

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN HỮU TRUNG

**GIÁ TRỊ TIÊN ĐOÁN TIỀN SẢN GIẬT CỦA
sFlt-1 VÀ PIGF, TỶ SỐ sFlt-1/PIGF Ở THAI PHỤ 24 - 28 TUẦN
TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. HỒ CHÍ MINH – 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN HỮU TRUNG

**GIÁ TRỊ TIỀN ĐOÁN TIỀN SẢN GIẬT CỦA
sFlt-1 VÀ PIGF, TỶ SỐ sFlt-1/PIGF Ở THAI PHỤ 24 - 28 TUẦN
TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

Chuyên ngành : Sản Phụ Khoa

Mã số : 62720131

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC: GS. TS. NGUYỄN DUY TÀI

PGS. TS. VÕ MINH TUẤN

TP. HỒ CHÍ MINH – 2017

LỜI CAM ĐOAN

Tôi cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, dữ kiện được sử dụng trong luận văn này là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nghiên cứu nào khác.

Tác giả luận án

Nguyễn Hữu Trung

MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bì	
Lời cam đoan	
Mục lục	
Danh mục các chữ viết tắt	
Danh mục thuật ngữ đối chiếu Anh - Việt	
Danh mục các bảng	
Danh mục các biểu đồ	
Danh mục các sơ đồ	
Danh mục các hình	
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Mục tiêu nghiên cứu	4
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	5
1.1. Tăng huyết áp trong thai kỳ.....	5
1.2. Cơ chế bệnh sinh của tiền sản giật	11
1.3. Lịch sử các nghiên cứu về sFlt-1, PlGF trong tiền sản giật	20
1.4. Nghiên cứu bệnh – chứng lồng (Nested case – control study).....	25
1.5. Ảnh hưởng của việc lưu trữ thời gian dài trên giá trị của sFlt-1, PlGF.....	26
1.6. Phương pháp định lượng sFlt-1, PlGF theo kỹ thuật miễn dịch Sandwich	26
1.7. Thời điểm thực hiện tầm soát tiền sản giật	27
1.8. Lựa chọn đối tượng để tầm soát tiền sản giật.....	28
1.9. Mối liên quan giữa giá trị nồng độ sFlt-1, PlGF và tỷ số sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24-28 với sự xuất hiện TSG ở nhóm thai phụ nguy cơ cao ..	29
1.10. Ngưỡng giá trị của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF trong tiên đoán tiền sản giật	32
1.11. Tình hình thực tế tại Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.....	35
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.1. Thiết kế nghiên cứu	37
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	37

2.3. Ước lượng cỡ mẫu	38
2.4. Cách chọn mẫu	41
2.5. Công cụ thu thập số liệu	41
2.6. Phương pháp thu thập số liệu	41
2.7. Biến số phân tích	50
2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu.....	53
2.9. Nhân sự.....	55
2.10. Vấn đề y đức.....	55
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	58
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng trong nghiên cứu đoàn hệ.....	58
3.2. Cấu phần nghiên cứu bệnh – chứng lồng	64
Chương 4. BÀN LUẬN.....	78
4.1. Tính cấp thiết của đề tài nghiên cứu.....	78
4.2. Tính thời sự của đề tài nghiên cứu	79
4.3. Phương pháp nghiên cứu	79
4.4. Kết quả nghiên cứu.....	87
KẾT LUẬN.....	117
KIẾN NGHỊ	118
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	
Phụ lục 1: Hình ảnh trong nghiên cứu	
Phụ lục 2: Giấy chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh	
Phụ lục 3: Phiếu thông tin cho thai phụ về nghiên cứu và bản đồng thuận tham gia nghiên cứu	
Phụ lục 4: Phiếu thu thập thông tin nghiên cứu	
Phụ lục 5: Danh sách thai phụ tham gia nghiên cứu (câu phần bệnh chứng)	

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
ALT	: alanin-amino transferase
AST	: aspartat-amino transferase
AT1-AA	: angiotensin II type I receptor agonistic autoantibodies
AUC	: Area under the ROC curve
BMI	: Body mass index
BV	: Bệnh viện
ĐHYD	: Đại học Y Dược
ĐTĐ	: Đái tháo đường
ECLIA	: Electro Chemiluminescence Immunoassay
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
Flt-1	: fms-like tyrosyl kinase-1
Flk-1/KDR	: Fetal liver kinase-1/Kinase Domain-containing Receptor
HELLP	: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet
KTC	: Khoảng tin cậy
LDH	: Lactate Dehydrogenase
PIGF	: Placental Growth Factor
PRECOG	: The preeclampsia community guideline
Q ₁	: Quater 1 (0->25%)
Q ₂	: Quater 2 (25%->50%)
Q ₃	: Quater 3 (50%->75%)
Q ₄	: Quater 4 (75%->100%)
ROC	: Receiver Operating Characteristic
sEng	: Soluble endoglin
SGOT	: serum Glutamo-oxalo transaminase
SGPT	: serum Glutamo-pyruvic transaminase

sFlt-1 : Soluble fms-like tyrosine kinase
sVEGFR-1 : Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1
SSHTTĐ Sai số hệ thống tương đối
THA : Tăng huyết áp
TSG : Tiền sản giật
TP. HCM : Thành phố Hồ Chí Minh
VEGF : Vascular endothelial growth factor

DANH MỤC THUẬT NGỮ ĐỐI CHIẾU ANH - VIỆT

Angiogenesis	: Sự tạo mạch
Anti-angiogenesis	: Chất kháng tạo mạch
Body mass index	: Chỉ số khối cơ thể
Conditional Case Control Study	: Nghiên cứu bệnh chứng truyền thống
Elevated liver enzymes	: Tăng men gan
Nested case- control study	: Thiết kế nghiên cứu bệnh chứng lồng
Hemolysis	: Tán huyết
Invasive endothelial phenotype	: Kiểu tế bào nội mạc xâm lấn
Low platelet	: Giảm tiểu cầu
Nested Case- Control	: Bệnh chứng lồng
Preeclampsia superimposed	: Tiền sản giật ghép
Pseudovasculogenesis	: Giả mạch máu
Placental growth factor	: Yếu tố phát triển nhau
Pro-angiogenesis	: Yếu tố tạo mạch
Placental protein 13	: Protein nhau 13
Soluble fms-like tyrosine kinase	: Dạng hòa tan của receptor VEGF -1
Soluble endoglin	: Endoglin hòa tan
Subclinical preeclampsia	: Tiền sản giật dưới lâm sàng
Vascular mimicry	: Bắt chước mạch máu
Vasculogenesis	: Hình thành mạch
Vascular endothelial growth factor	: Yếu tố phát triển nội mô mạch máu

DANH MỤC CÁC BẢNG

	Trang
Bảng 1.1 Nồng độ sFlt-1, PlGF và sFlt-1/PlGF lúc 24-28 tuần của thai phụ bình thường	32
Bảng 1.2 Ngưỡng giá trị sFlt-1/PlGF trong tầm soát tiền sản giật qua các nghiên cứu.....	34
Bảng 2.1 Bảng tính cỡ mẫu (tỉ lệ bệnh:chứng; 1:2)	40
Bảng 2.2 Các biến số nghiên cứu	50
Bảng 3.1 Đặc điểm dịch tễ của đối tượng nghiên cứu (n = 466)	60
Bảng 3.2 Đặc điểm tiền sử gia đình và bản thân của đối tượng nghiên cứu (n = 466)	61
Bảng 3.3 Chỉ số nhân trắc học của mẹ, tuổi thai và cân nặng của trẻ lúc sinh (n=466).....	62
Bảng 3.4 Đặc điểm tuổi thai lúc lấy máu lưu trữ, protein niệu, Creatinine máu của thai phụ lúc mang thai và kết cục thai kỳ (n=466).....	63
Bảng 3.5 Độ chính xác xét nghiệm sFlt-1, PlGF trên huyết thanh kiểm tra trong một lần thực hiện.....	65
Bảng 3.6 Độ chính xác của xét nghiệm sFlt-1, PlGF trên huyết thanh kiểm tra trong nhiều lần thực hiện	66
Bảng 3.7 Độ xác thực của huyết thanh kiểm tra sFlt-1, PlGF	66
Bảng 3.8 Đặc điểm giá trị sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ở hai nhóm bệnh chứng (n = 97)	68
Bảng 3.9 Liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng đến tiền sản giật.....	70
Bảng 3.10 Liên quan giữa các đặc điểm xét nghiệm sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF với TSG qua phân tích phân nhóm theo các khoảng Q ₁ , Q ₂ , Q ₃ , Q ₄	72
Bảng 3.11 Liên quan giữa đặc điểm xét nghiệm sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF với tiền sản giật	73

Bảng 3.12	Kết quả phân tích đa biến	75
Bảng 3.13	Giá trị tiên lượng của sFlt-1 (khoảng Q_4), PlGF (khoảng Q_1), sFlt-1/PlGF (khoảng Q_4)	76
Bảng 4.1	Mối liên quan giữa sFlt-1 với tiền sản giật và khoảng Q_4 của sFlt-1	98
Bảng 4.2	Mối liên quan giữa sFlt-1 với tiền sản giật và giá trị ngưỡng của sFlt-1 trong tiên đoán tiền sản giật.....	99
Bảng 4.3	Mối liên quan giữa PlGF với tiền sản giật và khoảng Q_1 của PlGF	102
Bảng 4.4	Mối liên quan giữa PlGF với tiền sản giật và giá trị ngưỡng của PlGF trong tiên đoán tiền sản giật.....	103
Bảng 4.5	Mối liên quan giữa sFlt-1/PlGF với tiền sản giật và khoảng Q_4 của sFlt-1/PlGF.....	105
Bảng 4.6	Mối liên quan giữa sFlt-1/PlGF với tiền sản giật và giá trị ngưỡng của sFlt-1/PlGF trong tiên đoán tiền sản giật.....	106
Bảng 4.7	Ngưỡng tứ phân vị trên của sFlt-1/PlGF (xác định khoảng Q_4) trong tiên đoán tiền sản giật qua các nghiên cứu	110

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

	Trang
Biểu đồ 1.1 Nồng độ sFlt-1 ở thai phụ bình thường và thai phụ tiền sản giật	20
Biểu đồ 1.2 Nồng độ sFlt-1 theo số tuần trước khi xuất hiện triệu chứng tiền sản giật	21
Biểu đồ 1.3 Nồng độ PlGF ở thai phụ bình thường và thai phụ tiền sản giật	22
Biểu đồ 1.4 Nồng độ PlGF theo số tuần trước khi xuất hiện triệu chứng tiền sản giật	23

Biểu đồ 1.5 Tỷ số sFlt-1/PlGF của nhóm bị tiền sản giật và nhóm chứng với số tuần trước khi bị tiền sản giật non tháng	24
--	----

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

	Trang
Sơ đồ 2.1 Tóm tắt các bước thu thập số liệu	49
Sơ đồ 3.1 Số bệnh nhân tham gia từng giai đoạn của quy trình nghiên cứu	58

DANH MỤC CÁC HÌNH

	Trang
Hình 1.1 Bất thường bánh nhau trong tiền sản giật.....	14
Hình 1.2 Cơ chế tác dụng của sFlt-1, PlGF trong sinh bệnh học tiền sản giật	17
Hình 1.3 Vai trò của sFlt-1 trong tiền sản giật.....	18
Hình 1.4 Tóm tắt cơ chế sinh bệnh của tiền sản giật	19

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền sản giật là một bệnh lý thường gặp ở các thai phụ, chiếm khoảng 5% - 8% các thai kỳ [11]. Nếu không được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời, tiền sản giật có thể để lại những biến chứng trầm trọng như suy thận cấp, suy gan, rối loạn đông máu, sản giật và tử vong. Cho đến ngày nay, tiền sản giật vẫn còn là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong cho bà mẹ và trẻ sơ sinh trên toàn thế giới, nhất là ở các nước đang phát triển [32]. Hàng năm, 42% các trường hợp tử vong của người mẹ trên thế giới có nguyên nhân là tiền sản giật [90]. Ngoài ra, tiền sản giật cũng là nguyên nhân hàng đầu của các trường hợp có chỉ định chủ động chấm dứt thai kỳ khi thai chưa trưởng thành. 15% các trường hợp sinh non có nguyên nhân tiền sản giật [84].

Việc tiên đoán và chẩn đoán sớm tiền sản giật nhằm dự phòng những diễn tiến nặng của bệnh vẫn còn hạn chế do triệu chứng lâm sàng của tiền sản giật quá đa dạng và phức tạp, giá trị của các triệu chứng lâm sàng trong tiêu chuẩn chẩn đoán hiện tại rất thấp để tiên đoán kết cục của bà mẹ và thai nhi [97]. Việc diễn tiến đến tiền sản giật nặng, sản giật, hội chứng HELLP (tán huyết, tăng men gan, giảm tiểu cầu) vẫn còn là một vấn đề bỏ ngỏ, không thể tiên lượng được. Một số nghiên cứu cho rằng việc tăng men gan trong hội chứng HELLP có thể không kèm với tăng huyết áp và 20% các trường hợp sản giật không kèm với tăng huyết áp hoặc đạm niệu. Ngược lại, một vài bệnh nhân bị tiền sản giật có thể mang thai đến lúc thai đủ tháng mà không có biến chứng. Từ những trường hợp ngoại lệ này, một số tác giả cho rằng tiêu chuẩn chẩn đoán tiền sản giật hiện nay có điều gì đó chưa hoàn chỉnh, khái niệm tiền sản giật, sản giật “không điển hình” đã được ra đời [78].

Cho đến đầu thế kỷ 21, cơ chế bệnh sinh của tiền sản giật vẫn còn chưa rõ. Năm 2004, Levine [42] trong một nghiên cứu bệnh chứng lồng cho thấy nồng độ PIGF (Placental Growth Factor) giảm từ tuần thứ 13-16 của thai kỳ và nồng độ sFlt-1 (Soluble fms-like tyrosine kinase) cũng như tỷ số sFlt-1/PIGF tăng khoảng

5 tuần trước khi các triệu chứng lâm sàng của tiền sản giật xuất hiện. Từ đó, nhiều nghiên cứu trên thế giới đã khảo sát mối liên quan giữa sFlt-1, PlGF và tỷ số sFlt1/PlGF với bệnh lý tiền sản giật [36],[42],[58],[68],[85]. Đa số các nghiên cứu cũng tìm ra mối liên quan này trong đó nồng độ sFlt-1 tăng cao ở nhóm sau này bị tiền sản giật và nồng độ PlGF thì giảm [17],[50],[55],[56],[67],[76],[79],[91]. Điều này đề ra việc định lượng những chất này như một phương pháp tầm soát tiền sản giật [14],[42],[76].

Việc lựa chọn đối tượng để tầm soát tiền sản giật thay đổi tùy theo nghiên cứu. Trong một báo cáo năm 2010, Espinoza kết luận rằng việc tầm soát tiền sản giật ở những thai phụ có nguy cơ thấp có giá trị tiên đoán dương thấp từ 8-33% [24]. Việc can thiệp dự phòng vào nhóm có kết quả tầm soát dương tính sẽ dẫn đến một số lượng lớn bệnh nhân sẽ không được hưởng lợi từ việc can thiệp này. Từ đó việc tầm soát tiền sản giật trên những thai phụ có nguy cơ cao được đề ra.

Việc lựa chọn thời điểm thực hiện xét nghiệm được tính toán kỹ sao cho có khả năng tầm soát được các trường hợp tiền sản giật một cách hợp lý nhất cho phù hợp trong tình hình y khoa của mỗi nước. Đa số những trường hợp tiền sản giật phát hiện trước 28 tuần thường là nặng, đòi hỏi phải chấm dứt thai kỳ và trẻ sinh ra không thể nuôi được trong hoàn cảnh của Việt Nam. Do đó, việc xét nghiệm thực hiện trước 23 tuần có thể nói là không cần thiết. Hơn nữa, trong thực tế, số trường hợp tiền sản giật phát hiện trước 28 tuần thường hạn chế nên việc đề ra thực hiện xét nghiệm trong giai đoạn trước 23 tuần để tầm soát những trường hợp này là được xem là khá lãng phí trong hoàn cảnh hiện tại. Ngược lại, nếu thực hiện xét nghiệm này từ sau 29 tuần thì chỉ giúp phát hiện những trường hợp tiền sản giật khởi phát muộn ở tuổi thai từ sau 34 tuần (xảy ra sau thời điểm xét nghiệm máu 5 tuần) và bỏ qua việc phát hiện những trường hợp tiền sản giật khởi phát sớm ở tuổi thai nhỏ hơn 34 tuần. Vấn đề khó cho các nhà sản khoa là việc xử trí ở những trường hợp tiền sản giật khởi phát sớm chứ không phải ở nhóm tiền sản giật khởi phát muộn. Chính vì vậy, nhiều nghiên cứu đã đề cập đến thời điểm xét

nghiệm sFlt-1, PlGF và tỷ số sFlt-1/PlGF ở thời điểm 24 - 28 tuần [17],[19],[50],[55],[67],[79],[91].

Hiện nay, tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về mối liên quan giữa các xét nghiệm sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF với tiền sản giật. Trong một nghiên cứu về nồng độ của sFlt-1, PlGF và tỷ số sFlt-1/PlGF ở thai phụ bình thường không bị tiền sản giật năm 2011, Nguyễn Chính Nghĩa và cộng sự đã nhận định rằng có sự khác biệt về nồng độ của sFlt-1, PlGF và tỷ số sFlt-1/PlGF của thai phụ bình thường người Việt Nam so với báo cáo của một số tác giả nước ngoài [6]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm xác định mối liên quan của sFlt-1, PlGF, tỷ số sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24-28 với bệnh lý tiền sản giật trên những thai phụ có nguy cơ cao. Từ đó, việc tư vấn và thực hiện những can thiệp lên thai kỳ ở những thời điểm thích hợp nhằm làm giảm bệnh suất và tử suất cho cả mẹ và thai nhi.

Câu hỏi nghiên cứu:

Có mối liên quan giữa giá trị của sFlt-1, PlGF, tỷ số sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24-28 với sự xuất hiện tiền sản giật ở nhóm thai phụ nguy cơ cao bị tiền sản giật tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh hay không?

Mục tiêu nghiên cứu

- 1) Xác định mối liên quan giữa giá trị của sFlt-1 ở tuần thai 24-28 với sự xuất hiện tiền sản giật ở nhóm thai phụ có nguy cơ cao tiền sản giật.
- 2) Xác định mối liên quan giữa giá trị của PlGF ở tuần thai 24-28 với sự xuất hiện tiền sản giật ở nhóm thai phụ có nguy cơ cao tiền sản giật.
- 3) Xác định mối liên quan giữa giá trị của sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24-28 với sự xuất hiện tiền sản giật ở nhóm thai phụ có nguy cơ cao tiền sản giật.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tăng huyết áp trong thai kỳ

1.1.1. Định nghĩa và phân loại tăng huyết áp trong thai kỳ

Theo Hiệp hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ năm 2013 [60], tăng huyết áp trong thai kỳ gồm có năm loại:

- 1) Tiền sản giật - sản giật
- 2) Tăng huyết áp mạn tính (của bất kỳ nguyên nhân)
- 3) Tiền sản giật ghép trên tăng huyết áp mãn
- 4) Tăng huyết áp thai kỳ
- 5) Tăng huyết áp hậu sản.

“Tăng huyết áp” được xác định khi huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg (đo 2 lần cách nhau 4 giờ ở cánh tay trong tư thế ngồi). Nếu huyết áp $\geq 160/110$ mmHg khi đo 1 lần cũng có thể xác định là tăng huyết áp mà không cần đo lặp lại nhằm cho việc điều trị hạ áp không bị chậm trễ.

“Protein niệu” được xác định khi Dipstick $\geq 1+$, protein niệu trong tổng phân tích nước tiểu ≥ 30 mg/dL [82] hay protein nước tiểu ≥ 300 mg/24h.

“Tiền sản giật” được xác định khi có tăng huyết áp theo tiêu chuẩn ở trên, xuất hiện sau tuần lễ thứ 20 của thai kỳ, kèm protein niệu (Dipstick $\geq 1+$ hay protein niệu ≥ 300 mg/24 giờ hay protein niệu ≥ 30 mg/dL).

