H	32	Văn Lâm-Hung Yên	25/10/2017	1700257511
74	Nguyễn T.Lan P	23	TP Yên Bái-Yên Bái	25/10/2017	1700258304
75	Nguyễn Thị L	32	Chương Mỹ-Hà Nội	25/10/2017	1700257630
76	Vũ Thị Hoa	41	Thường Tín-Hà Nội	26/10/2017	1700256012
77	Nguyễn T.Huyền T	29	Hà Đông-Hà Nội	27/10/2017	1700259549
78	Trần Thanh H	32	Hai Bà Trưng-Hà Nội	27/10/2017	1700259492
79	Hà Thị O	33	Lập Thạch-Vĩnh Phúc	27/10/2017	0157298051
80	Bùi Thị T	27	Lạc Sơn-Hòa Bình	30/10/2017	1700260655
81	Đỗ Thị N	24	Yên Mỹ-Hung Yên	30/10/2017	1700261023
82	Trần Thùy G	26	Yên Thành-Nghệ An	30/10/2017	1700261029
83	Trần Thị T	25	Phú Xuyên-Hà Nội	30/10/2017	0052489062
84	Đào Thị P	27	TP Hà Giang-Hà Giang	31/10/2017	1700260858

85	Lê Thị T	31	Tĩnh Gia-Thanh Hóa	31/10/2017	1700251139
86	Nguyễn T.Tường V	33	Thanh Xuân-Hà Nội	01/11/2017	1700263535
87	Dương Thị M	29	Bình Xuyên-Vĩnh Phúc	01/11/2017	1700263139
88	Hoàng Thị H	33	Cầu Giấy-Hà Nội	31/10/2017	1700263732
89	Hồ Thị L	29	Quỳnh Lưu-Nghệ An	02/11/2017	1700264680
90	Nguyễn Thị N	28	Trực Ninh-Ninh Bình	02/11/2017	1700264038
91	Bùi Thị P	43	Hoài Đức-Hà Nội	07/11/2017	1700269548
92	Hoàng Thu T	35	Thanh Xuân-Hà Nội	09/11/2017	0001190061
93	Trần Thị H	27	Phú Xuyên-Hà Nội	01/11/2017	1600077426
94	Hoàng Lan P	31	Bảo Yên-Lào Cai	06/11/2017	1700268037
95	Bùi Thị T	26	TP Bắc Ninh-Bắc Ninh	04/11/2017	1700266877
96	Nguyễn T.Ánh T	30	Hai Bà Trưng-Hà Nội	05/11/2017	1700265810
97	Lê Thị D	36	Ứng Hòa-Hà Nội	08/11/2017	1700270464
98	Nguyễn T.Thu C	30	Đoan Hùng-Phú Thọ	08/11/2017	1700270463
99	Đào Thị H	42	Nam Trực-Nam Định	11/11/2017	1700270732
100	Nguyễn T.Lan H	27	Gia Lâm-Hà Nội	11/11/2017	0094539004
101	Vừ Thị Minh	24	Bắc Từ Liêm-Hà Nội	12/11/2017	1700273001
102	Nguyễn T.Tuyết N	34	TP Thái Nguyên-TN	11/11/2017	1700272860
103	Ngô Thị T	30	Tiền Hải-Thái Bình	14/11/2017	1700274529
104	Khuất Thị H	32	Phúc Thọ-Hà Nội	13/11/2017	1700273354
105	Ninh Hải C	28	TP Ninh Bình-Ninh Bình	13/11/2017	1700274244
106	Phạm Thị Tuyết M	22	Đông Anh-Hà Nội	15/11/2017	1700275737
107	Đỗ Thị S	35	Văn Lâm-Hung Yên	16/11/2017	1700276648
108	Nguyễn T.Thanh H	25	Ngô Quyền-Hải Phòng	16/11/2017	1700274376
109	Lê Thị V	27	Hoàng Mai-Hà Nội	20/11/2017	1700280166
110	Trần Thị T	32	Long Biên-Hà Nội	22/11/2017	1700281493
111	Nguyễn Phương B	39	Tiên Du-Bắc Ninh	21/11/2017	1700281377
112	Đặng Thị V	28	Tiên Lãng-Hải Phòng	21/11/2017	1700281239
113	Nguyễn Thị Như H	31	Thanh Trì-Hà Nội	18/11/2017	1600265200
114	Dương Thị L	43	Kim Động- Hưng Yên	21/11/2017	1700281376
115	Vũ Thùy D	22	Sơn Dương-Tuyên Quang	23/11/2017	1700280419
116	Trần Thị T	34	Cần Lộc-Hà Tĩnh	23/11/2017	1700283268
117	Nguyễn Thị P	26	Lập Thạch-Vĩnh Phúc	27/11/2017	1700285256
118	Nguyễn Thị H	34	Hoàng Mai-Hà Nội	27/11/2017	1700283801
119	Chu Thị L	37	TP Bắc Ninh-Bắc Ninh	04/10/2017	1700239706
120	Trần Thị H	32	Từ Sơn-Bắc Ninh	23/9/2017	1700229914
121	Nguyễn T. Thùy D	22	TX Phú Thọ-Phú Thọ	21/9/2017	1600064494
122	Phan Thu H	30	Hoàng Mai-Hà Nội	07/10/2017	1700238454
123	Nguyễn Thị T	30	Nam Sách-Hải Dương	23/9/2017	1700229493
124	Nguyễn Thị T	37	Kiến Xương-Thái Bình	23/9/2017	1700229947
125	Ngô Thị N	24	Cẩm Khê-Phú Thọ	23/9/2017	0090305004
126	Vũ Thị Thu T	29	Gia Lâm-Hà Nội	23/9/2017	1700229499
127	Nguyễn Thị T	24	Văn Lâm-Hung Yên	10/10/2017	1700245231
128	Lê Thị K	40	Yên Mỹ-Hung Yên	09/10/2017	1700241075
129	Cao T.Thanh H	26	TP Hưng Yên-Hung Yên	11/10/2017	1700246480