Từ năm 2013, Hiệp hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ loại bỏ sự phụ thuộc của chẩn đoán các loại rối loạn huyết áp trong thai kỳ trên protein niệu. Trong trường hợp không có protein niệu, tiền sản giật được chẩn đoán khi có tăng huyết áp kết hợp với giảm tiểu cầu (tiểu cầu dưới $100.000/\mu\text{L}$), suy chức năng gan (nồng độ men gan trong máu cao gấp đôi so với bình thường, sự phát triển mới của suy thận (Creatinine huyết thanh $\geq 1,1$ mg/dL), phù phổi, hoặc rối loạn thị giác hoặc rối loạn não mới khởi phát.

“Tiền sản giật nặng” được xác định khi tiền sản giật có kèm một trong các dấu hiệu sau:

- Huyết áp tâm thu ≥ 160 mmHg hoặc huyết áp tâm trương ≥ 110 mmHg, đo 2 lần cách nhau 4 giờ sau khi thai phụ nằm nghỉ tại giường.
- Tiểu cầu $\leq 100.000/\mu\text{L}$
- Suy chức năng gan: men gan tăng cao gấp đôi so với bình thường, đau thượng vị hoặc hạ sườn phải không đáp ứng với điều trị hoặc không do nguyên nhân khác.
- Suy thận tiến triển: Creatinine $\geq 1,1$ mg/dL
- Phù phổi.
- Rối loạn não hoặc thị lực mới khởi phát.

“Tăng huyết áp thai kỳ” được xác định khi có tăng huyết áp theo tiêu chuẩn ở trên, xuất hiện sau tuần lễ thứ 20 của thai kỳ, không kèm protein niệu và các rối loạn ở các cơ quan đích.

“Tăng huyết áp mãn” là tình trạng tăng huyết áp xảy ra trước khi mang thai hoặc trước tuần thứ 20 của thai kỳ.

“Tiền sản giật ghép trên tăng huyết áp” là tình trạng tiền sản giật xảy ra trên những thai phụ có tăng huyết áp trước đây.

“Hội chứng HELLP” là khi thai phụ bị tiền sản giật kèm theo tán huyết, tăng men gan, giảm tiểu cầu.

Tiền sản giật nếu khởi phát trước 34 tuần được gọi là tiền sản giật khởi phát sớm. Tiền sản giật nếu khởi phát từ 34 tuần trở đi được gọi là tiền sản giật khởi phát muộn.

Phù, một triệu chứng cổ điển của căn bệnh này, hiện nay không còn coi là một triệu chứng của bệnh vì độ nhạy và độ đặc hiệu của triệu chứng này quá thấp. Các xét nghiệm cận lâm sàng như chức năng gan, định lượng protein trong nước tiểu, Creatinine huyết thanh có thể giúp xác định mức độ tổn thương của các cơ quan đích nhưng không đặc hiệu cho tiền sản giật. Tăng acid uric trong máu

thường gặp trong tiền sản giật hơn so với những thai phụ có huyết áp bình thường, được sử dụng để hỗ trợ chẩn đoán và tiên lượng kết cục của tiền sản giật, không có giá trị tiên đoán tiền sản giật [87].

1.1.2. *Biến chứng của tiền sản giật*

Tiền sản giật có thể gây những biến chứng sớm và muộn trên cả mẹ và thai nhi.

Các biến chứng của tiền sản giật ở mẹ như suy thận cấp, nhau bong non, sản giật, phù phổi, tổn thương gan cấp, tán huyết, giảm tiểu cầu. Hội chứng HELLP gồm tán huyết, tăng men gan, giảm tiểu cầu. Sản giật xảy ra trong 2% các trường hợp tiền sản giật, trong đó 1/3 các trường hợp xảy ra sau sinh, có thể đến 6 tuần sau sinh.

Các biến chứng ảnh hưởng đến sự phát triển của thai nhi gồm thai non tháng, thai chậm phát triển trong tử cung (có thể lên đến 30%), thiếu ối, loạn sản tiểu phế quản và tăng tỷ lệ tử vong chu sinh [71]. Ảnh hưởng về lâu dài trên trẻ sinh ra là tăng nguy cơ đột quỵ và tăng huyết áp khi trẻ lớn [21].

Ngoài các ảnh hưởng về lâu dài cho trẻ sinh ra, phụ nữ bị tiền sản giật có nguy cơ tăng huyết áp về sau gấp 3,7 lần, nguy cơ bị bệnh mạch vành tăng lên gấp 2,2 lần và nguy cơ bị đột quỵ tăng lên gấp 1,8 lần so với những thai phụ không bị tiền sản giật [21]. Khoảng 20% phụ nữ có tiền căn bị tiền sản giật khi mang thai sẽ bị tăng huyết áp hoặc tiểu albumin vi thể trong vòng 7 năm sau so với 2% ở những phụ nữ không có tiền căn trên. Những người đã từng bị tiền sản giật nặng, tiền sản giật tái phát, tiền sản giật kèm sinh non, tiền sản giật kèm thai chậm tăng trưởng trong tử cung có nguy cơ bị bệnh tim mạch về sau cao hơn nữa [93].

1.1.3. *Đặc điểm dịch tễ học và yếu tố nguy cơ của tiền sản giật*

Tỷ suất tiền sản giật chưa được biết chính xác, tuy nhiên dao động khoảng 5% - 8% [11]. Theo báo cáo của Ananth (2013), tỷ suất tiền sản giật từ năm 1980-2010 ở Mỹ vẫn ổn định nhưng tỷ suất tiền sản giật nặng có khuynh hướng tăng lên [9],[60]. Tại Việt Nam, tỷ suất tiền sản giật theo báo cáo của Trần Hán Chúc

năm 1999 là từ 5% đến 6% [3]. Tuy nhiên, theo thống kê ở Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2003, tỷ suất tiền sản giật là 3,96% [4].

Các yếu tố nguy cơ của tiền sản giật gồm đa thai, con so, tiền sản giật trong thai kỳ trước, tăng huyết áp mãn, đái tháo đường trước khi có thai, bệnh mô liên kết và mạch máu, béo phì, tuổi mẹ trên 35, chủng tộc da đen [11]. Vai trò chính xác của yếu tố di truyền và môi trường trên nguy cơ và xuất độ tiền sản giật chưa được hiểu rõ mặc dù có một số bằng chứng cho thấy tiền sản giật có liên quan đến yếu tố di truyền. Trong nhóm nguy cơ cao này, tỷ suất tiền sản giật thay đổi tùy theo các nghiên cứu. Theo báo cáo của Moore Simas [56] tại Mỹ và Noori tại Anh [58], tỷ suất tiền sản giật ở nhóm thai phụ có nguy cơ cao là 13%. Còn theo báo cáo của Nguyễn Chính Nghĩa [6] tại Việt Nam, tỷ lệ này là 18%.

Theo báo cáo của Epslin năm 2001, tiền sử gia đình bên cha hoặc mẹ bị tiền sản giật cũng làm tăng nguy cơ mắc bệnh này khi mang thai [25]. Nguy cơ bị tiền sản giật tái phát tăng lên gấp 7 lần ở những người từng bị tiền sản giật trong thời gian mang thai trước đây [20]. Đa thai là một yếu tố nguy cơ trong đó, tam thai có nguy cơ bị tiền sản giật nhiều hơn song thai do sự tăng thể tích bánh nhau [20]. Con so [20] hoặc con rạ nhưng là con lần đầu của người chồng thứ hai [89], khoảng cách giữa hai lần sinh cách xa trên 10 năm [35] cũng là những yếu tố nguy cơ của tiền sản giật. Ngoài ra, những yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch cũng có liên quan đến tiền sản giật như mẹ lớn hơn 40 tuổi, béo phì, tiền căn bản thân bị tăng huyết áp, đái tháo đường [20],[95],[96].

Theo Hội tiền sản giật Anh quốc PRECOG II [52], nguy cơ bị tiền sản giật ở những thai phụ có tiền căn tiền sản giật là 7,2 (KTC 95%: 5,9 đến 8,8), đái tháo đường trước mang thai là 3,6 (KTC 95%: 2,5 đến 5), đa thai là 3 (KTC 95%: 2 đến 4,2), con so là 2,9 (KTC 95%: 1,3 đến 6,6), tiền sử gia đình bị tiền sản giật là 2,9 (KTC 95%: 1,7 đến 4,9), mẹ lớn hơn 40 tuổi là 1,7 (KTC 95%: 1,2 đến 2,3) ở người con so và 1,6 (KTC 95%: 1,3 đến 1,9) ở người con rạ. Nguy cơ tiền sản giật

cũng tăng ở người có tiền căn bị tăng huyết áp, khoảng cách 2 lần sinh lớn hơn 10 năm.

1.1.4. *Dự phòng tiền sản giật*

Mặc dù không có phương pháp điều trị tiền sản giật hiệu quả nào khác ngoài việc lấy thai và nhau ra khỏi buồng tử cung, một số yếu tố có khả năng giảm nguy cơ căn bệnh này đã được đề cập đến.

1.1.4.1. *Bổ sung Aspirin liều thấp*

Aspirin liều thấp, loại thuốc được sử dụng hầu hết trong các bệnh tim mạch, đã được nghiên cứu rộng rãi về vai trò ngăn ngừa tiền sản giật.

Nguyên nhân của việc sử dụng Aspirin liều thấp để dự phòng tiền sản giật bắt nguồn từ giả thuyết về cơ chế sinh lý bệnh của tiền sản giật. Theo giả thuyết này, tiền sản giật là do quá trình làm tổ của nguyên bào nuôi bị tổn thương trong thời kỳ đầu của thai kỳ. Sự tổn thương này dẫn đến sự kích hoạt tiểu cầu và hệ thống đông máu, gây mất cân bằng tỷ số Thromboxan A₂/ Prostacyclin. Sử dụng Aspirin liều thấp trong thai kỳ giúp ức chế sự tổng hợp yếu tố có nguồn gốc từ tiểu cầu (Thromboxane A₂) mà không ảnh hưởng đến sự sản xuất Prostacyclin, có khả năng giúp ngăn ngừa sự xuất hiện tiền sản giật [100].

Trong những năm 1980, các nghiên cứu ban đầu về việc sử dụng Aspirin trên một số lượng nhỏ phụ nữ có nguy cơ rất cao bị tiền sản giật (phụ nữ có tiền căn tiền sản giật nặng, thai chậm phát triển trong tử cung hoặc thai lưu) đã báo cáo rằng có sự sụt giảm đáng kể về nồng độ Thromboxane A₂ và tỷ lệ mắc tiền sản giật [101] ở những thai phụ sử dụng Aspirin so với những thai phụ không sử dụng [102]. Tuy nhiên, trong một báo cáo của Mostello năm 2008 thực hiện trên 1100 phụ nữ có nguy cơ trung bình và cao lại không cho thấy bất kỳ lợi ích đáng kể nào của việc sử dụng Aspirin trong phòng ngừa tiền sản giật hoặc các kết cục bất lợi khác [103].

Nhiều nghiên cứu về sau đã cố gắng xác định nhóm phụ nữ nào được hưởng lợi từ việc sử dụng Aspirin. Sinh con đầu lòng là một trong những yếu tố nguy cơ

quan trọng và phổ biến nhất của tiền sản giật. Một nghiên cứu trên hơn 3000 phụ nữ mang thai lần đầu được chia thành hai nhóm ngẫu nhiên trong việc sử dụng Aspirin liều thấp hoặc giả dược đã báo cáo rằng nguy cơ bị tiền sản giật ở nhóm sử dụng Aspirin là 0,7 (KTC 95%: 0,6 đến 1,0) so với nhóm dùng giả dược [104]. Tuy nhiên, nguy cơ tiền sản giật giảm nhiều nhất ở phụ nữ có huyết áp trước lúc mang thai ở giới hạn trên. Phillip năm 2004 báo cáo một nghiên cứu sử dụng Aspirin trên những thai phụ có Doppler động mạch tử cung bất thường lúc 23 tuần cho thấy tỷ lệ bị tiền sản giật khi sử dụng Aspirin không giảm so với nhóm không sử dụng (18% trong nhóm dùng Aspirin so với 19% trong nhóm chứng, $p = 0,6$) [105].

Năm 2014, trong một tổng quan hệ thống về các ảnh hưởng có lợi và gây hại của Aspirin trong việc ngăn ngừa tiền sản giật cũng như làm giảm bệnh suất và tử suất do căn bệnh này [28], Henderson JT kết luận rằng Aspirin liều thấp giảm 2-5% tỷ lệ tiền sản giật và không có tác dụng có hại trên mẹ và trẻ sơ sinh.

1.1.4.2. *Bổ sung Canxi*

Một số báo cáo trong những năm trước đây đã cho thấy việc bổ sung Canxi có thể làm giảm tỷ lệ mắc tiền sản giật [99]. Vào năm 1952, một số báo cáo cho thấy những phụ nữ Ethiopia, với chế độ ăn uống giàu Canxi, có tỷ lệ mắc tiền sản giật thấp [108]. Sử dụng Canxi không được khuyến cáo trong dân số mang thai khỏe mạnh [99], nhưng liệu bổ sung Canxi trong các nhóm nguy cơ cao tiền sản giật có lợi hay không vẫn còn chưa chắc chắn.

Để khảo sát thêm về hiệu quả dự phòng của Canxi đối với tiền sản giật, một nghiên cứu tổng quan hệ thống dựa trên cơ sở dữ liệu Cochrane đã được xuất bản năm 2007 [106]. Dữ liệu của 12 nghiên cứu trên hơn 15.000 phụ nữ mang thai trong đó các tác giả so sánh việc bổ sung 1 gram Canxi với giả dược. Các tác giả báo cáo nguy cơ tương đối bị tiền sản giật trong nhóm bổ sung Canxi là 0,48 (KTC 95%: 0,33 đến 0,69) so với nhóm không được bổ sung Canxi. Ở nhóm phụ nữ có nguy cơ cao (những người có tiền căn tiền sản giật, tăng nhạy cảm với angiotensin

II và những người có tiền căn tăng huyết áp), nguy cơ tương đối bị tiền sản giật thấp hơn nữa 0,38 (KTC 95%: 0,21 đến 0,68) so với nhóm không bổ sung Canxi. Tuy nhiên, kết quả đầy hứa hẹn của nghiên cứu này có nhiều khả năng bị gây nhiễu do các phụ nữ có chế độ ăn nghèo Canxi chiếm tỷ lệ cao trong các nghiên cứu thành phần.

Năm 2014, Hofmeyr GJ và cộng sự báo cáo một tổng quan hệ thống dựa trên 9 nghiên cứu ở 2.234 thai phụ về hiệu quả của việc bổ sung Canxi liều thấp (<1 gram/ngày) có hoặc không có kèm theo các vitamin khác trên phụ nữ mang thai [30]. Tác giả ghi nhận rằng tỷ lệ tiền sản giật giảm xuống với việc bổ sung Canxi liều thấp bất kể có hay không có bổ sung các vitamin khác với nguy cơ tương đối là 0,38 (KTC 95%: 0,28 đến 0,52). Ở nhóm chỉ bổ sung Canxi liều thấp đơn thuần, nguy cơ tương đối bị tiền sản giật cũng giảm xuống đến 0,36 (KTC 95%: 0,23 đến 0,57) so với nhóm không sử dụng. So với nhóm không sử dụng Canxi, nhóm sử dụng Canxi liều thấp phối hợp với acid linoleic cũng giảm nguy cơ bị tiền sản giật với nguy cơ tương đối là 0,23 (KTC 95%: 0,09 đến 0,60), nhóm sử dụng Canxi liều thấp phối hợp với vitamin D có nguy cơ bị tiền sản giật là 0,49 (KTC 95%: 0,31 đến 0,78), và nhóm sử dụng Canxi liều thấp phối hợp với chất chống oxy hóa cũng có khuynh hướng giảm nguy cơ bị tiền sản giật nhưng không có ý nghĩa thống kê (RR 0,24; KTC 95% 0,06 đến 1,01). Các Hiệp hội Sản phụ khoa hiện tại khuyến cáo nên bổ sung 1,5-2 gram Canxi mỗi ngày cho thai phụ có chế độ ăn kém. Nghiên cứu tổng quan hệ thống của Hofmeyr GJ một lần nữa nhấn mạnh khuyến cáo bổ sung Canxi của các Hiệp hội Sản Phụ khoa là phù hợp [30].

1.2. Cơ chế bệnh sinh của tiền sản giật

1.2.1. *Giải phẫu bệnh của tiền sản giật*

Cả tăng huyết áp và protein niệu trong tiền sản giật đều có liên quan đến tế bào nội mô. Trong những trường hợp tiền sản giật, tế bào nội mô là cơ quan đích bị tổn thương. Tăng huyết áp trong tiền sản giật là do co thắt các động mạch ngoại biên. Protein niệu trong tiền sản giật có liên quan đến bệnh lý cầu thận, trong đó

vi cầu thận sưng phồng lên. Độ lọc cầu thận giảm ở những trường hợp tiền sản giật khi so sánh với những thai phụ có huyết áp bình thường. Trong một số hiếm trường hợp tiền sản giật có kèm theo suy thận cấp [71].

Tiền sản giật là một bệnh của hệ thống mạch máu có thể ảnh hưởng đến gan và não của người mẹ. Khi gan bị ảnh hưởng, người mẹ có thể thấy đau thượng vị, hoặc hạ sườn phải, buồn nôn, nôn. Xét nghiệm máu phát hiện có tình trạng tăng men gan. Giải phẫu bệnh có tình trạng lắng đọng fibrin trong các xoang tĩnh mạch quanh tĩnh mạch cửa. Những trường hợp nặng có thể có hiện tượng xuất huyết, hoại tử tế bào gan.

Hội chứng HELLP, một dạng của tiền sản giật nặng, chiếm 20% các trường hợp tiền sản giật nặng. Khoảng 20% những trường hợp hội chứng HELLP sẽ diễn tiến đến đông máu nội mạch lan tỏa, đưa đến tiên lượng xấu cho cả mẹ và con.

Nhau bong non, băng bụng, nhồi máu gan, vỡ gan, xuất huyết trong ổ bụng, phù phổi, suy thận cấp là những hình thái lâm sàng rất nặng của tiền sản giật có thể gây tử vong mẹ. Sản giật, một biến chứng đáng sợ nhất của tiền sản giật, được xác định khi có cơn co giật xuất hiện ở những thai phụ bị tiền sản giật nặng. Tổn thương não có liên quan đến phù não và những thay đổi chất trắng điển hình trong hội chứng bệnh lý chất trắng ở não sau. Những tổn thương này có thể hồi phục được. Sự thay đổi này giống như trong những trường hợp bệnh não do tăng huyết áp. Những biến chứng mạch máu não như đột quỵ, xuất huyết não gặp trong phần lớn các trường hợp tử vong mẹ do sản giật [71].

1.2.2. *Nhau thai trong bệnh lý tiền sản giật*

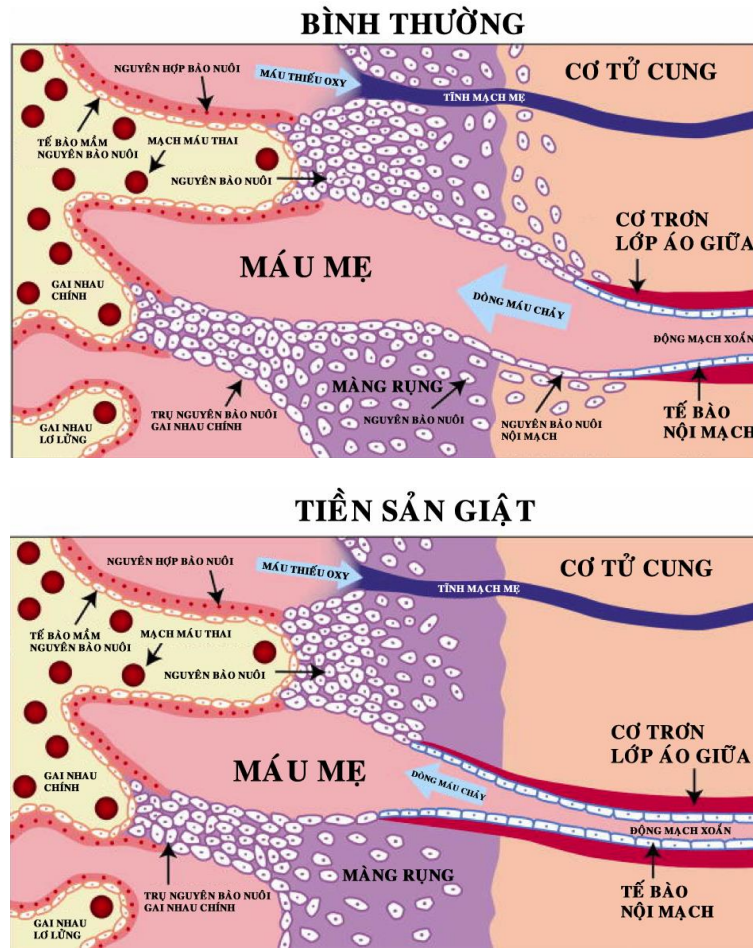
Nhau là cơ quan trung tâm trong sinh bệnh lý của tiền sản giật [71]. Điều này được chứng minh qua:

- Việc lấy nhau ra khỏi cơ thể làm biến mất các triệu chứng của bệnh.
- Trong những trường hợp thai trứng, vốn có nguy cơ cao bị tiền sản giật dù không có thai nhi.

- Những trường hợp sản giật sau sinh có liên quan đến sót nhau. Việc nạo lòng tử cung làm giảm nhanh chóng các triệu chứng của bệnh.
- Giải phẫu bệnh lý bánh nhau từ những trường hợp tiền sản giật nặng phát hiện những bất thường trầm trọng như nhồi máu, xơ vữa động mạch, thuyên tắc và viêm mãn tính.

Bình thường, trong quá trình tạo thành bánh nhau, các nguyên bào nuôi có nguồn gốc từ phôi xâm lấn vào thành cơ tử cung của người mẹ. Sau khi đã xâm lấn, các nguyên bào nuôi được tìm thấy trong cơ trơn và các lớp lót nội mô mạch máu của động mạch màng rụng. Tiến trình này làm tăng việc sửa chữa các mạch máu mẹ trở thành các mạch máu có trở kháng thấp, dung lượng cao nhằm cung cấp đủ oxy, các chất dinh dưỡng từ mẹ cho nhau và thai. Một phần của tiến trình này, các nguyên bào nuôi chấp nhận kiểu hình nội mô, kết dính với các phân tử trên bề mặt tế bào nội mô của mạch máu.

Trong bệnh lý tiền sản giật, tiến trình trên bị sai lệch. Sự xâm lấn của các nguyên bào nuôi là không hoàn toàn. Các nguyên bào nuôi chỉ hiện diện trong lớp bề mặt của màng rụng. Động mạch xoắn không thể xâm nhập hay sửa chữa được, dẫn đến các mạch máu bị co thắt, tăng kháng lực. Điều này có thể thấy qua giải phẫu bệnh lý của nhau thai ở những thai phụ bị tiền sản giật [71]. Tiền sản giật nặng có liên quan đến giảm tưới máu và thiếu máu nhau. Các dấu hiệu gồm các mảng xơ vữa cấp, sang thương tắc nghẽn mạch máu lan rộng gồm lắng đọng fibrin, dày lớp áo trong của mạch máu, hoại tử, xơ vữa mạch máu và tổn thương nội mô. Siêu âm Doppler động mạch tử cung bất thường cùng với việc giảm tưới máu tử cung nhau được quan sát thấy trước khi tiền sản giật khởi phát [93] (**Hình 1.1**).



Hình 1.1 Bất thường bánh nhau trong tiền sản giật

<<Nguồn: Lam C và cs, 2005>> [37]

Hình 1.1: Trong nhau bình thường, các nguyên bào nuôi xâm lấn vào các động mạch xoắn của mẹ, biến đổi các động mạch xoắn của mẹ từ những mạch máu có kích thước nhỏ thành những mạch máu có kích thước lớn hơn giúp cung cấp máu cho nhau tốt hơn để duy trì sự phát triển của thai. Trong suốt quá trình xâm lấn mạch máu, nguyên bào nuôi biệt hóa thành kiểu tế bào nội mạc mạch máu (sơ đồ trên). Trong tiền sản giật, các nguyên bào nuôi không thể chuyển thành kiểu tế bào nội mạc mạch máu xâm lấn và các động mạch xoắn vẫn duy trì kích thước nhỏ (sơ đồ dưới).

1.2.3. Tình trạng thiếu máu tử cung nhau trong tiền sản giật

Các quan sát cho thấy tình trạng thiếu máu tử cung nhau tương đối hay tuyệt đối có thể là nguyên nhân của tăng huyết áp của người mẹ và gia tăng nồng

độ các chất kháng tạo mạch trong tuần hoàn. Các chứng cứ hỗ trợ cho quan điểm này gồm có:

- Sự giảm tưới máu tử cung ở các loài linh trưởng và chuột gây tăng huyết áp và gia tăng nồng độ chất kháng tạo mạch sFlt-1. Các nghiên cứu ở động vật cho thấy việc gia tăng các protein kháng tạo mạch trong tuần hoàn như sFlt-1 có thể gây nên hầu hết các biến chứng như tăng huyết áp, protein niệu, phù não, bất thường huyết học, thai chậm phát triển trong tử cung [43],[46],[48],[49].
- Các nguyên bào nuôi được nuôi cấy trong điều kiện thiếu oxy sẽ điều hòa làm tăng sản xuất sFlt-1.
- Ở những bệnh nhân bị tiền sản giật, trở kháng dòng chảy trong động mạch tử cung càng cao (dấu hiệu cho thấy tình trạng thiếu máu cục bộ mãn tính), nồng độ các chất kháng tạo mạch trong huyết thanh mẹ càng cao [12].
- Những sang thương về mặt mô học của thiếu máu cục bộ nguyên bào nuôi mãn tính liên quan đến tăng huyết áp, protein niệu, mất cân bằng các chất tạo mạch. Những sang thương này bao gồm bệnh lý của động mạch màng rụng, nhồi máu trung tâm gai nhau trong tiền sản giật, phù gai nhau trong tiền sản giật nhẹ, vô mạch trong thai trứng.

Như vậy, hiện tượng thiếu máu tử cung nhau mãn tính và sự mất cân bằng của các yếu tố liên quan đến tạo mạch trong suốt thai kỳ đóng vai trò trung tâm trong cơ chế bệnh sinh của tiền sản giật [22].

1.2.4. *Cơ chế bệnh sinh của tiền sản giật*

Cơ chế bệnh sinh của tiền sản giật đến nay vẫn còn chưa rõ. Các nghiên cứu dịch tễ [7] cho thấy các rối loạn huyết áp trong thai kỳ thường xảy ra ở những phụ nữ lần đầu tiên tiếp xúc với gai nhau (như con so), tiếp xúc quá nhiều gai nhau (như trong đa thai, thai trứng), có sẵn bệnh về mạch máu (như tiền căn bản thân bị tăng huyết áp)...Nhiều giả thuyết về cơ chế bệnh sinh của tiền sản giật

được đưa ra nhưng cho đến nay, giả thuyết được nhắc đến nhiều nhất là giả thuyết về các chất liên quan đến tạo mạch.

Nội mô mạch máu của người được xem là một cơ quan tự tiết, cận tiết và nội tiết lớn nhất của cơ thể, có trọng lượng khoảng 1,5 kg [92]. Cơ quan này điều hòa hoạt động của trương lực mạch máu, sự tạo thành các cục máu đông, sự kết dính các đơn bào, tổng hợp tiểu cầu, chất gây viêm, chuyển hóa lipid, sự tái tạo và phát triển mạch máu [92].

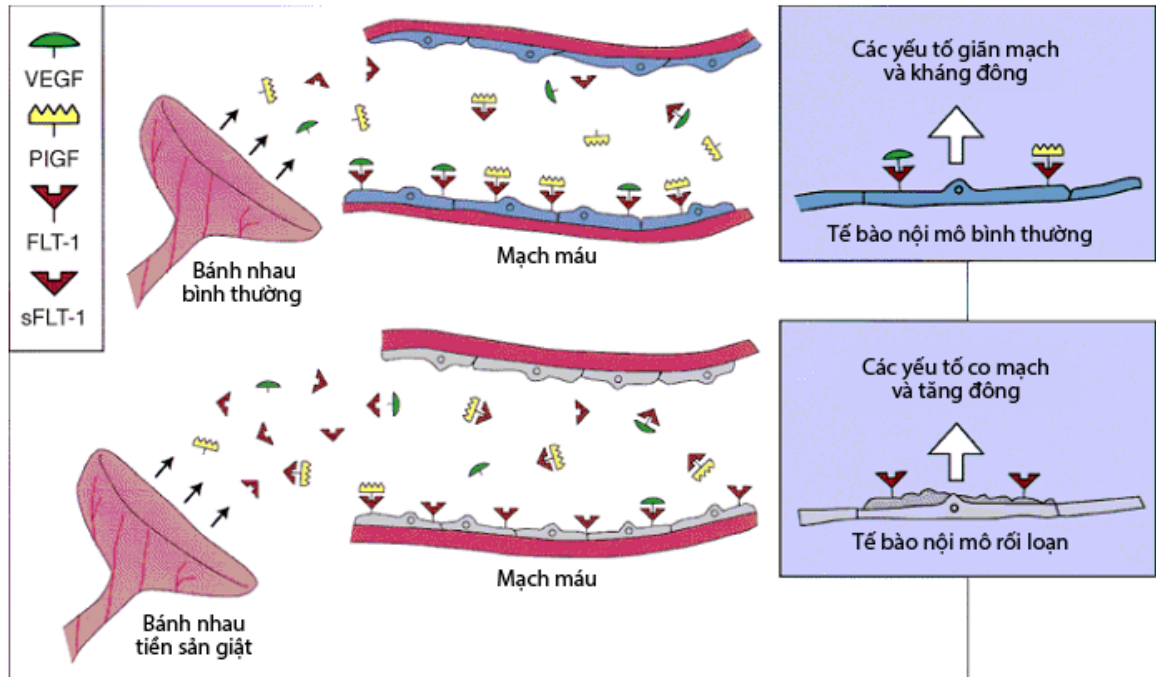
Sự hình thành mạch là quá trình hình thành tế bào nội mô mới từ tiền thân của các tế bào lớp trung bì. Các mạch máu ban đầu của phôi được hình thành qua quá trình hình thành mạch. Sau khi các mạch máu ban đầu của phôi được hình thành, sự tạo mạch chịu trách nhiệm cho hầu hết sự hình thành mạch máu sau này.

Sự tạo mạch là một quá trình trong đó các mạch máu mới được hình thành từ những mạch máu cũ. Các mạch máu đã hình thành sẽ phân nhánh để tạo ra các mạch máu mới. Tạo mạch là một quá trình bình thường trong cơ thể sống tương tự như sự lành vết thương và sự hình thành mô hạt. Tuy nhiên, tạo mạch cũng là bước căn bản của sự chuyển một u lành tính thành ung thư dẫn đến quan điểm sử dụng các chất ức chế tạo mạch trong điều trị ung thư.

Các yếu tố liên quan đến tạo mạch được chia thành hai nhóm là nhóm yếu tố kháng tạo mạch và nhóm yếu tố tạo mạch. Hai yếu tố kháng tạo mạch được biết đến là sFlt-1 và s-endoglin (sEng). Hai yếu tố này gây rối loạn chức năng hệ thống nội mô, gây nên tăng huyết áp, protein niệu. Hai yếu tố tạo mạch được biết đến là VEGF, PlGF. Đây là hai yếu tố giúp cho ổn định nội mô mạch máu, duy trì huyết áp bình thường.

Sự mất cân bằng các yếu tố tạo mạch và kháng tạo mạch tham gia vào cơ chế sinh lý bệnh của các biến chứng trong thai kỳ trong đó có tiền sản giật. Ở những thai kỳ bình thường, chất kháng tạo mạch sFlt-1 và chất tạo mạch PlGF do nhau tiết ra với một tỷ lệ cân bằng. Ở những thai phụ bị tiền sản giật, hai loại

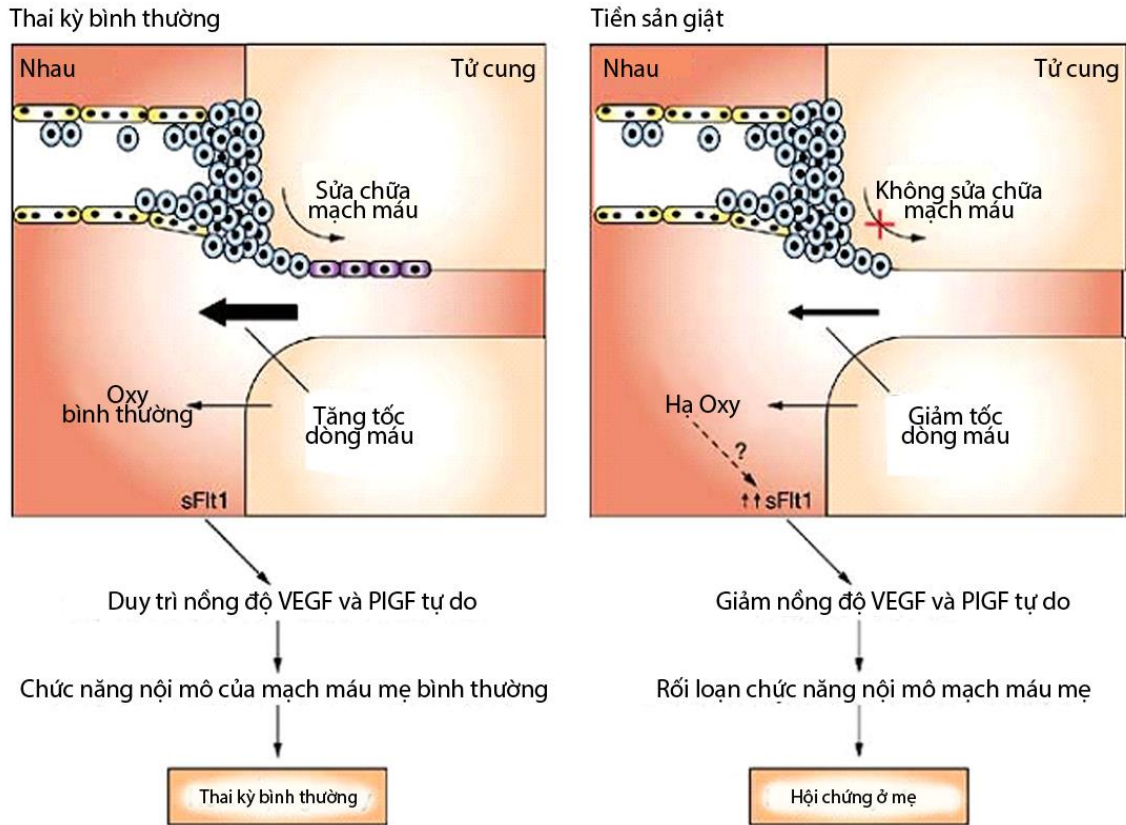
protein này được tiết ra với một tỷ lệ bất hợp lý [43]. sFlt-1 cạnh tranh với hoạt động của PlGF trong cơ chế sinh bệnh của tiền sản giật (**Hình 1.2, Hình 1.3**).



Hình 1.2 Cơ chế tác dụng của sFlt-1, PlGF trong sinh bệnh học tiền sản giật

<<Nguồn: Karumanchi và cs, 2001>> [33]

Hình 1.2: sFlt-1 gây rối loạn chức năng nội mô mạch máu bằng cách ức chế cạnh tranh với VEGF (Vascular endothelial growth factor) và PlGF. Ở thai phụ bình thường, nhau sản xuất ra một khối lượng VEGF, PlGF, sFlt-1 với một tỷ lệ phù hợp. Ở người bị tiền sản giật, nồng độ chất sFlt-1 tăng cao quá mức sẽ gắn kết với VEGF và PlGF trong tuần hoàn. Điều này ngăn không cho VEGF và PlGF gắn với các thụ thể của nó trên bề mặt tế bào nội mô mạch máu, từ đó gây rối loạn chức năng các tế bào nội mô, bao gồm giảm prostacyclin, các sản phẩm nitric oxide và phóng thích ra các protein tiền đông máu như yếu tố von Willebrand, endothelin, fibronectin tế bào, và thrombomodulin.



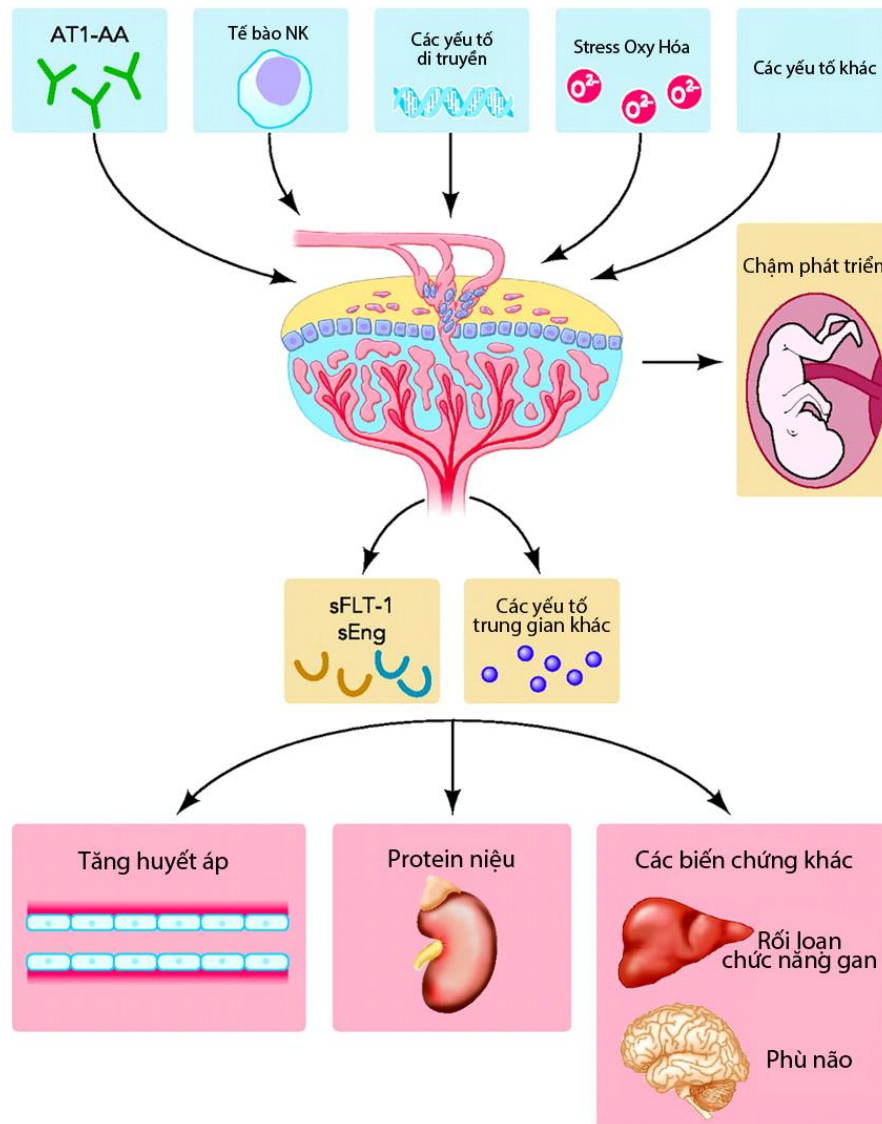
Hình 1.3 Vai trò của sFlt-1 trong tiền sản giật

<<Nguồn: Noris M và cs, 2005>> [59]

Hình 1.3: Phần lớn Flt-1 được tạo ra bởi bánh nhau là dưới dạng hòa tan (sFlt-1), được tổng hợp qua quá trình kết nối. sFlt-1 được chế tiết một số lượng lớn vào máu. sFlt-1 gắn kết với cả VEGF và PlGF, làm giảm nồng độ của các chất này trong máu ở dạng tự do. sFlt-1 hoạt động như chất đối kháng hòa tan của VEGF và PlGF, duy trì chức năng nội mô bình thường của mạch máu mẹ (hình bên trái). Ở thai phụ tiền sản giật, nhau thai tiết ra một số lượng lớn sFlt-1 hơn so với nhau ở người bình thường (hình phải). Điều này gây hại đến các mạch máu của thận, gan, não và các cơ quan khác, gây ra rối loạn mạch máu ở thai phụ bị tiền sản giật.