130	Đào Thị M	32	Khoái Châu-Hung Yên	21/10/2017	1700254417
131	Lê Thị P	22	Yên Phong-Bắc Ninh	13/10/2017	1700247765
132	Nguyễn T.Tuyết M	30	Hoàn Kiếm-Hà Nội	13/10/2017	1700248112
133	Nguyễn Thị T	29	Việt Trì-Phú Thọ	13/10/2017	1700243548
134	Vương T.Ngọc H	30	Quốc Oai-Hà Nội	13/10/2017	1700248220
135	Nguyễn Hải L	31	TP Hải Dương-Hải Dương	14/10/2017	1700248831
136	Vũ Thị H	31	TP Nam Định-Nam Định	14/10/2017	1700248623
137	Ngô T.Ngọc M	31	Hoàng Mai-Hà Nội	14/10/2017	1700248720
138	Trần Thị P	23	Nghĩa Hưng-Nam Định	23/10/2017	1700255830
139	Ngô Thị V	41	Cẩm Giang-Hải Dương	23/10/2017	1700254857
140	Vũ Thị L	21	Tiên Lữ-Hung Yên	18/10/2017	1700252319
141	Nguyễn Thị L	30	Yên Phong-Bắc Ninh	18/10/2017	1700101259
142	Trần Thùy G	26	Yên Thành-Nghệ An	28/10/2017	1700261029
143	Vũ Thị H	41	Thường Tín-Hà Nội	23/10/2017	1700256012
144	Chu Thị N	29	Từ Sơn-Bắc Ninh	30/10/2017	1700262121
145	Hoàng Thị P	23	Yên Phong-Bắc Ninh	30/10/2017	1700262556
146	Đông Thị M	33	Ngô Quyền-Hải Phòng	29/10/2017	1700261380
147	Nguyễn Thị T	36	Hai Bà Trưng-Hà Nội	01/11/2017	1700107643
148	Dương Thị H	32	Ứng Hòa-Hà Nội	31/10/2017	1700263456
149	Nguyễn Thị T	33	Gia Lâm-Hà Nội	31/10/2017	1700263251
150	Doãn Thị H	28	Yên Mỹ-Hung Yên	31/10/2017	1700263242
151	Đinh Thị T	39	Tứ Kỳ-Hải Dương	31/10/2017	1700263500
152	Nguyễn T.Minh C	24	Việt Trì-Phú Thọ	01/11/2017	1700264511
153	Bùi Thị T	26	TP Bắc Ninh-Bắc Ninh	04/11/2017	1700266877
154	Lê Thị T	29	Bình Giang-Hải Dương	16/11/2017	1700277246
155	Phạm Thị H	31	Kim Bảng-Hà Nam	08/11/2017	1700267660
156	Nguyễn Thị N	20	Tam Đường-Lai Châu	28/10/2017	1700260847
157	Nguyễn T.Như H	31	Thanh Trì-Hà Nội	18/11/2017	1600265200
158	Nguyễn Thị Đ	20	TP Hưng Yên-Hung Yên	20/11/2017	1700278912
159	Dương Thị H	40	Việt Trì-Phú Thọ	18/11/2017	1700278899
160	Vi Thị L	24	Chi Lăng-Lạng Sơn	21/11/2017	1700280716
161	Nguyễn Thị L	34	Văn Yên-Yên Bái	21/11/2017	1700280555
162	Lê Thị Q	20	Hai Bà Trưng-Hà Nội	21/11/2017	1700281005
163	Đặng Thị V	29	Tiên Lãng-Hà Nội	21/11/2017	1700281239
164	Nguyễn T.Minh P	34	TP Nam Định-Nam Định	17/11/2017	1700276315
165	Nông Thị L	24	Sơn Động-Bắc Giang	22/11/2017	1700281954
166	Nguyễn Thị M	30	Thường Tín-Hà Nội	20/11/2017	0100043002
167	Nguyễn Thu H	30	Hai Bà Trưng-Hà Nội	21/11/2017	1700279084
168	Nguyễn Thị M	35	Bình Xuyên-Vĩnh Phúc	25/11/2017	1600279084
169	Phạm Thị Lan A	31	Thanh Xuân-Hà Nội	28/11/2017	1700285629
170	Nguyễn Thị N	25	Tân Uyên-Lai Châu	29/11/2017	1700287233
171	Nguyễn T.Ngọc H	24	Kim Bôi-Hòa Bình	09/12/2017	1700205106
172	Phạm T.Kim A	20	Nho Quan-Ninh Bình	29/11/2017	1700286986
173	Nguyễn Thị T	34	Nam Sách-Hải Dương	30/11/2017	1700288214
174	Nguyễn Thị L	35	Hải Hậu-Nam Định	01/12/2017	1700288757