Cơ chế phân tử của việc điều hòa các chất sFlt-1 và PlGF đến nay chưa được biết rõ. Tình trạng thiếu oxy theo một số tác giả dường như là một yếu tố điều hòa quan trọng. Ngoài ra, trục renin-aldosterone-angiotensin II, các oxidative

stress, các mảnh vỡ hợp bào nuôi, sự không thích nghi về mặt di truyền có thể đóng vai trò trong sinh bệnh học của tiền sản giật (**Hình 1.4**).



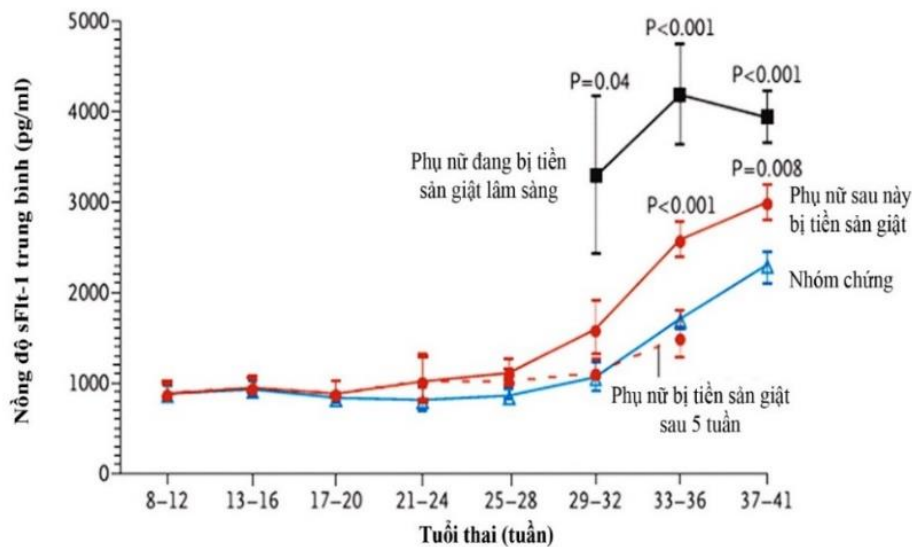
Hình 1.4 Tóm tắt cơ chế sinh bệnh của tiền sản giật

<<Nguồn: Wang A và cs, 2009>> [93]

Hình 1.4: Các yếu tố miễn dịch như AT1-AA, stress oxy hóa ... gây rối loạn chức năng bánh nhau, dẫn đến tăng tiết các yếu tố kháng tạo mạch như sFlt-1, sEng và các yếu tố gây viêm khác dẫn đến tăng huyết áp, protein niệu và các biến chứng khác của tiền sản giật.

1.3. Lịch sử các nghiên cứu về sFlt-1, PlGF trong tiền sản giật

Vào năm 2004, tác giả Levine [43] đăng trên tạp chí New England Journal of Medicine kết quả của một nghiên cứu bệnh chứng lồng và được trình bày qua **Biểu đồ 1.1** và **Biểu đồ 1.2**. Levine dựa trên một thử nghiệm gồm có 4589 phụ nữ của thử nghiệm lâm sàng CPEP được thực hiện trước đó từ năm 1992 đến 1995. Thử nghiệm CPEP nhằm khảo sát xem việc uống Canxi hằng ngày có làm giảm được nguy cơ mắc tiền sản giật hay không. Levine thấy rằng trong 4589 phụ nữ này, có 80 ca tiền sản giật nhẹ và 40 ca tiền sản giật nặng. Tác giả đã bắt cặp 120 ca tiền sản giật này với 120 ca bình thường và đo chỉ số sFlt-1, PlGF từ các mẫu huyết thanh đang được lưu trữ.



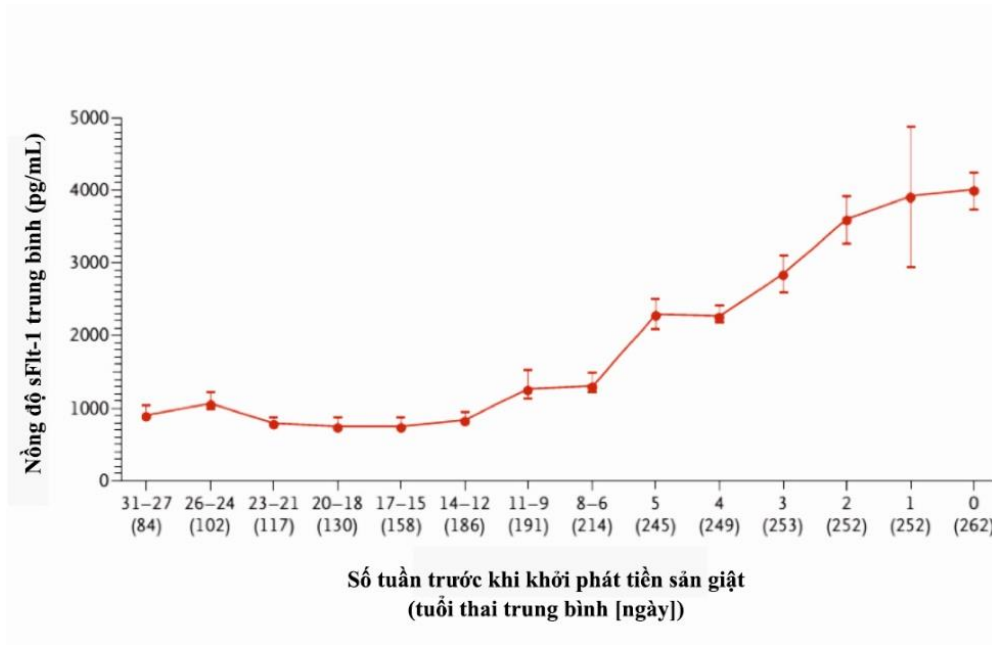
Số mẫu thử								
Nhóm chứng	20	44	56	9	72	21	70	21
Trước khi bị tiền sản giật	21	43	56	6	75	23	57	19
>5 tuần trước khi bị tiền sản giật	21	43	56	6	71	19	8	—
Trong lúc bị tiền sản giật	—	—	—	—	—	2	14	26

Biểu đồ 1.1 Nồng độ sFlt-1 ở thai phụ bình thường và thai phụ tiền sản giật

<<Nguồn: Levine và cs, 2004>> [43]

Biểu đồ 1.1 biểu thị nồng độ sFlt-1 ở nhóm chứng, nhóm sau này bị tiền sản giật và nhóm đang có triệu chứng tiền sản giật theo tuổi thai. Ở nhóm chứng (không bị tiền sản giật), nồng độ sFlt-1 hằng định trong suốt thai kỳ cho đến tuần

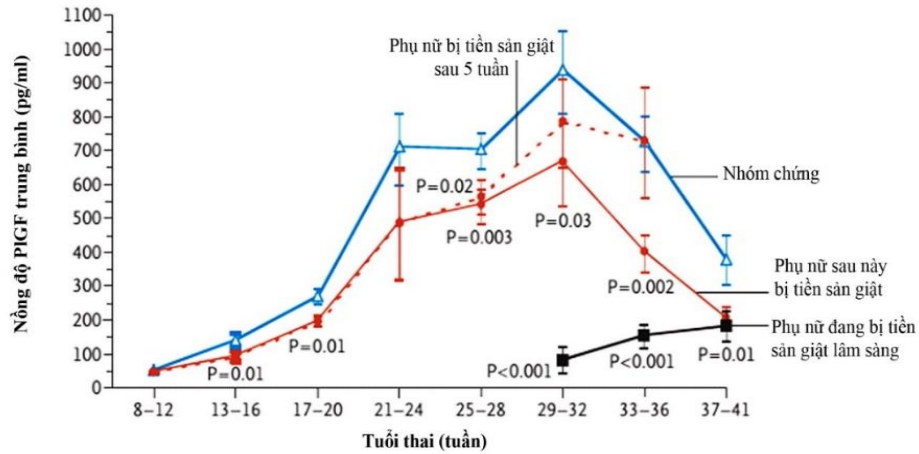
thai thứ 33-36 và sau đó tăng lên cho đến lúc chuyển dạ và sinh. Ở thai phụ bị tiền sản giật về sau, nồng độ sFlt-1 bắt đầu tăng từ tuần 21-24 của thai kỳ, nhưng tăng nhanh hơn từ tuần 29-32. Đặc biệt, nhóm đang có triệu chứng tiền sản giật trên lâm sàng thì nồng độ sFlt-1 rất cao so với nhóm chứng với cùng tuổi thai.



Biểu đồ 1.2 Nồng độ sFlt-1 theo số tuần trước khi xuất hiện triệu chứng tiền sản giật

<<Nguồn: Levine và cs, 2004>> [43]

Biểu đồ 1.2 cho thấy nồng độ sFlt-1 tăng khoảng từ 9-11 tuần trước khi có các triệu chứng của tiền sản giật. Đặc biệt, khoảng từ khoảng 5 tuần trước khi khởi phát các triệu chứng của bệnh, nồng độ sFlt-1 tăng cao rất nhiều so với nhóm chứng.

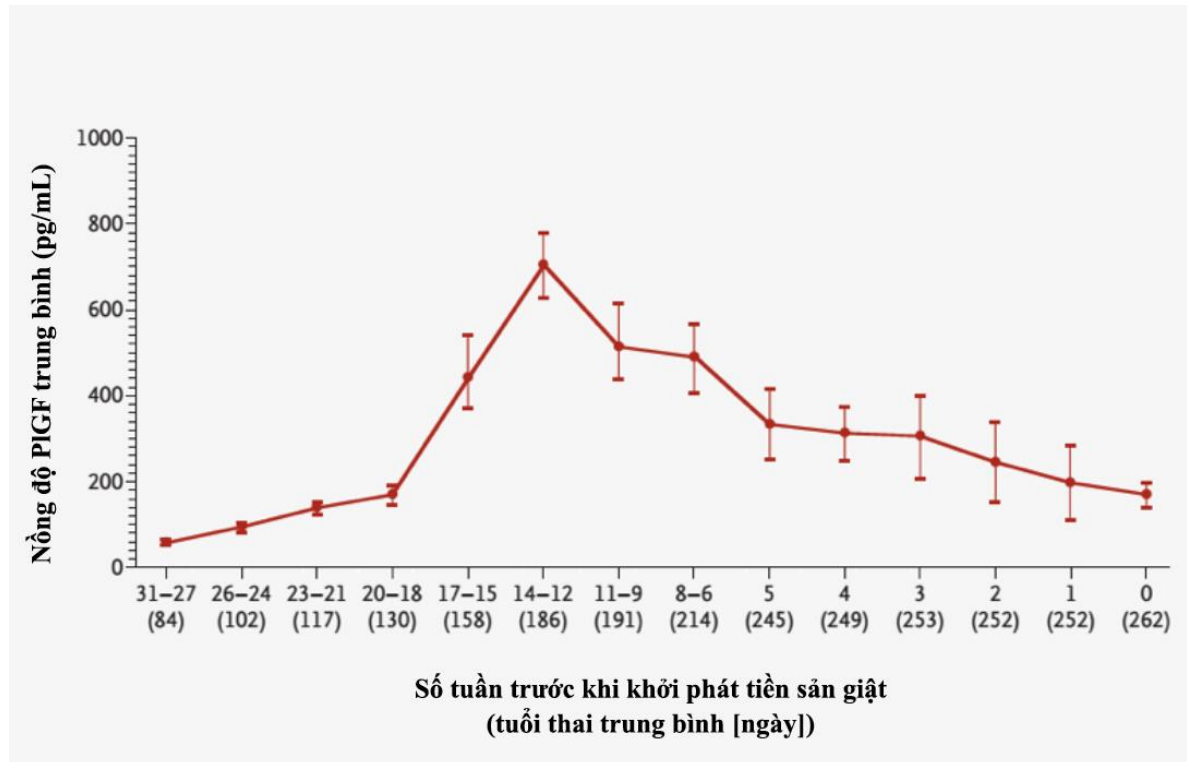


Số mẫu thử								
Nhóm chứng	20	44	56	9	72	21	70	21
Trước khi bị tiền sản giật	21	43	56	6	75	23	57	19
>5 tuần trước khi bị tiền sản giật	21	43	56	6	71	19	8	—
Trong lúc bị tiền sản giật	—	—	—	—	—	2	14	26

Biểu đồ 1.3 Nồng độ PIGF ở thai phụ bình thường và thai phụ tiền sản giật

<<Nguồn: Levine và cs, 2004>> [43]

Biểu đồ 1.3 biểu thị nồng độ PIGF ở nhóm chứng, nhóm sau này bị tiền sản giật và nhóm đang bị tiền sản giật. Nồng độ PIGF ở nhóm chứng (không bị tiền sản giật về sau) tăng trong suốt hai tam cá nguyệt đầu, đạt đỉnh lúc 29-32 tuần và giảm sau đó. Nồng độ PIGF ở nhóm sau này bị tiền sản giật cũng có biến đổi tương tự nhưng giá trị nồng độ PIGF thấp hơn nhóm chứng từ tuần 13-16. Từ tuần thứ 24- 25 tuần của thai kỳ, thì nhóm bị tiền sản giật về sau có nồng độ PIGF giảm nhiều hơn so với nhóm chứng. Đặc biệt, những thai phụ đã có triệu chứng tiền sản giật trên lâm sàng, nồng độ PIGF giảm thấp hơn nữa.

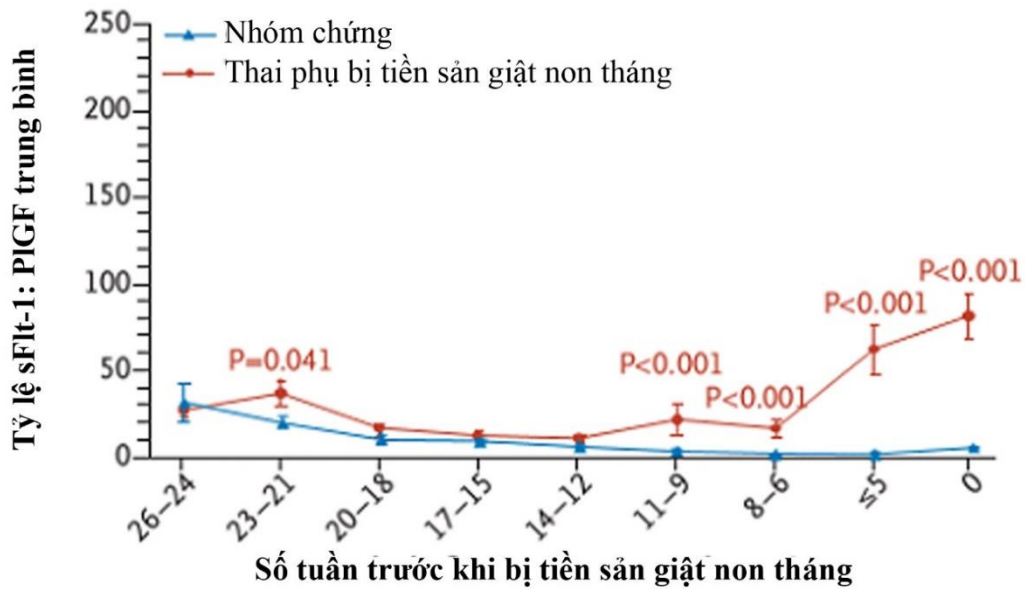


Biểu đồ 1.4 Nồng độ PIGF theo số tuần trước khi xuất hiện triệu chứng tiền sản giật

<<Nguồn: Levine và cs, 2004>> [43]

Biểu đồ 1.4 cho thấy nồng độ PIGF giảm từ 9-11 tuần trước khi khởi phát các triệu chứng của tiền sản giật và giảm rõ rệt nhất từ 5 tuần trước khi khởi phát các triệu chứng của bệnh.

Levine nhận thấy từng chất sFlt-1 hoặc PIGF không có dự báo tốt bằng tỉ số sFlt-1/PIGF [42]. Tác giả đặt câu hỏi rằng liệu tỷ số sFlt-1/PIGF có khả năng phân biệt nhóm tiền sản giật với nhóm không bị tiền sản giật hay không. Năm 2006, Levine kết luận rằng tỷ số sFlt-1/PIGF tăng từ khoảng 5 tuần trước khi xuất hiện các triệu chứng lâm sàng của tiền sản giật (**Biểu đồ 1.5**) [42]. Như vậy nghiên cứu của Levine giúp cho các nhà lâm sàng nghĩ đến việc sử dụng tỷ số sFlt-1/PIGF để tiên đoán tiền sản giật.



Biểu đồ 1.5 Tỷ số sFlt-1/PlGF của nhóm bị tiền sản giật và nhóm chứng với số tuần trước khi bị tiền sản giật non tháng

<<Nguồn: Levine và cs, 2006>> [42]

Từ hai nghiên cứu bệnh chứng lồng của Levine năm 2004 và 2006, nhiều nghiên cứu khác đã được thực hiện và chứng minh nồng độ chất kháng tạo mạch sFlt-1 tăng lên và nồng độ chất tạo mạch PlGF giảm xuống trước khi các triệu chứng lâm sàng tiền sản giật xuất hiện [14],[15],[56],[62],[68],[70],[74],[76],[77].

Những nghiên cứu về sự thay đổi nồng độ của PlGF và sFlt-1 trong thai kỳ cho thấy chúng thay đổi theo tuổi thai và ở mỗi nhóm đối tượng khác nhau thì sự thay đổi này có những đặc trưng khác nhau. Ở thai phụ bình thường PlGF tăng dần và đạt đỉnh vào khoảng 3 tháng giữa thai kỳ rồi giảm dần cho đến lúc sinh, sFlt-1 khá ổn định cho đến 3 tháng giữa thai kỳ song lại tăng dần ở ba tháng cuối thai kỳ cho đến lúc sinh. Nồng độ sFlt-1 tương đối cao trong huyết thanh của thai phụ đủ tháng và giảm đến mức bình thường sau sinh 48 giờ như ở người không mang thai [49].

So với thai phụ bình thường có tuổi thai tương ứng, thai phụ bị tiền sản giật có nồng độ sFlt-1 trong máu tăng, trái lại nồng độ PlGF lại giảm [3],[40]. Các

nghiên cứu về dịch tễ đã phát hiện nồng độ các chất sFlt-1, PlGF thay đổi ở thai phụ bị tiền sản giật cả trong và trước khi xuất hiện các triệu chứng lâm sàng. Ở thai phụ bị tiền sản giật, nồng độ sFlt-1 bắt đầu tăng từ 5 tuần trước khi xuất hiện các triệu chứng của tiền sản giật và tiếp tục tăng sau đó khi so sánh với những thai phụ bình thường [14],[29],[43]. Sự thay đổi sFlt-1 rõ ràng hơn nữa ở những trường hợp tiền sản giật khởi phát sớm [43]. Nồng độ của sFlt-1 cũng liên quan đến độ nặng của tiền sản giật [13]. Nồng độ PlGF hạ thấp trong tam cá nguyệt thứ nhất, trước khi sFlt-1 tăng cao, như là một yếu tố nguy cơ của tiền sản giật. Tỷ số sFlt-1/PlGF có mối liên quan với tiền sản giật nhiều hơn so với từng yếu tố riêng lẻ [71].

1.4. Nghiên cứu bệnh – chứng lồng (Nested case – control study)

Nghiên cứu về mối liên quan của giá trị một xét nghiệm với một bệnh lý rất cần thiết trước khi khảo sát độ chính xác của một xét nghiệm nhằm đánh giá giá trị của nó trong thực hành y khoa [10].

Nghiên cứu đoàn hệ thường được sử dụng để tính toán các thông số về nguy cơ bị bệnh giữa nhóm phơi nhiễm và nhóm không phơi nhiễm nhưng chi phí nghiên cứu sẽ cao nếu thực hiện xét nghiệm trên toàn bộ các đối tượng nghiên cứu, nhất là khi thực hiện nghiên cứu trên những xét nghiệm đắt tiền.

Nghiên cứu bệnh chứng truyền thống có thể sử dụng trong đánh giá mối liên quan của một xét nghiệm và tình trạng mắc bệnh nhưng gặp nhiều sai số như sai số do nhớ lại...

Theo Biesheuvel, hạn chế này được khắc phục trong nghiên cứu bệnh chứng lồng, trong đó các đối tượng “nhóm bệnh” và “nhóm chứng” được rút ra từ nghiên cứu đoàn hệ và việc thực hiện xét nghiệm chỉ bắt đầu sau khi có toàn bộ các đối tượng nghiên cứu có các kết cục quan tâm [10]. Trong những nghiên cứu bệnh chứng lồng [27],[42],[44],[54],[57],[73],[74],[76],[88] đã được thực hiện trước đây về khảo sát mối liên quan giữa giá trị của các xét nghiệm sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF với bệnh lý tiền sản giật xảy ra sau đó, việc thực hiện xét nghiệm trên

mẫu huyết thanh lưu trữ ở “nhóm bệnh” và “nhóm chứng” sau khi toàn bộ các thai phụ trong nghiên cứu đã sinh xong và có kết cục chính của thai kỳ là sự xuất hiện tiền sản giật ở các thai phụ.

1.5. Ảnh hưởng của việc lưu trữ thời gian dài trên giá trị của sFlt-1, PlGF

Ưu điểm của phương pháp nghiên cứu bệnh chứng lồng so với nghiên cứu đoàn hệ truyền thống là tiết kiệm nhiều chi phí, nhất là khi thực hiện nghiên cứu về những xét nghiệm đắt tiền. Chính vì vậy, từ khi báo cáo của Levine vào năm 2004 cho đến nay, có khá nhiều nghiên cứu khảo sát mối liên quan giữa sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF với bệnh lý tiền sản giật với thiết kế nghiên cứu bệnh chứng lồng [27],[42],[44],[54],[57],[73],[74],[76],[88]. Trong những nghiên cứu đó, mẫu huyết thanh của thai phụ được lưu trữ ở điều kiện âm 80°C. Vấn đề đặt ra là liệu mẫu huyết thanh lưu trữ như vậy có làm thay đổi giá trị nồng độ hai chất này hay không.

Năm 2010, Law và cộng sự trong một nghiên cứu bệnh chứng bắt cặp trên mẫu huyết thanh tươi và mẫu huyết thanh được lưu trữ lúc 6, 12, 18, 24, 30 và 36 tuần. Các mẫu huyết thanh được lưu trữ trong điều kiện âm 80°C. Tác giả kết luận rằng nồng độ sFlt-1 và PlGF trong huyết thanh sẽ ổn định trong thời gian ít nhất 3 năm khi được lưu trữ ở điều kiện này [38].

1.6. Phương pháp định lượng sFlt-1, PlGF theo kỹ thuật miễn dịch Sandwich

sFlt-1 và PlGF trong nghiên cứu này được định lượng bằng kỹ thuật miễn dịch sandwich sử dụng công nghệ miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA - Electro Chemiluminescence Immunoassay) thực hiện trên máy xét nghiệm miễn dịch tự động Cobas 6000 [1].

sFlt-1 (hay PlGF) có trong mẫu thử đóng vai trò kháng nguyên được kẹp giữa hai kháng thể, kháng thể thứ nhất là kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng sFlt-1 (hay PlGF) đánh dấu biotin, kháng thể thứ hai là kháng thể đơn dòng đặc hiệu

kháng sFlt-1 (hay PlGF) đánh dấu phức hợp ruthenium (chất có khả năng phát quang) tạo thành phức hợp miễn dịch kiểu sandwich. Trong phương pháp miễn dịch sandwich, cường độ phát quang tỷ lệ thuận với nồng độ sFlt-1 (hay PlGF) có trong mẫu thử và có thể đo được nhờ một quang tử [75].

Công nghệ điện hóa phát quang [5]

Công nghệ điện hóa phát quang là kỹ thuật hiện đại sử dụng chất đánh dấu là Ruthenium(II)-tris(bipyridyl) $[Ru(bpy)_3^{2+}]$ và Tripopylamine (TPA). Khi phức hợp kháng nguyên – kháng thể có gắn chất đánh dấu được gắn lên bề mặt điện cực thì quá trình khởi động điện bắt đầu. Dưới tác dụng của dòng điện với điện áp 2V, phức hợp kháng nguyên – kháng thể có gắn chất đánh dấu phát ra photon ánh sáng đồng thời cũng giải phóng electron quay trở lại bám trên bề mặt điện cực. Cường độ ánh sáng do phức hợp kháng nguyên – kháng thể có gắn chất đánh dấu phát ra tỷ lệ với nồng độ chất cần phân tích và là cơ sở cho việc tính toán nồng độ chất này. Công nghệ miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA) đã khắc phục được nhược điểm của hóa phát quang (Chemiluminescence) nên có độ nhạy và đặc hiệu cao hơn hóa phát quang. Vì vậy, kết quả xét nghiệm sử dụng công nghệ miễn dịch điện hóa phát quang có độ chính xác cao và tin cậy.

1.7. Thời điểm thực hiện tầm soát tiền sản giật

Các nhà lâm sàng luôn luôn mong muốn rằng làm thế nào có thể biết trước được tiền sản giật xảy ra sau đó hay không. Nếu biết trước được điều đó, những can thiệp có thể được sử dụng nhằm làm giảm nhẹ các biến chứng của tiền sản giật và thậm chí, có thể dự phòng tiền sản giật. Từ nghiên cứu của Levine năm 2004 đến nay, tất cả các hướng nghiên cứu trên thế giới đều tập trung vào hai hướng chính: dùng những chất sinh hóa để tầm soát tiền sản giật trong tam cá nguyệt thứ hai của thai kỳ [18],[26],[31],[36],[64],[79],[81],[83],[91] và xây dựng mô hình tiên lượng tiền sản giật của những người làm sàng lọc trước sinh trong quý một của thai kỳ [69]. Cả hai hướng nghiên cứu này đều đang được thực hiện

ở nhiều quốc gia và chưa có hướng nghiên cứu nào cho đến thời điểm này tỏ ra có tính ưu việt hơn.

1.8. Lựa chọn đối tượng để tầm soát tiền sản giật

Espinoza trong một báo cáo vào năm 2010 kết luận rằng việc tầm soát tiền sản giật ở những thai phụ có nguy cơ thấp có giá trị tiên đoán dương thấp từ 8-33% [24] và phần lớn những thai phụ có kết quả tầm soát dương tính sẽ không phát triển bệnh. Khi đó, nếu chúng ta can thiệp dự phòng vào nhóm có kết quả tầm soát dương tính sẽ có đến 67-92% bệnh nhân sẽ không được hưởng lợi từ việc can thiệp này [24]. Vì vậy, các nghiên cứu về mối liên quan của sFlt-1, PlGF và tỷ số sFlt-1/PlGF với bệnh lý tiền sản giật nên thực hiện ở nhóm thai phụ nguy cơ cao.

Việc xác định nhóm thai phụ có nguy cơ cao tiền sản giật cũng tùy thuộc vào nghiên cứu. Teixeira năm 2013 báo cáo nghiên cứu thực hiện trên những thai phụ 24-28 tuần, có tiền căn bị tiền sản giật khi mang thai hay tăng huyết áp mãn [86]. Hanita năm 2014 báo cáo nghiên cứu tầm soát tiền sản giật trên thai phụ 25-28 tuần có những yếu tố nguy cơ như béo phì, tiền căn tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh mô liên kết, tiền căn tiền sản giật [26]. Có những nghiên cứu chỉ dựa vào các yếu tố lâm sàng như tiền căn bị tiền sản giật, đang bị tăng huyết áp mãn tính, hoặc protein niệu [26],[41],[53],[61],[64],[79],[91] nhưng cũng có những nghiên cứu [18],[36],[81],[83],[91] dựa vào siêu âm Doppler động mạch tử cung để xác định yếu tố nguy cơ cao. Espinoza trong một nghiên cứu báo cáo năm 2007 xác định nhóm thai phụ nguy cơ cao dựa vào sự xuất hiện notch tâm trương sớm của động mạch tử cung và/hoặc chỉ số PI động mạch tử cung trung bình của hai bên lớn hơn bách phân vị thứ 95 so với tuổi thai [23]. Villa trong một nghiên cứu báo cáo năm 2013 xác định nhóm thai phụ nguy cơ cao dựa trên sự xuất hiện notch tâm trương lúc 12-14 tuần [91].

1.9. Mối liên quan giữa giá trị nồng độ sFlt-1, PlGF và tỷ số sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24-28 với sự xuất hiện TSG ở nhóm thai phụ nguy cơ cao

Từ nghiên cứu của Levine năm 2004 đến nay, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện nhằm khảo sát mối liên quan của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/ PlGF với bệnh lý tiền sản giật về sau. Số nghiên cứu về mối liên quan giữa sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF với kết cục thai kỳ về rối loạn huyết áp thai kỳ khá nhiều với đa phần các nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp bệnh chứng lồng với cỡ mẫu nhỏ (nhóm tiền sản giật từ 6 đến 27 ca và nhóm chứng từ 14 đến 72 ca) [19],[26],[29],[67],[91].

1.9.1. So sánh giá trị nồng độ của sFlt-1 ở nhóm huyết áp bình thường và tiền sản giật

Giá trị trung vị (tứ phân vị) của sFlt-1 ở thai phụ 24 - 28 tuần có huyết áp bình thường thay đổi tùy theo các nghiên cứu với giá trị thấp nhất là 725,7 pg/mL theo báo cáo của Teixeira năm 2013 [86] và giá trị cao nhất là 7.169,5 (168-25.700) pg/mL theo báo cáo của De Vivo năm 2008 [17].

Giá trị trung vị (tứ phân vị) của sFlt-1 ở thai phụ 24 - 28 tuần bị tiền sản giật về sau thay đổi tùy theo nghiên cứu với giá trị thấp nhất là 1.230,8 pg/mL trong nghiên cứu của Teixeira năm 2013 [86] và cao nhất là 20.330 (580-44.120) pg/mL trong nghiên cứu của Doherty năm 2014 [19].

Đa số các nghiên cứu được khảo sát cho thấy có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về giá trị trung vị của nồng độ sFlt-1 lúc thai 24 - 28 tuần giữa nhóm bị tiền sản giật so với nhóm có huyết áp bình thường [17],[29],[50],[67],[91], trong đó nồng độ sFlt-1 ở nhóm sẽ bị tiền sản giật cao hơn so với nhóm có huyết áp bình thường. Tuy nhiên, một số ít nghiên cứu không tìm thấy sự khác nhau này. Hanita năm 2014 [26] báo cáo một nghiên cứu thực hiện tại Malaysia rằng không phát hiện sự khác biệt về nồng độ sFlt-1 ở tuổi thai 25-28 tuần giữa nhóm tiền sản giật và nhóm có huyết áp bình thường. Cũng theo hướng tương tự, Myatt trong một nghiên cứu bệnh chứng lồng thực hiện tại Mỹ, báo cáo vào năm 2013 [57]

cũng không phát hiện sự khác biệt về nồng độ sFlt-1 ở tuổi thai 22-26 tuần giữa nhóm tiền sản giật và nhóm có huyết áp bình thường.

Tổng hợp các nghiên cứu về mối liên quan giữa giá trị nồng độ sFlt-1 ở tuần thai 24 - 28 tuần với sự xuất hiện bệnh lý tiền sản giật về sau được trình bày ở **Bảng 4.1, Bảng 4.2.**

1.9.2. *So sánh giá trị nồng độ của PlGF ở nhóm huyết áp bình thường và tiền sản giật*

Giá trị trung vị (tứ phân vị) của PlGF ở thai phụ 24 - 28 tuần có huyết áp bình thường thay đổi tùy theo các nghiên cứu với giá trị thấp nhất là 155 (115 - 244) pg/mL theo báo cáo của Doherty năm 2014 [19] và giá trị cao nhất là 961,5 (80,4 - 2,000) pg/mL theo báo cáo của De Vivo năm 2008 [17].

Giá trị trung vị (tứ phân vị) của PlGF ở thai phụ 24 - 28 tuần sẽ bị tiền sản giật thay đổi tùy theo nghiên cứu với giá trị thấp nhất là 200 (60 - 882) pg/mL trong nghiên cứu De Vivo năm 2008 [17] và cao nhất là 333,1 (199,7 - 489,8) pg/mL trong nghiên cứu của McElrath năm 2012 [50].

Đa số các nghiên cứu được khảo sát [17],[19],[26],[50],[57],[67],[91] cho thấy có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về giá trị trung vị của nồng độ PlGF lúc thai 24 - 28 tuần giữa nhóm bị tiền sản giật so với nhóm có huyết áp bình thường, trong đó nồng độ PlGF ở nhóm bị tiền sản giật về sau thấp hơn so với nhóm có huyết áp bình thường. Tuy nhiên, nghiên cứu của Hanita năm 2014 [26] tại Malaysia lại không phát hiện sự khác biệt về nồng độ PlGF giữa nhóm tiền sản giật và nhóm có huyết áp bình thường về sau. Nghiên cứu của Villa năm 2013 [91] chỉ tìm thấy sự khác biệt về nồng độ PlGF giữa nhóm tiền sản giật khởi phát sớm với nhóm có huyết áp bình thường mà không tìm thấy sự khác biệt giữa nhóm tiền sản giật khởi phát muộn với nhóm có huyết áp bình thường.

Tổng hợp các nghiên cứu về mối liên quan giữa giá trị nồng độ PlGF ở tuần thai 24 - 28 tuần với sự xuất hiện bệnh lý tiền sản giật sau đó được trình bày ở **Bảng 4.3, Bảng 4.4.**

1.9.3. *So sánh giá trị của sFlt-1/PlGF ở nhóm huyết áp bình thường và tiền sản giật*

Giá trị trung vị (tứ phân vị) của sFlt-1/PlGF ở thai phụ 24 - 28 tuần có huyết áp bình thường thay đổi tùy theo các nghiên cứu với giá trị thấp nhất là 2,56 (0,34-10,76) theo báo cáo của Hanita năm 2014 [26] và giá trị cao nhất là 12,7 (0,1 - 211,9) theo báo cáo của De Vivo năm 2008 [17].

Giá trị trung vị (tứ phân vị) của sFlt-1/PlGF ở thai phụ 24 -28 tuần bị tiền sản giật thay đổi tùy theo nghiên cứu với giá trị thấp nhất là 3,33 (0,84 - 26,44) trong nghiên cứu Hanita năm 2014 [26] và cao nhất là 106,7 (12,2-338,5) trong nghiên cứu của De Vivo năm 2008 [17].

Toàn bộ các nghiên cứu được khảo sát cho thấy có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về giá trị trung vị của sFlt-1/PlGF lúc thai 24 - 28 tuần giữa nhóm bị tiền sản giật so với nhóm có huyết áp bình thường [17],[19],[26],[50],[67],[91]. Theo các nghiên cứu này, tỷ số sFlt-1/PlGF ở nhóm bị tiền sản giật cao hơn so với nhóm vẫn duy trì huyết áp bình thường. Villa năm 2013 báo cáo sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ số sFlt-1/PlGF ở tuần thai 26-28 của nhóm thai phụ bị tiền sản giật sớm và nhóm tiền sản giật muộn so với nhóm thai phụ có huyết áp bình thường. Tuy nhiên, mức độ của sự khác biệt về tỷ số sFlt-1/PlGF ở nhóm tiền sản giật sớm cao hơn nhiều so với nhóm tiền sản giật muộn.

Tổng hợp các nghiên cứu về mối liên quan giữa tỷ số sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24 - 28 tuần với sự xuất hiện bệnh lý tiền sản giật về sau được trình bày ở **Bảng 4.5** và **Bảng 4.6**.

1.9.4. *Các nghiên cứu về sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF đã thực hiện tại Việt Nam*

Tại Việt Nam, từ trước đến nay chưa có nghiên cứu nào so sánh giá trị của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24 - 28 giữa nhóm thai phụ sẽ xuất hiện tiền sản giật về sau và nhóm thai phụ bình thường.

Ở miền Bắc, năm 2011, Nguyễn Chính Nghĩa và cộng sự báo cáo một nghiên cứu đầu tiên về nồng độ của sFlt-1, PlGF huyết thanh và tỷ số sFlt-1/PlGF của thai phụ bình thường ở tuổi thai 24-28 tuần (**Bảng 1.1**) [5].

Bảng 1.1 Nồng độ sFlt-1, PlGF và sFlt-1/PlGF lúc 24-28 tuần của thai phụ bình thường

Bách phân vị	sFlt-1 (pg/ml)	PlGF (pg/ml)	sFlt-1/PlGF
5%	576,6	184,9	0,8
50%	1425,0	644,2	2,5
95%	3044,0	1690,0	7,5

<<Nguồn: Nguyễn Chính Nghĩa, 2014>> [5]

Theo nhận định của Nguyễn Chính Nghĩa, ở dân số người Việt Nam, nồng độ PlGF cao hơn và nồng độ sFlt-1 thấp hơn và tỷ số sFlt-1/PlGF cũng thấp hơn khi so với nghiên cứu của Verlohren (trung vị của sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24-28 là 3,8) được thực hiện ở châu Âu và các nghiên cứu khác [90]. Theo Nguyễn Chính Nghĩa, việc nghiên cứu nồng độ các chất sFlt-1, PlGF cho người Việt Nam là cần thiết trước khi sử dụng các chỉ số này trên lâm sàng nhằm tiên đoán tiền sản giật [6].

1.10. Ngưỡng giá trị của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF trong tiên đoán tiền sản giật

Cách định ngưỡng giá trị của các xét nghiệm để xác định sự phơi nhiễm thay đổi tùy theo nghiên cứu.

Một số nghiên cứu [17],[50],[67],[91] xác định ngưỡng giá trị qua việc phân tích diện tích dưới đường cong ROC và lựa chọn các ngưỡng giá trị của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF sao cho có độ nhạy và độ đặc hiệu phù hợp. Ngưỡng giá trị của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF trong các nghiên cứu này thay đổi rất nhiều và được trình bày theo thứ tự qua **Bảng 4.2**, **Bảng 4.4** và **Bảng 4.6**.

Do giá trị của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF thay đổi rất nhiều tùy thuộc vào dân số nghiên cứu và ngưỡng giá trị được đưa ra từ các nghiên cứu khác nhau rất

hiều nên với một ngưỡng giá trị có được từ nghiên cứu này chưa thể được sử dụng trên dân số khác. Chính vì vậy, để so sánh giữa các nghiên cứu với nhau, một số nghiên cứu [31],[39],[40],[79] chia các giá trị của sFlt-1, PlGF, tỷ số sFlt-1/PlGF của nhóm không bị tiền sản giật theo các khoảng tứ phân vị Q_1 (0--> 25%), Q_2 (25% --> 50%), Q_3 (50%-->75%), Q_4 (75% --> 100%) và lựa chọn các khoảng tứ phân vị trên (Q_4) cho sFlt-1, sFlt-1/PlGF và khoảng tứ phân vị dưới (Q_1) cho PlGF để xác định nhóm phơi nhiễm và tính tỷ số chênh bị tiền sản giật trong nhóm phơi nhiễm so với nhóm không phơi nhiễm (**Bảng 4.1, Bảng 4.3, Bảng 4.5**).

Nhiều nghiên cứu khảo sát về mối liên quan giữa giá trị của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF với tiền sản giật đều đưa đến kết luận rằng tỷ số sFlt-1/PlGF có liên quan tốt hơn so với từng yếu tố riêng lẻ [26],[34],[42],[56],[64]. **Bảng 1.2** trình bày các nghiên cứu chúng tôi tìm được với diện tích dưới đường cong (AUC), ngưỡng giá trị của sFlt-1/PlGF trong tầm soát tiền sản giật ở tuần thai 24 – 28 tuần. Kết quả của các nghiên cứu này cho thấy ngưỡng giá trị sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24-28 được đưa ra thay đổi khá nhiều từ 5,5 đến 55 với độ nhạy từ 0,40 đến 1 và độ đặc hiệu từ 0,61 đến 1 và diện tích dưới đường cong AUC từ 0,60 đến 1.