175	Phan Thị Hồng N	29	Phú Xuyên-Hà Nội	02/12/2017	1700289546
176	Đàm Thanh Y	32	TP Cao Bằng-Cao Bằng	02/12/2017	1700289545
177	Dương Thanh H	33	Lâm Thao-Phú Thọ	02/12/2017	1700287528
178	Nguyễn Thị Đ	33	Văn Lâm-Hung Yên	02/12/2017	1700289556
179	Lê Hồng N	29	Đông Đa-Hà Nội	06/12/2017	1700292799
180	Trần T.Thanh T	35	Vĩnh Yên-Vĩnh Phúc	09/12/2017	1700295028
181	Bùi Thị D	39	Long Biên-Hà Nội	11/12/2017	1700296180
182	Nguyễn T.Hà M	26	Cầu Giấy-Hà Nội	11/12/2017	1700296128
183	Sái Thị T	27	Vĩnh Yên-Vĩnh Phúc	16/12/2017	1700300160
184	Đinh Thị A	30	Mê Linh-Hà Nội	13/12/2017	1700298098
185	Chiu Sâm M	31	Đầm Hà-Quảng Ninh	13/12/2017	1700295320
186	Nguyễn Thị Đ	38	Đông Anh-Hà Nội	19/12/2017	0046076005
187	Nghiêm Hồng N	26	Hai Bà Trưng-Hà Nội	20/12/2017	1700302989
188	Trần Thị H	23	Yên Mô-Ninh Bình	14/12/2017	1700202456
189	Vi Thị H	20	Mai Sơn-Sơn La	19/12/2017	1700302158
190	Nguyễn Mai A	20	Cẩm Khê-Phú Thọ	22/12/2017	1700302742
191	Đoàn Thị V	31	Sóc Sơn-Hà Nội	23/12/2017	1700304697
192	Đặng Hồng G	42	Phú Xuyên-Hà Nội	31/01/2018	1800008989
193	Hoàng Thị T	28	Bình Gia-Lạng Sơn	22/12/2017	1700303852
194	Nguyễn T.Y V	22	Hà Đông-Hà Nội	23/12/2017	1700304903
195	Nguyễn Thị T	39	Thanh Trì-Hà Nội	01/01/2018	1700309448
196	Trần Thị L	33	Lý Nhân-Hà Nam	21/12/2017	1700303459
197	Nguyễn Thị T	32	Hoàng Mai-Hà Nội	02/1/2018	1800000799
198	Trần Thúy H	38	Mỹ Lộc-Nam Định	02/01/2018	1800000297
199	Trần Thị H	27	Vĩnh Lộc-Thanh Hóa	29/12/2017	1700306953
200	Phạm Thị H	33	Yên Mỹ-Hung Yên	31/12/2017	1700309682
201	Đào Thị T	29	Lập Thạch-Vĩnh Phúc	02/1/2018	0145429003
202	Nguyễn T.Thu H	22	Phú Xuyên-Hà Nội	04/1/2018	1800002696
203	Trần Thị P	36	Ba Đình-Hà Nội	04/1/2018	1800002738
204	Chu Thị C	41	Yên Mỹ-Hung Yên	04/1/2018	0098572002
205	Bùi Thị V	31	Thanh Xuân-Hà Nội	15/1/2018	1800010376
206	Phạm Hồng V	27	Hai Bà Trưng-Hà Nội	31/12/2017	1700309676
207	Đinh Thị Th	33	Phổ Yên-Thái Nguyên	08/1/2018	1800005230
208	Đặng Thị L	23	Hải Hậu-Nam Định	15/1/2018	1800008904
209	Nguyễn Thị H	36	Thuận Thành-Bắc Ninh	31/12/2017	1700309613
210	Phạm Thúy H	23	Tam Điệp-Ninh Bình	15/1/2018	1800009883
211	Phạm Thị H	33	Bào Yên-Lào Cai	16/1/2018	1800011366
212	Dương Thị T	38	Lập Thạch-Vĩnh Phúc	11/9/2017	1700218553
213	Nguyễn Thị H	33	Từ Sơn-Bắc Ninh	19/9/2017	1700226192
214	Lương T.Bích L	32	Phổ Yên-Thái Nguyên	22/9/2017	1700037090
215	Đoàn Thị Á	23	Hoàng Mai-Hà Nội	12/10/2017	1700245245
216	Phạm Thị Anh T	21	Việt Trì-Phú Thọ	13/10/2017	1700246616
217	Nguyễn Ngọc A	23	Hai Bà Trưng-Hà Nội	04/10/2017	1700240248
218	Trần T.Hồng G	44	Lý Nhân-Hà Nam	04/10/2017	1700239360
219	Hà Thị T	23	Tân Sơn-Phú Thọ	09/10/2017	1700244188