Bảng 1.2 Ngưỡng giá trị sFlt-1/PIGF trong tầm soát tiền sản giật qua các nghiên cứu

Tác giả	Nước	Thiết kế	TSG (n)	HA bt (n)	Tuổi thai	Nhạy	Đặc hiệu	AUC	Ngưỡng
De Vivo (2008)[17]	Ý	Bệnh chứng lòng	52	52	24-28	0,885	0,885	0,92	38,47
McElrath (2012)[50]	Mỹ	Đoàn hệ	139	1951	24	0,528	0,614	0,64	16. 6
Villa (2013)[91]	Phần Lan	Bệnh chứng lòng	27	26	26-28	0,519	1	1	15
Park (2014)[67]	Hàn Quốc	Đoàn hệ	8	254	24-27	0,75	0,9	0,851	6,05
Doherty (2014)[19]	Canada	Bệnh chứng lòng	6	14	24	1	0,93	0,94	55
Simas * (2014)[55]	Mỹ	Đoàn hệ	6	134	23-28	0,667	0,963	0,78	NA
Teixeira (2013)[86]	Brazil	Bệnh chứng lòng	12	59	25-28	NA	NA	0,95	NA
Hanita (2014) [26]	Malaysia	Bệnh chứng lòng	12	72	25-28	0,92	0,68	0,873	5,5
Sibai (2008)[79]	Brazil	Đoàn hệ	65	584	24-28	0,533	0,75	0,622	NA
Holmes (2013) [31]	Anh quốc	Bệnh chứng lòng	94	446	24-28	0,45	0,75	0,846	6,56
Miranda (2012)[40]	Mexico	Bệnh chứng lòng	37	29	24	0,76	0,76	NA	Q ₄ ≥ 6,6
Miranda (2012)[40]	Mexico	Bệnh chứng lòng	36	29	28	0,94	0,76	NA	Q ₄ ≥ 5
Miranda (2015)[39]	Mexico	Bệnh chứng lòng	39	75	24	0,92	0,75	NA	Q ₄ ≥ 7,5
Miranda (2015)[39]	Mexico	Bệnh chứng lòng	31	75	28	0,93	0,75	NA	Q ₄ ≥ 6,3

*: Tiền sản giật sớm

1.11. Tình hình thực tế tại Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh được thành lập ngày 27/3/2001 và từ ngày 28/3/2013 được đổi tên thành Bệnh viện Phụ Sản Mê Kông. Theo thông tin từ bệnh viện Phụ Sản Mê Kông, tổng số lượt khám sản khoa và phụ khoa năm 2012, 2013, 2014 lần lượt là 383000, 383000, 444000; số ca sinh năm 2012, 2013, 2014 theo thứ tự là 12700, 10000, 10000. Số ca tiền sản giật hàng năm được phát hiện tại Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược chưa được thống kê vì một số trường hợp sau khi phát hiện tăng huyết áp, thai phụ xin được chuyển qua các Bệnh viện khác như Từ Dũ, Hùng Vương... Số ca bị tiền sản giật nhập viện hàng năm trung bình là 45 ca.

Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh là nơi có nhiều thai phụ đến đăng ký khám thai và theo dõi sinh. Đa phần các thai phụ là những người có học thức, thuộc thành phần có kinh tế khá giả, có chế độ dinh dưỡng tốt. Các thai phụ đến khám có thể là những người đang sống và làm việc tại Thành phố Hồ Chí Minh, và có thể có những thai phụ có địa chỉ cư ngụ tại các tỉnh thành lân cận.

Từ trước đến khi nghiên cứu được thực hiện, việc thực hiện tầm soát tiền sản giật chưa được thực hiện tại Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh cũng như các Bệnh viện khác. Theo quy trình khám thai do Bộ Y tế ban hành năm 2009, tất cả các thai phụ khi đi khám thai định kỳ, được đo mạch, huyết áp mỗi lần khám thai. Khi có trường hợp tiền sản giật được phát hiện, thai phụ được tiếp tục theo dõi ngoại trú hay nhập viện để được điều trị nội trú theo Hướng dẫn Quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản của Bộ Y Tế năm 2009 [2]. Một số trường hợp thai phụ không đồng ý nhập viện tại Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh sẽ được chuyển viện đến các Bệnh viện Từ Dũ, Hùng Vương, Nhân dân Gia Định.

Tóm lại:

Đa phần các nghiên cứu trên thế giới cho thấy sFlt-1, PlGF, tỷ số sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24-28 tuần có liên quan đến bệnh lý tiền sản giật về sau. Ở những thai phụ sẽ bị tiền sản giật về sau, giá trị nồng độ sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PlGF có khuynh hướng cao hơn nhưng giá trị nồng độ PlGF lại có khuynh hướng thấp hơn so với những thai phụ không bị tiền sản giật. Tuy nhiên, nghiên cứu của Hanita thực hiện tại Malaysia năm 2014 lại không tìm thấy mối liên quan giữa sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF với căn bệnh này [26].

Tại Việt Nam, từ trước đến nay chưa có nghiên cứu nào khảo sát mối liên quan giữa sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24-28 tuần với bệnh lý tiền sản giật. Như vậy, mối liên quan giữa sFlt-1, PlGF và tỷ số sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24-28 với bệnh tiền sản giật liệu thật sự có tồn tại trong dân số người Việt Nam hay không vẫn là một câu hỏi cần có lời giải đáp.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu bệnh chứng lồng (Nested Case-Control) (1:2).

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Dân số mục tiêu

Thai phụ người Việt Nam có nguy cơ cao bị tiền sản giật.

2.2.2. Dân số nghiên cứu

Thai phụ có nguy cơ cao bị tiền sản giật có tuổi thai 24 - 28 tuần, đi khám thai tại Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh trong thời gian từ 24/9/2012 đến 30/6/2014.

2.2.3. Dân số chọn mẫu

+ Dân số xuất phát (lồng): Toàn bộ thai phụ có nguy cơ cao bị tiền sản giật có tuổi thai 24 - 28 tuần, đi khám thai tại Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh trong thời gian từ 24/9/2012 đến 30/6/2014. Tại thời điểm nhận vào không bị tiền sản giật.

+ Nhóm bệnh: Toàn bộ thai phụ được chẩn đoán tiền sản giật trong nhóm dân số xuất phát được theo dõi từ khi nhận vào nghiên cứu (24/9/2012 - 30/6/2014) đến sau sinh 24 giờ.

+ Nhóm chứng: Được chọn từ những thai phụ có huyết áp bình thường trong nhóm dân số xuất phát được theo dõi từ khi nhận vào nghiên cứu (24/9/2012 - 30/6/2014) đến sau sinh 24 giờ. Tỷ lệ bệnh chứng là 1:2.

2.2.4. Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Tiêu chuẩn nhận:

Thai phụ đang mang thai từ tuần 24 - 28 của thai kỳ, không bị tiền sản giật theo tiêu chuẩn ACOG 2013 (không bị vừa tăng huyết áp, vừa

protein niệu xuất hiện sau tuần lễ thứ 20 của thai kỳ), có một trong các yếu tố sau được xem là nhóm nguy cơ cao [26]:

- Con so
- Con rạ, khoảng cách so với lần sinh trước ≥ 10 năm
- Con rạ, tiền căn bị tiền sản giật trong lần sinh trước
- Thai phụ > 35 tuổi
- Đái tháo đường trước khi mang thai
- Tăng huyết áp trước khi mang thai
- Béo phì trước khi mang thai (Chỉ số khối cơ thể ≥ 23) [66]
- Tiền căn bệnh Lupus ban đỏ
- Tiền sử gia đình có mẹ, chị, em gái bị tiền sản giật
- Đồng ý tham gia nghiên cứu (đã ký vào bản đồng thuận)
- Tiêu chuẩn loại:
 - Song thai hoặc đa thai
 - Đang bị tiền sản giật
 - Những đối tượng có vấn đề về tâm thần
 - Những đối tượng không hợp tác

2.3. Ước lượng cỡ mẫu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho việc so sánh hai tỷ lệ trong thiết kế bệnh chứng [47]:

$$n = \frac{\{Z_{(1-\alpha/2)}\sqrt{[2P_2(1-P_2)]} + Z_{(1-\beta)}\sqrt{[P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)]}\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Trong đó:

$$P_1 = \frac{\text{OR. } P_2}{\text{OR. } P_2 + (1 - P_2)}$$

Z : trị số từ phân phối chuẩn, $Z_{0,975} = 1,96$.

α : xác suất sai lầm loại 1, $\alpha = 0,05$.

β : xác suất sai lầm loại 2, năng lực mẫu $1 - \beta = 0,8$

P_1 : xác suất phơi nhiễm trong nhóm bệnh

P_2 : xác suất phơi nhiễm trong nhóm chứng

Nhóm chứng là nhóm có huyết áp bình thường trong lúc khám thai cho đến sau sinh 24 giờ.

Chúng tôi chia các giá trị của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF của nhóm chứng theo các khoảng tứ phân vị Q_1 (0--> 25%), Q_2 (25%-->50%), Q_3 (50%-->75%) và Q_4 (75%-->100%) để dễ bàn luận và so sánh với các nghiên cứu trước đây.

- Xác suất sFlt-1 ở nhóm phơi nhiễm (thuộc khoảng Q_4) trong nhóm không bị tiền sản giật (**Bảng 4.1**, với các tác giả cùng thiết kế nghiên cứu) phần lớn khoảng 25%.
- Xác suất PlGF ở nhóm phơi nhiễm (thuộc khoảng Q_1) trong nhóm không bị tiền sản giật (**Bảng 4.3**, với các tác giả cùng thiết kế nghiên cứu) phần lớn khoảng 25%.
- Xác suất tỉ số sFlt-1/PlGF ở nhóm phơi nhiễm (thuộc khoảng Q_4) trong nhóm không bị tiền sản giật (**Bảng 4.5**, với các tác giả cùng thiết kế nghiên cứu) phần lớn khoảng 25%.

Bảng 2.1 Bảng tính cỡ mẫu (tỉ lệ bệnh:chứng; 1:2)

Biến số nghiên cứu	P ₂ (%)	Cỡ mẫu với OR=4	Cỡ mẫu với OR=10
sFlt-1 thuộc khoảng Q ₄	25	90	36
PlGF thuộc khoảng Q ₁	25	90	36
sFlt-1/PlGF thuộc khoảng Q ₄	25	90	36

Khi P₂ không đổi, OR càng lớn thì cỡ mẫu càng nhỏ. Đa số các nghiên cứu tương tự trước đây đều có OR lớn từ 2-20 (**Bảng 4.1, Bảng 4.3, Bảng 4.5**). Chúng tôi chọn OR=4 [40] để có năng lực mẫu tốt nhất. Theo bảng trên, chúng tôi tính được cỡ mẫu cho phân tích thống kê bệnh: chứng là 90 trường hợp, với nhóm bệnh là 30 trường hợp và nhóm chứng là 60 trường hợp.

Tỉ suất tiền sản giật ở thai phụ thay đổi tùy theo nghiên cứu, trung bình từ 5% - 8% [11]. Ở nhóm thai phụ nguy cơ cao, theo Moore Simas và Noori, tỉ suất tiền sản giật là 13% [56],[58]. Tại Việt Nam, Nguyễn Chính Nghĩa và cộng sự báo cáo năm 2014 tại Bệnh viện Bạch Mai cho thấy tỉ suất tiền sản giật ở nhóm thai phụ nguy cơ cao là 18% [5].

- Nếu chọn tỉ suất tiền sản giật là 18%, để có 30 trường hợp tiền sản giật trong phân tích bệnh chứng, cần tối thiểu $30:18 \times 100 = 167$ mẫu phỏng vấn và thu thập máu ban đầu.
- Nếu chọn tỉ suất tiền sản giật là 13%, để có 30 trường hợp tiền sản giật trong phân tích bệnh chứng, cần tối thiểu $30:13 \times 100 = 231$ mẫu phỏng vấn và thu thập máu ban đầu.
- Nếu chọn tỉ suất tiền sản giật là 7% thì để có 30 trường hợp tiền sản giật trong phân tích bệnh chứng, cần tối thiểu $30 : 7 \times 100 = 428$ mẫu được phỏng vấn và thu thập máu ban đầu.

Khi tỉ suất càng nhỏ, cỡ mẫu càng lớn.

Chúng tôi chọn tỉ suất tiền sản giật trong nhóm nguy cơ cao là 7% để có năng lực mẫu tốt nhất. Như vậy, cỡ mẫu cần thiết tối thiểu là 428 mẫu.

2.4. Cách chọn mẫu

Chọn toàn bộ thai phụ có nguy cơ cao bị tiền sản giật với tuổi thai 24 - 28 tuần, khám thai tại Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh trong thời gian tiến hành nghiên cứu cho đến khi đủ cỡ mẫu nhận vào tối thiểu cho nghiên cứu đoàn hệ.

Chọn mẫu phân tích trong cấu phần bệnh chứng lồng:

- Nhóm Bệnh: chọn toàn bộ số trường hợp phát triển thành tiền sản giật từ dân số nghiên cứu.
- Nhóm Chứng: chọn từ dân số nghiên cứu những thai phụ có huyết áp bình thường (theo dõi cho tới sau sinh 24 giờ); số lượng gấp đôi nhóm bệnh; phương pháp ngẫu nhiên đơn từ phần mềm STATA 13.

2.5. Công cụ thu thập số liệu

Các thông tin của thai phụ được thu nhận trực tiếp bằng bảng thu thập số liệu. Bảng thu thập số liệu gồm có ba bộ câu hỏi 1, 2, 3:

- Bộ câu hỏi 1 gồm các thông tin về dịch tễ, tiền sử gia đình, tiền căn sản phụ khoa, tiền căn bản thân về các bệnh lý liên quan đến tiền sản giật.
- Bộ câu hỏi 2 gồm các thông tin về kết quả của cuộc sinh, kết cục của thai kỳ về tình trạng rối loạn huyết áp do thai của thai phụ nếu có.
- Bộ câu hỏi 3 là kết quả xét nghiệm sFlt-1, PlGF (xem **Phụ lục 4**).

2.6. Phương pháp thu thập số liệu

2.6.1. Thời gian tiến hành nghiên cứu

Từ ngày 24/9/2012 đến 30/6/2014.

2.6.2. Địa điểm thực hiện

Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Tên gọi của địa điểm có sự thay đổi trong quá trình thực hiện nghiên cứu. Từ ngày 28/3/2013, Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh được đổi tên thành Bệnh viện Phụ Sản Mê Kông.

2.6.3. *Phương pháp tiến hành*

Chúng tôi tiến hành lấy mẫu toàn bộ cho đến khi đủ mẫu theo trình tự sau:

- Giai đoạn 1: Liên hệ và gửi đơn xin thu thập số liệu có xác nhận của Trưởng Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (Bệnh viện Phụ sản Mê Kông) và giấy thông qua Hội đồng Đạo đức của Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (quyết định số 22b/ĐHYD- HĐ và quyết định số 152/ĐHYD-HĐ- **Phụ lục 2**). Liên hệ với Trung tâm Sinh học Phân tử Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh để chuẩn bị nơi lưu trữ mẫu huyết thanh.
- Giai đoạn 2: chúng tôi tiến hành huấn luyện cho hai nhân viên gồm một nữ hộ sinh và một kỹ thuật viên xét nghiệm.
 - ❖ Đối với nữ hộ sinh, chúng tôi huấn luyện những việc sau:
 - Đo huyết áp đúng quy trình
 - Hỗ trợ nghiên cứu viên chọn lựa các thai phụ thỏa tiêu chuẩn nhận mẫu và không thuộc tiêu chuẩn loại trừ, mời những thai phụ này tham gia vào nghiên cứu.
 - Hướng dẫn thai phụ đến các phòng chức năng cần thiết: phòng lấy máu, phòng lấy nước tiểu.
 - Vận chuyển mẫu huyết thanh từ Phòng Xét nghiệm Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đến Trung tâm Sinh học phân tử Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và ngược lại.
 - ❖ Đối với kỹ thuật viên, chúng tôi huấn luyện những việc sau:
 - Lấy máu, trích huyết thanh lưu trữ
 - Dán các nhãn được chuẩn bị sẵn có ghi “Mã NC__ __ __” vào “Thẻ bệnh nhân”, bìa hồ sơ khám thai, ống xét nghiệm dùng để lấy máu, ống xét nghiệm chứa huyết thanh dùng để lưu trữ.

- Giai đoạn 3: Soạn chỉnh sửa lại bảng câu hỏi sao cho tạo sự dễ dàng khi nhập và phân tích số liệu.
- Giai đoạn 4: Các bước thu thập số liệu được mô tả trong **Sơ đồ 2.1**. Việc lấy mẫu được chia làm các bước sau:

Bước 1: Chọn đoàn hệ các thai phụ ở tuần thai 24 - 28 tuần, có nguy cơ cao tiền sản giật

Những thai phụ đang đi khám thai tại Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh theo quy trình được khám thai định kỳ mỗi 4 tuần cho đến 28 tuần, mỗi 2 tuần cho đến 36 tuần và mỗi 1 tuần cho đến khi sinh. Trong quá trình khám thai 3 tháng đầu tiên, thai phụ đã được:

- Đo mạch, huyết áp, chiều cao, cân nặng
- Thực hiện các xét nghiệm từ 9-13 tuần:
 - Xét nghiệm chức năng gan (AST, ALT)
 - Xét nghiệm chức năng thận (Creatinine)
 - Đường huyết khi đói
 - Xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu

Theo quy trình khám thai tại Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược, tất cả các thai phụ sau khi đăng ký khám thai tại quầy thu ngân đều được hướng dẫn đến “Phòng cân đo”. Đây là nơi dùng để đo mạch, huyết áp, đo chiều cao, cân trọng lượng tất cả các thai phụ khi đi khám thai. Nhóm nghiên cứu gồm người thực hiện nghiên cứu hoặc một nữ hộ sinh luôn túc trực tại “Phòng cân đo” trong thời gian khám bệnh của Khoa Phụ sản (Thứ 2-7: 7h- 11h30, 13h30-17h, sáng chủ nhật: 7h-12h).

Sau khi các thai phụ ngồi nghỉ khoảng 5 phút, các thai phụ được đo huyết áp ở cánh tay, ngang tim trong tư thế ngồi. Việc chẩn đoán tăng huyết áp được xác định khi huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg, đo hai lần cách nhau 4 giờ.

Những thai phụ có tuổi thai 24-28 tuần được người thực hiện nghiên cứu hoặc nữ hộ sinh xem kết quả các xét nghiệm đã thực hiện lúc thai 9-13 tuần, hỏi kỹ tiền căn sản phụ khoa, tiền căn bản thân các bệnh lý như đái tháo đường, tăng huyết áp, tiền sử gia đình các bệnh lý có liên quan đến tiền sản giật (**phụ lục 4**)... nhằm xác định những thai phụ có nguy cơ cao tiền sản giật, thỏa tiêu chuẩn nhận và loại mẫu.

Bước 2: Chọn thai phụ vào nghiên cứu

Người thực hiện nghiên cứu xem xét các tiêu chuẩn nhận và loại mẫu. Nếu thỏa tiêu chuẩn chọn, thai phụ được mời tham gia vào nghiên cứu, được tư vấn về quy trình thực hiện nghiên cứu, các ích lợi cũng như nguy cơ của việc tham gia vào nghiên cứu. Thai phụ có thời gian 10 phút để đọc các thông tin về nghiên cứu và đặt câu hỏi cho người thực hiện nghiên cứu. Nếu đồng ý tham gia, thai phụ ký xác nhận vào “Bảng cam kết đồng thuận tham gia vào nghiên cứu” (**Phụ lục 3**).

Các thai phụ được phỏng vấn theo bảng câu hỏi được soạn sẵn (**Bộ câu hỏi 1- Phụ lục 4**) bởi người thực hiện nghiên cứu.

Các thai phụ được nữ hộ sinh trong nhóm nghiên cứu hướng dẫn đến phòng xét nghiệm để được:

- Xét nghiệm nước tiểu (Dipstick) (chỉ thực hiện đối với những thai phụ có huyết áp $\geq 140/90$ mmHg lúc tham gia vào nghiên cứu. Xét nghiệm Dipstick được đọc bởi kỹ thuật viên xét nghiệm trong nhóm nghiên cứu).
- Lấy 3 ml máu tĩnh mạch để trích huyết thanh lưu trữ.

Tại phòng xét nghiệm, nhân viên xét nghiệm sẽ dán 4 miếng dán (đã được chuẩn bị sẵn, ghi “Mã NC ___ ___ ___”) vào 2 ống xét nghiệm (1 ống dùng để lấy máu và một ống dùng để lưu trữ huyết thanh), bì hồ sơ khám thai và thẻ bệnh nhân. Mẫu máu của thai phụ sau khi lấy được cho vào ống xét nghiệm không có chất chống đông.

Mẫu máu được thực hiện tách huyết thanh trong vòng 1 giờ sau khi thu nhận mẫu bằng cách quay ly tâm ống xét nghiệm với tốc độ 2500 vòng/phút trong

15 phút. Huyết thanh của mẫu máu được tách ra, cho vào ống xét nghiệm thứ 2, trữ lạnh ở tủ lạnh âm 20°C và được vận chuyển trong vòng 24 giờ đến Trung tâm Sinh học phân tử, Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh bằng thùng giữ lạnh chuyên dụng (**Hình 1- Phụ lục 1**). Tại đây, mẫu huyết thanh được lưu trữ ở tủ lạnh âm 80°C cho đến khi thực hiện xét nghiệm (**Hình 2- Phụ lục 1**).

Theo hướng dẫn của hãng cung cấp hóa chất cho việc thực hiện xét nghiệm sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF, mẫu huyết thanh được lưu trữ ở nhiệt độ âm 20°C có thể được lưu trữ 30 ngày [75]. Theo nghiên cứu của Law và cộng sự năm 2010, việc lưu trữ huyết thanh ở nhiệt độ âm 80°C không làm thay đổi kết quả xét nghiệm sFlt-1 và PlGF trong thời gian ít nhất là 3 năm [38].

Các thai phụ đồng ý hay không đồng ý tham gia vào nghiên cứu đều được tiếp tục khám thai định kỳ và theo dõi sinh theo Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản của Bộ Y tế Việt Nam năm 2009 [2].

Bước 3: Theo dõi thai phụ cho đến sau sinh 24 giờ

Trong mỗi lần khám thai, khi thai phụ đến “Phòng cân đo” đều gặp nhóm nghiên cứu. Ở những lần này, nhóm nghiên cứu dựa vào miếng dán (ghi “Mã NC ___ ___ ___”) trên hồ sơ khám thai hoặc thẻ bệnh nhân để nhận ra các trường hợp thuộc chương trình nghiên cứu của nghiên cứu viên:

- Nếu huyết áp tâm thu của thai phụ tăng trên 140 mmHg hoặc huyết áp tâm trương tăng trên 90 mmHg, thai phụ được xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu hoặc xét nghiệm Dipstick nhằm xác định xem thai phụ có bị tiền sản giật hay không.
- Nếu huyết áp thai phụ bình thường ở mỗi lần khám thai, thai phụ tiếp tục được theo dõi khám thai theo Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản của Bộ Y tế Việt Nam năm 2009 [2] cho đến sau sinh 24 giờ.

Những thai phụ được chẩn đoán tiền sản giật sẽ được theo dõi sát hoặc nhập viện và điều trị theo Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh

sản [2]. Sau sinh 24 giờ, các thai phụ được thu thập các thông tin về kết quả cuộc sinh, tình trạng tăng huyết áp, tiền sản giật ... theo Bộ câu hỏi 2 (**Phụ lục 4**).

Các hướng dẫn dành cho thai phụ tham gia vào nghiên cứu:

- Các dấu hiệu chuyển dạ và những dấu hiệu cần nhập viện.
- Khi nhập viện đẻ sinh, thai phụ được hướng dẫn gọi điện thoại cho nghiên cứu viên biết.
- Thai phụ đã được hướng dẫn khi vào đến Phòng cấp cứu Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, sẽ nộp hồ sơ khám thai cũng như thẻ bệnh nhân (có dán nhãn sẵn ghi “Mã NC ___ ___”).

Các hướng dẫn dành cho nhân viên phòng cấp cứu, phòng sinh, khoa hậu sản:

- Nhân viên phòng cấp cứu dựa vào miếng dán (ghi “Mã NC ___ ___”) trên hồ sơ khám thai, thẻ bệnh nhân sẽ gọi điện thoại cho nghiên cứu viên biết. Nhân viên phòng cấp cứu sẽ dán 1 miếng dán đã được chuẩn bị sẵn ghi “Mã NC ___ ___” vào hồ sơ nhập viện.
- Sau khi thai phụ sinh xong, các khoa phòng hậu sản dựa vào miếng dán trên hồ sơ nhập viện, nhận biết các thai phụ thuộc chương trình nghiên cứu của nghiên cứu viên để thông báo cho nghiên cứu viên.

Nghiên cứu viên sẽ sắp xếp việc thu thập các kết cục của thai kỳ về các rối loạn huyết áp do thai ở phòng hậu sản theo bộ câu hỏi 2 (**Phụ lục 4**).

Những trường hợp sinh tại các Bệnh viện trong Thành phố Hồ Chí Minh như Bệnh viện Đại học Y Dược, Từ Dũ, Hùng Vương, An Sinh, FV, Vũ Anh được nghiên cứu viên đến thăm khám và hỏi bệnh trực tiếp kết cục cuộc sinh, tình trạng huyết áp của thai phụ phối hợp với hồ sơ bệnh án.

Những trường hợp sinh tại các Bệnh viện ngoài Thành phố Hồ Chí Minh, không thể thu thập dữ liệu qua hỏi bệnh, đo huyết áp, khám trực tiếp tại phòng hậu sản hoặc qua hồ sơ bệnh án, có thể được phỏng vấn qua điện thoại. Những thai phụ trả lời qua điện thoại không bị tăng huyết áp trong thời gian mang thai

cho đến sau sinh 24 giờ được xem là nhóm có huyết áp bình thường (nhóm chứng). Những thai phụ trả lời qua điện thoại là bị “tăng huyết áp” hoặc “tiền sản giật” nhưng không có các dữ liệu cụ thể qua hồ sơ bệnh án hoặc giấy xuất viện được xem là những trường hợp không đủ dữ liệu và không được đưa vào phân tích.

Bước 4: Chọn mẫu cho cấu phân bệnh chứng trong đoàn hệ

Tất cả các trường hợp bị tiền sản giật được xem là “nhóm bệnh”. Các đối tượng trong nhóm có huyết áp bình thường cho đến lúc sinh được lựa chọn ngẫu nhiên vào “nhóm chứng”. Tỷ lệ bệnh chứng được chọn là 1:2.

Bước 5: Thực hiện xét nghiệm sFlt-1, PlGF

Mẫu huyết thanh đang được lưu trữ của các đối tượng trong “nhóm bệnh” và “nhóm chứng” (được chọn ngẫu nhiên trong nhóm thai phụ có huyết áp bình thường từ phần mềm STATA 13 theo tỷ lệ bệnh chứng là 1:2) được nhân viên nghiên cứu lấy ra từ tủ lạnh của Trung tâm Sinh học Phân tử Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, đặt trong thùng giữ lạnh chuyên dụng (**Hình 1- Phụ lục 1**) và được vận chuyển về Phòng xét nghiệm Khoa Phụ sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Tại đây, mẫu huyết thanh được rã đông dưới nhiệt độ phòng và được định lượng nồng độ sFlt-1 và PlGF.

Việc định lượng sFlt-1 và PlGF được thực hiện bằng kỹ thuật miễn dịch sandwich sử dụng công nghệ miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA) trên máy xét nghiệm miễn dịch tự động Cobas 6000 với bộ kit do hãng sản xuất cung cấp. Những xét nghiệm tự động này mất 18 phút để đo lường. Ngưỡng thấp nhất và cao nhất có thể định lượng được của sFlt-1 là 10 – 85.000 pg/mL và của PlGF là 3 – 10.000 pg/mL.

Quy trình tiến hành định lượng sFlt-1 và PlGF [5],[75]:

- + Chuẩn bị máy xét nghiệm:
- Chuẩn định xét nghiệm sFlt-1, PlGF với chất chuẩn sFlt-1, PlGF và thuốc thử sFlt-1, PlGF.

- Sau khi chuẩn định thành công, tiến hành kiểm tra chất lượng xét nghiệm sFlt-1, PlGF bằng huyết thanh kiểm tra sFlt-1 và PlGF (Precis control sFlt-1, PlGF). Tính tin cậy của xét nghiệm được xác định qua khảo sát độ lặp lại và độ xác thực của mẫu huyết thanh kiểm tra. Sau khi thu được kết quả kiểm tra chất lượng, phân tích kết quả kiểm tra chất lượng. Khi kết quả kiểm tra chất lượng đạt yêu cầu, việc phân tích mẫu bệnh phẩm nghiên cứu được tiến hành.

+ Phân tích mẫu huyết thanh

Mẫu huyết thanh của thai phụ được phân tích trên máy miễn dịch tự động Cobas 6000. Các bước phân tích được tiến hành như sau:

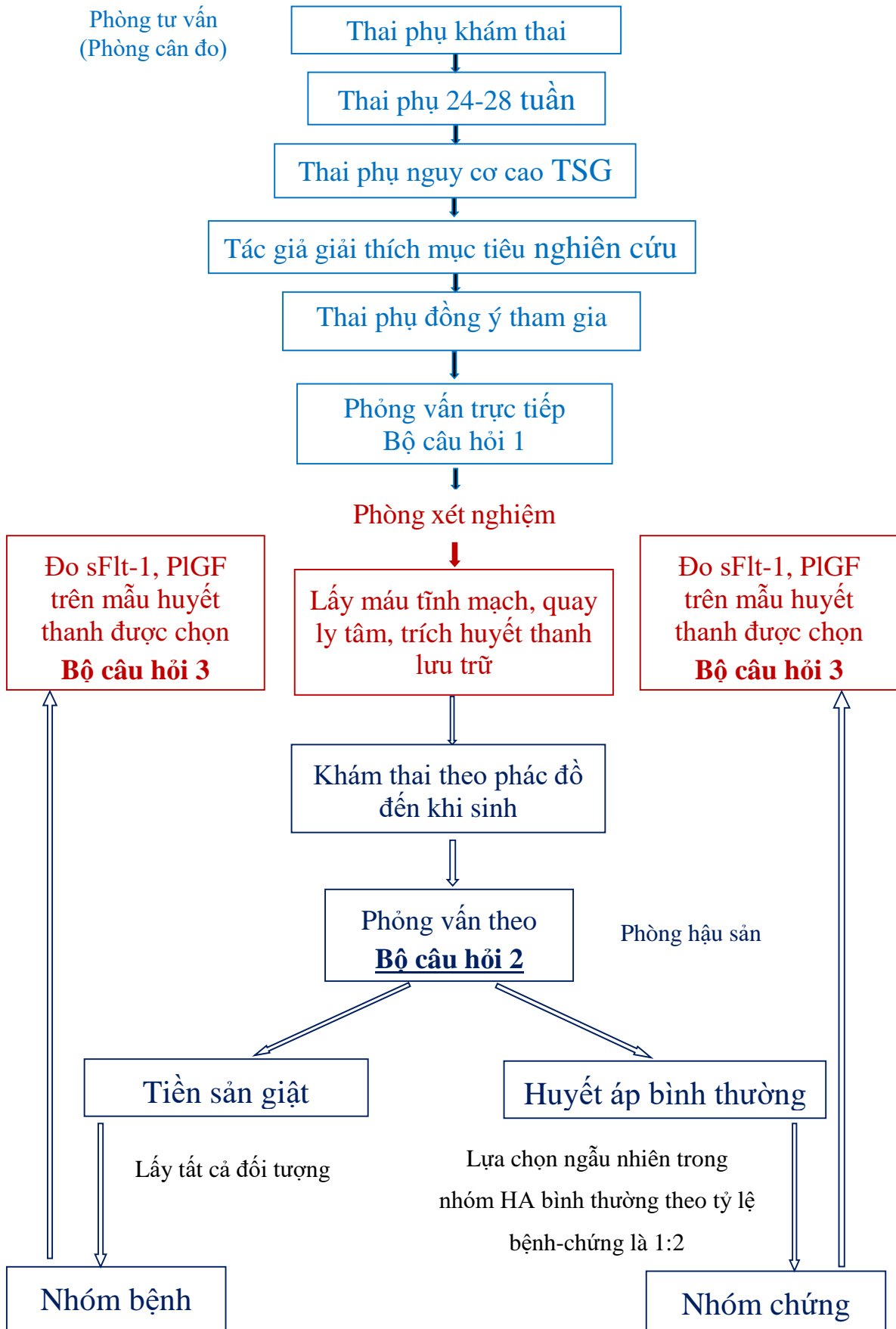
- Lấy 50 µl huyết thanh của mẫu cần phân tích. sFlt-1 (hay PlGF) có trong mẫu cần phân tích sẽ kết hợp với kháng thể kháng sFlt-1 (hay PlGF) biotin hóa và kháng thể kháng sFlt-1 (hay PlGF) gắn phức hợp ruthenium (có trong thuốc thử) trong cốc phản ứng. Thời gian ủ trong 9 phút để kháng thể kháng sFlt-1 (hay PlGF) bắt giữ sFlt-1 (hay PlGF) trong mẫu cần phân tích.

- Sau đó, các vi hạt từ phủ streptavidin được cho vào cốc phản ứng, ủ trong 9 phút, kháng thể biotin hóa sẽ gắn vào các vi hạt từ phủ streptavidin.

- Sau khi ủ 2 lần (tổng thời gian ủ là $2 \times 9 = 18$ phút), phức hợp miễn dịch được chuyển tới buồng đo. Phức hợp miễn dịch được gắn lên điện cực đang hoạt động. Dưới tác động của dòng điện điện áp 2V, phức hợp miễn dịch sẽ phát quang. Thuốc thử và mẫu không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài bởi dung dịch ProCell.

+ Trong phản ứng ECLIA, chất phát tín hiệu quang là dẫn xuất ruthenium. Phản ứng tạo ra ánh sáng. Cường độ ánh sáng tỷ lệ thuận với nồng độ sFlt-1 (hay PlGF) có trong mẫu thử.

Nhân viên phòng xét nghiệm không biết những thông tin lâm sàng của các đối tượng tham gia nghiên cứu. Kết quả xét nghiệm máu được nhập vào Bộ câu hỏi 3 (**Phụ lục 4**). Các bước thu thập số liệu được mô tả trong **Sơ đồ 2.1**.



Sơ đồ 2.1 Tóm tắt các bước thu thập số liệu

2.7. Biến số phân tích

Bảng 2.2 Các biến số nghiên cứu

Tên biến số	Phân loại	Giá trị	Cách thu thập
BIẾN SỐ NỀN			
Tuổi	Biến liên tục		Tính theo năm dương lịch = năm nhận vào nghiên cứu – năm sinh
Dân tộc	Biến danh định	Phân theo các giá trị: 1. Kinh 2. Hoa 3. Chăm 4. Khơ me 5. Khác (ghi rõ:....)	Qua câu hỏi ở bảng thu thập số liệu.
CÁC BIẾN SỐ VỀ NGUY CƠ TIỀN SẢN GIẬT			
Tiền sử đái tháo đường	Biến nhị giá	Phân theo các giá trị: 0. Không 1. Có	Qua hỏi bệnh sử và xét nghiệm đường huyết lúc đói đã được thực hiện lúc 9-13 tuần.
Tiền sử tăng huyết áp	Biến nhị giá	Phân theo các giá trị: 0. Không 1. Có	Qua hỏi bệnh sử và đánh giá chỉ số huyết áp của các lần khám thai trước.
Chỉ số khối cơ thể (BMI) trước khi mang thai	Biến liên tục		Qua hỏi cân nặng trước lúc mang thai và đo chiều cao thai phụ.
Tiền sử Lupus ban đỏ	Biến nhị giá	Phân theo các giá trị: 0. Không 1. Có	Qua hỏi tiền căn bệnh hoặc sổ khám sức khỏe trước đây.
Tiền sử tiền sản giật trong lần mang thai trước	Biến nhị giá	Phân theo các giá trị: 0. Không 1. Có	Qua hỏi tiền căn hoặc giấy xuất viện trong lần mang thai trước.
Tiền sử gia đình có mẹ, chị, em gái bị tiền sản giật	Biến nhị giá	Phân theo các giá trị: 0. Không 1. Có	Qua hỏi tiền sử gia đình.
Hiện mang song thai	Biến nhị giá	Phân theo các giá trị: 0. Không 1. Có	Qua hỏi bệnh và hồ sơ khám thai.
BIẾN SỐ VỀ LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG			
Tăng huyết áp	Biến định danh	0. Không	HA \geq 140/90 mmHg, đo hai lần, cách nhau 4

Tên biến số	Phân loại	Giá trị	Cách thu thập
		1. Có	giờ. Đo huyết áp ở cánh tay trong tư thế ngồi, sau khi thai phụ ngồi nghỉ 5 phút.
Protein niệu	Biến định danh	0. Không 1. Có	Protein nước tiểu ≥ 300 mg/24 giờ hoặc Dipstick $\geq 1+$ hoặc Protein ≥ 30 mg/dL [63],[82] trong TPTNT
Suy chức năng gan	Biến định danh	0. Không 1. Có	AST > 70 hoặc ALT > 70
Suy chức năng thận	Biến định danh	0. Không 1. Có	Creatinine $\geq 1,1$ mg/dL
Giảm tiểu cầu	Biến định danh	0. Không 1. Có	Tiểu cầu $\leq 100.000/\mu\text{L}$

BIẾN PHỤ THUỘC CHÍNH

Kết cục thai kỳ về rối loạn huyết áp thai kỳ*	Biến định danh	1. Huyết áp bình thường* 2. Tiền sản giật* 3. Tăng huyết áp thai kỳ* 4. Sản giật* 5. TSG ghép trên THA mãn*
---	----------------	---

BIẾN ĐỘC LẬP CHÍNH

sFlt-1	Biến liên tục	Xét nghiệm trên mẫu huyết thanh lưu trữ được chọn theo tỷ lệ bệnh chứng là 1:2
PlGF	Biến liên tục	
sFlt-1/PlGF	Biến liên tục	

* Kết cục thai kỳ về các dạng rối loạn huyết áp do thai được đánh giá qua hỏi bệnh, khám sản phụ sau sinh tại phòng khám hậu sản kết hợp với hồ sơ bệnh án. Những trường hợp không thể tiếp cận sản phụ sau sinh hoặc không có hồ sơ bệnh án có thể hỏi thông tin qua điện thoại, hướng dẫn thai phụ xem kết quả đo huyết áp trong hồ sơ khám thai cũng như giấy xuất viện. Những trường hợp thai phụ trả lời có huyết áp bình thường từ lúc khám thai cho đến sau sinh 24 giờ được thu nhận vào nghiên cứu. Những trường hợp thai phụ khai bị “tăng huyết áp thai

kỳ” hoặc “tiền sản giật” hoặc các dạng rối loạn huyết áp do thai khác nhưng không thể tiếp cận được hồ sơ bệnh án (dù đã hỏi số hồ sơ trong giấy ra viện của sản phụ) được xem là không đủ dữ liệu và được không được đưa vào phân tích.

Việc chẩn đoán “Tiền sản giật- sản giật”, “Tăng huyết áp thai kỳ”, “Tăng huyết áp mãn”, “Tiền sản giật ghép trên tăng huyết áp mãn” dựa trên tiêu chuẩn của ACOG- 2013 [60].

“Tăng huyết áp thai kỳ” được xác định khi có huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg, đo hai lần ở cánh tay trong tư thế ngồi, cách nhau 4 giờ sau khi ngồi nghỉ 5 phút, xuất hiện sau tuần lễ thứ 20 của thai kỳ, không kèm protein niệu.

“Tiền sản giật” được xác định khi có tăng huyết áp theo tiêu chuẩn ở trên, xuất hiện sau tuần lễ thứ 20 của thai kỳ, kèm protein niệu. Nếu thai phụ chỉ có tăng huyết áp, không có kèm protein niệu, nếu có kèm theo rối loạn ở các cơ quan cũng được chẩn đoán là tiền sản giật.