220	Lê Thị H	39	TP Hòa Bình-Hòa Bình	16/10/2017	1700250151
221	Nguyễn Thị C	23	TP Bắc Giang-Bắc Giang	17/10/2017	1700254634
222	Vũ Thị Lan A	32	Gia Lâm-Hà Nội	09/10/2017	170052366
223	Lê Thị Ngọc A	26	Đan Phượng-Hà Nội	29/10/2017	1700259571
224	Nguyễn Thị L	22	Lương Tài-Bắc Ninh	31/10/2017	1700135998
225	Bùi T.Quỳnh P	25	TP Thái Nguyên-Thái Nguyên	04/12/2017	1700290821
226	Hoàng Thị H	36	Nghĩa Lộ-Yên Bái	06/12/2017	1700292165
227	Nguyễn Thị H	44	Hải Hậu-Nam Định	30/11/2017	1700213966
228	Nguyễn T.Giáng H	27	Hoàn Kiếm-Hà Nội	19/12/2017	1700099243
229	Phùng T.Bích Ph	25	Hoàn Kiếm-Hà Nội	25/12/2017	1700303203
230	Lê Thị T	36	Thường Tín-Hà Nội	26/12/2017	1700306759
231	Tăng Thị H	29	Sơn Tây-Hà Nội	24/1/2018	1800017127
232	Nguyễn Thị T	30	Long Biên-Hà Nội	07/2/2018	1700268893
233	Đỗ Thị H	30	Bình Lục-Hà Nam	06/2/2018	0021028002
234	Đỗ Thị H	26	Tiên Lữ-Hung Yên	17/2/2018	1800028560
235	Đỗ Thị L	38	Hoài Đức-Hà Nội	09/2/2018	1500033108
236	Nguyễn Thị M	32	Tam Điệp-Ninh Bình	16/4/2018	1600082020
237	Đào Thị H	29	Khoái Châu-Hung Yên	11/4/2018	1800072677
238	Vũ Thị Kim T	40	TP Yên Bái-Yên Bái	10/3/2018	1800043730
239	Nguyễn T.Thu H	40	Thanh Xuân-Hà Nội	12/3/2018	1800044879
240	Vũ Ánh H	32	Đoan Hùng-Phú Thọ	05/3/2018	1700030866
241	Đàm T.Hồng N	29	Đoan Hùng-Phú Thọ	10/3/2018	1700137567

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

Xác nhận của giáo viên hướng dẫn

Xác nhận của Bệnh viện