“Tiền sản giật nặng” được xác định khi tiền sản giật có kèm một trong các dấu hiệu sau:

- Huyết áp tâm thu ≥ 160 mmHg hoặc huyết áp tâm trương ≥ 110 mmHg, đo 2 lần cách nhau 4 giờ sau khi thai phụ nằm nghỉ tại giường.
- Rối loạn các cơ quan:
 - Suy gan: AST > 70 , ALT > 70 [72],[84], đau thượng vị hoặc hạ sườn phải
 - Suy thận cấp: Creatinine $\geq 1,1$ mg/dL (97 $\mu\text{mol/L}$), thiếu niệu, lượng nước tiểu 24 giờ < 500 ml.
 - Tiểu cầu $\leq 100.000/\mu\text{L}$ [51]
 - Rối loạn não hoặc thị giác: đau đầu nhiều, mờ mắt, chóng mặt.
 - Phù phổi, khó thở, tím tái.

“Sản giật” được định nghĩa là sự mới xuất hiện của cơn co giật toàn thân thể lớn ở những thai phụ bị tiền sản giật, có thể xảy ra trước, trong hoặc sau khi chuyển dạ.

“Tiền sản giật ghép trên tăng huyết áp mãn” là sự xuất hiện tiền sản giật trên bệnh nhân có tăng huyết áp trước đây.

“Tăng huyết áp mãn” được chẩn đoán dựa vào hỏi tiền sử hoặc qua hồ sơ khám thai có huyết áp từ 140/90 mmHg trở lên, đo 2 lần cách nhau 4 giờ, xảy ra trước tuần thứ 20 của thai kỳ hoặc trước khi mang thai.

Các yếu tố nguy cơ cao [5] của tiền sản giật được xác định qua phỏng vấn thai phụ:

- Con so
- Con rạ, tiền căn bị tiền sản giật trong lần sinh trước
- Thai phụ > 35 tuổi
- Tiền sử gia đình có mẹ, chị, em gái bị tiền sản giật

Khoảng cách sinh so với lần sinh trước được xác định bằng cách lấy ngày dự sinh của lần sinh này trừ đi ngày sinh của lần sinh trước.

Tiền sử đái tháo đường trước khi mang thai được xác định qua hỏi tiền căn bản thân, xét nghiệm đường huyết lúc đói trước khi mang thai hoặc trong 3 tháng đầu của thai kỳ (9-13 tuần).

Tiền sử tăng huyết áp trước khi mang thai được xác định qua hỏi tiền căn bản thân, chỉ số huyết áp của lần khám thai đầu tiên trong 3 tháng đầu, các thuốc hạ áp thai phụ đã sử dụng trước đây.

Chỉ số khối cơ thể BMI trước khi mang thai được tính toán qua lời khai về cân nặng và chiều cao của thai phụ trước khi mang thai.

2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu

Các số liệu được nhập, quản lý và xử lý bằng phần mềm STATA phiên bản

Nghiên cứu đoàn hệ

Tần số và phần trăm được tính toán cho những biến số định tính, trung bình và độ lệch chuẩn được sử dụng cho những biến số định lượng có phân phối bình thường. Nếu biến số định lượng có phân phối không bình thường thì trung vị và khoảng tứ phân vị được sử dụng thay thế.

Nghiên cứu bệnh chứng

Phép kiểm chi bình phương được sử dụng để phát hiện sự khác biệt giữa tỉ lệ đặc tính dân số học, tiền sử gia đình, tiền căn sản khoa giữa nhóm tiền sản giật với nhóm huyết áp bình thường. Nếu giả định của phép kiểm này không thỏa, phép kiểm chính xác Fisher sẽ được sử dụng thay thế.

Tỉ số số chênh (OR) được sử dụng để xác định độ lớn sự khác biệt giữa đặc tính dân số học, tiền sử gia đình, tiền căn sản khoa giữa nhóm tiền sản giật với nhóm huyết áp bình thường. Hồi quy logistic chính xác được sử dụng trong trường hợp xác định độ lớn sự kết hợp giữa biến số kết cục (tiền sản giật) với những biến số độc lập có nhiều hơn 3 giá trị nhưng phải đòi hỏi giá trị p của phép kiểm Fisher chính xác.

Chúng tôi chia giá trị của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF theo các khoảng tứ phân vị Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 trong từng nhóm bệnh và nhóm chứng:

- Khoảng tứ phân vị thứ 1 Q_1 gồm các giá trị từ 0%--> 25%
- Khoảng tứ phân vị thứ 2 Q_2 gồm các giá trị từ 25%-->50%
- Khoảng tứ phân vị thứ 3 Q_3 gồm các giá trị từ 50%-->75%
- Khoảng tứ phân vị thứ 4 Q_4 gồm các giá trị từ 75% đến bằng 100%.

Điểm cắt ở các bách phân vị 25%, 50%, 75% để chia các giá trị của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF thành các khoảng tứ phân vị dựa trên nhóm chứng được sử dụng để phân tích thống kê.

2.9. Nhân sự

Nhân sự thực hiện chính là người thực hiện đề tài. Ngoài ra còn có sự hỗ trợ của một nữ hộ sinh và một kỹ thuật viên xét nghiệm.

Người thực hiện đề tài tham gia tất cả các bước của quy trình nghiên cứu gồm chọn thai phụ, tư vấn và lấy cam kết đồng thuận của đối tượng nghiên cứu, thực hiện phỏng vấn đối tượng nghiên cứu, theo dõi thai phụ cho đến lúc sinh và sau sinh, ghi nhận kết quả các xét nghiệm của thai phụ vào phiếu thu thập số liệu.

Nữ hộ sinh hỗ trợ người thực hiện đề tài trong việc: đo mạch, huyết áp thai phụ lúc khám thai theo đúng quy trình, hướng dẫn thai phụ lấy mẫu nước tiểu và đưa mẫu nước tiểu đến phòng xét nghiệm để thực hiện xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu hoặc xét nghiệm Dipstick (nếu huyết áp thai phụ $\geq 140/90$ mmHg), vận chuyển mẫu huyết thanh giữa Phòng Xét nghiệm Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược đến Trung tâm Sinh học phân tử Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và ngược lại.

Kỹ thuật viên xét nghiệm hỗ trợ người thực hiện đề tài trong việc thực hiện xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu hoặc xét nghiệm Dipstick, lấy máu trích huyết thanh lưu trữ, dán các miếng dán ghi “Mã NC ___ ___ ___” lên 2 ống xét nghiệm, bì hồ sơ khám thai, thẻ bệnh nhân nhằm giúp theo dõi và hạn chế việc mất dấu.

Nhân sự tham gia nghiên cứu đều được tập huấn kỹ để thống nhất quy trình nghiên cứu.

Nghiên cứu viên sẽ kiểm tra toàn bộ các phiếu thu thập số liệu để đảm bảo thông tin được điền đầy đủ và đúng.

2.10. Vấn đề y đức

Nghiên cứu này tôn trọng và đảm bảo những chuẩn mực đạo đức cao nhất. Cụ thể:

Nghiên cứu đặt sự an toàn của người tham gia nghiên cứu lên hàng đầu. Tất cả đối tượng tham gia trong đoàn hệ sẽ được theo dõi và chăm sóc thai sản theo

Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản do Bộ Y tế Việt Nam ban hành năm 2009.

Người tham gia nghiên cứu được quyền tự do lựa chọn việc tham gia nghiên cứu tự nguyện.

Các đối tượng tự nguyện tham gia nghiên cứu mà không bị gượng ép với bất cứ lý do gì. Đối tượng tham gia cũng có thể ngưng việc tham gia bất kỳ lúc nào, nếu muốn.

Đa phần các xét nghiệm được thực hiện theo quy trình khám thai thường quy tại Khoa Phụ sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Việc lấy máu lưu trữ được thực hiện lúc thai 24 - 28 tuần, cùng thời điểm với việc lấy máu lần 1 khi thực hiện xét nghiệm dung nạp 75 gram glucose. Vào thời điểm nghiên cứu này được thực hiện, xét nghiệm tầm soát dung nạp glucose 75 gram đã được triển khai thường quy cho các thai phụ khám thai tại Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh nên việc lấy máu lưu trữ trong giai đoạn 24 - 28 tuần cho các thai phụ có nguy cơ cao tiền sản giật có thể xem là thuận lợi, không gây ảnh hưởng nhiều đến các thai phụ. Các thai phụ bị mất thêm khoảng 15 phút so với khám thai thường quy, chủ yếu là mất thời gian trong việc lấy máu và tư vấn. Thẻ tích máu được lấy trong quy trình xét nghiệm dung nạp đường là 1 ml. Những thai phụ tham gia vào nghiên cứu được lấy thêm 3 ml máu với mục đích trích huyết thanh lưu trữ. Các thai phụ đã được giải thích việc lấy máu lưu trữ dành cho mục tiêu nghiên cứu. Các xét nghiệm sFlt-1 và PlGF được thực hiện lần đầu tiên tại Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và các chi phí xét nghiệm do nhóm nghiên cứu chi trả.

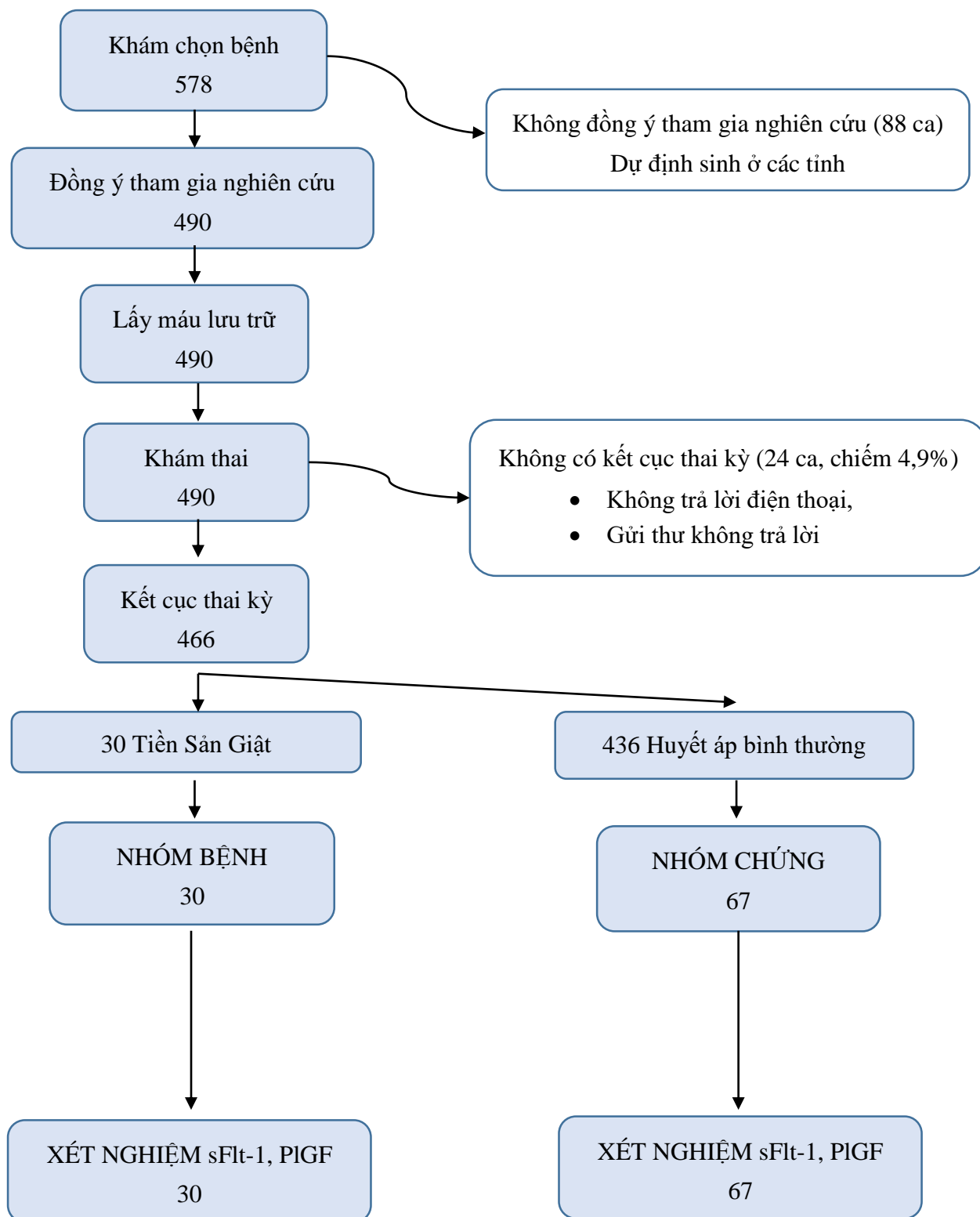
Mọi thông tin cá nhân và sức khỏe của thai phụ tham gia nghiên cứu sẽ được bảo mật tuyệt đối. Người tham gia và người không tham gia sẽ được đảm bảo sự bình đẳng, không có sự khác biệt trong các loại dịch vụ và chất lượng dịch vụ chăm sóc sức khỏe được nhận.

Các thai phụ tham gia nghiên cứu đều ký bản đồng thuận tham gia nghiên cứu, sau khi đã đọc, được giải thích rõ, và được trả lời thỏa đáng các câu hỏi liên quan đến lợi ích và nguy cơ của việc tham gia hoặc không tham gia vào nghiên cứu.

Nghiên cứu đã được Hội đồng Xét duyệt đề cương và Hội đồng Đạo đức Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh thông qua (Quyết định số 22b/ ĐHYD-HĐ và quyết định số 152/ĐHYD-HĐ- **Phụ lục 2**).

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng trong nghiên cứu đoàn hệ



Sơ đồ 3.1 Số bệnh nhân tham gia từng giai đoạn của quy trình nghiên cứu

Từ 24/9/2012 đến 30/6/2014, chúng tôi thực hiện khảo sát 578 thai phụ 24 - 28 tuần có nguy cơ cao bị tiền sản giật. 88 thai phụ không đồng ý tham gia nghiên cứu vì dự tính không sinh tại Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Trong 490 ca tham gia vào nghiên cứu, có 24 (4,9%) ca không có kết cục của thai kỳ về các rối loạn huyết áp do thai. Trong 24 thai phụ này có 18 trường hợp biết được thành phố nơi thai phụ sinh qua điện thoại (3 trường hợp sinh tại Hải Phòng, 5 trường hợp sinh tại Quảng Bình, 3 trường hợp sinh tại Huế, 4 trường hợp sinh tại Quảng Ngãi, 3 trường hợp sinh tại Nha Trang) và 6 trường hợp không liên lạc qua điện thoại và thư bưu điện. 18 trường hợp liên lạc được qua điện thoại nhưng thai phụ không cung cấp thêm thông tin về kết cục của thai kỳ. 466 ca có thông tin về kết cục thai kỳ được trình bày ở **Sơ đồ 3.1**. Đoàn hệ 466 thai phụ tại thời điểm 24 - 28 tuần có nguy cơ cao bị tiền sản giật có các đặc điểm được trình bày trong **Bảng 3.1** và **Bảng 3.2**

3.1.1. *Đặc điểm dịch tễ, tiền sử gia đình và bản thân của đối tượng nghiên cứu*

Các thai phụ tham gia vào nghiên cứu trong cấu phần đoàn hệ có độ tuổi trung bình gần 28 tuổi. Đa phần các thai phụ có độ tuổi từ 35 tuổi trở xuống (94,4%). Hầu hết các đối tượng là dân tộc Kinh (99,2%) và phần lớn (56%) không có tôn giáo. Trình độ học vấn của các đối tượng phần lớn là trên cấp 3 (Cao đẳng, trung cấp, kỹ thuật viên đại học, hoặc sau đại học) với tỷ lệ 76,7%. Các đặc điểm dịch tễ của các đối tượng nghiên cứu được trình bày trong **Bảng 3.1**.

Bảng 3.1 Đặc điểm dịch tễ của đối tượng nghiên cứu (n = 466)

Đặc điểm	Tần số (n=466)	%
Tuổi mẹ	27,6 ±4*	17-43**
Từ 35 trở xuống	440	94,4
Trên 35	26	5,6
Dân tộc		
Kinh	462	99,2
Hoa	3	0,6
Khơ me	1	0,2
Tôn giáo		
Phật	119	25,5
Thiên Chúa	83	17,8
Khác	3	0,7
Không	261	56,0
Trình độ học vấn		
Cấp 1	1	0,2
Cấp 2	33	7,1
Cấp 3	79	17,0
CĐ/ TC / KTV	91	19,5
Đại học	247	53,0
Sau đại học	15	3,2
Nghề nghiệp		
Nội trợ	95	20,4
Nhân viên văn phòng	229	49,2
Nhân viên bán hàng /cung cấp dịch vụ	34	7,3
KTV /điều khiển máy móc	1	0,2
Chuyên viên/chuyên gia/kỹ thuật gia	14	3,0
Người quản lý	16	3,4
Khác	79	16,5

* trung bình ± độ lệch chuẩn

** giá trị nhỏ nhất-giá trị lớn nhất

Bảng 3.2 Đặc điểm tiền sử gia đình và bản thân của đối tượng nghiên cứu (n = 466)

Đặc điểm	Tần số (n=466)	%
Tiền sử gia đình		
Đái tháo đường	90	19,3
Tăng huyết áp	169	36,3
Tiền sản giật khi mang thai	12	2,6
Tiền căn thai sản		
Đã từng sinh con	36	7,7
Khoảng cách lần sinh trước (n=36)		
Trong vòng 10 năm	30	83,3
Hơn 10 năm	6	16,7
Số lần sinh đủ tháng		
0	431	92,5
1	26	5,6
2	8	1,7
3	1	0,2
Số lần sinh thiếu tháng		
0	463	99,4
1	3	0,6
Số lần sảy thai, điều hòa kinh nguyệt		
0	349	74,9
1	98	21,0
2	16	3,4
3	3	0,7
Số con còn sống		
0	428	91,9
1	28	6,0
2	8	1,7
3	2	0,4
Tiền căn bản thân về các bệnh lý liên quan đến TSG		
Tiền căn tiền sản giật trong thai kỳ trước (n=36)	3	8,3
Đái tháo đường trước khi mang thai	3	0,6
Tăng huyết áp trước khi mang thai	1	0,2
Lupus ban đỏ	2	0,4

Nhận xét:

Ở những đối tượng nghiên cứu là thai phụ có nguy cơ cao tiền sản giật có tiền sử gia đình tăng huyết áp là cao nhất (36,3%), kể đến là tiền sử gia đình đái

tháo đường (19,3%). Tuy chiếm tỷ lệ ít nhưng 2,6% đối tượng có tiền sử gia đình bị tiền sản giật khi mang thai.

Về tiền căn các bệnh lý bản thân liên quan đến tiền sản giật, chỉ có 3 trường hợp bị đái tháo đường trước khi mang thai (0,6%), 2 trường hợp có tiền căn Lupus ban đỏ (0,4%).

Trong 36 trường hợp thai phụ đã từng sinh con thì phần lớn (83,3%) thai phụ có khoảng cách từ lần sinh trước đến lần sinh này dưới 10 năm. Chỉ có 6 trường hợp có khoảng cách sinh lớn hơn 10 năm (16,7%). 3 trường hợp có tiền căn bản thân bị tiền sản giật, chiếm 8,3%.

3.1.2. *Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu cho đến lúc sinh*

Bảng 3.3 *Chỉ số nhân trắc học của mẹ, tuổi thai và cân nặng của trẻ lúc sinh (n=466)*

Đặc điểm	Trung bình n=466	Độ lệch chuẩn
Chiều cao (m)	1,57	0,05
Cân nặng trước lúc mang thai(kg)	49,9	6,8
BMI (kg/m ²)	20,3	2,5
Tuổi thai lúc sinh (tuần)	38,7	1,3
Cân nặng trẻ lúc sinh (gram)	3194	407

Nhận xét:

Các đối tượng trong cấu phần nghiên cứu đoàn hệ có chiều cao, cân nặng, và chỉ số khối cơ thể (BMI) trung bình lần lượt là $1,57 \pm 0,05$ m, $49,9 \pm 6,8$ kg và $20,3 \pm 2,5$ kg/m². Tuổi thai trung bình lúc sinh của các thai phụ là $38,7 \pm 1,3$ tuần. Cân nặng trung bình của trẻ lúc sinh xấp xỉ 3200 gram.

Bảng 3.4 Đặc điểm tuổi thai lúc lấy máu lưu trữ, protein niệu, Creatinine máu của thai phụ và kết cục thai kỳ (n=466)

Đặc điểm mẫu nghiên cứu	Tần số (n=466)	Tỷ lệ (%)
Tuổi thai lúc lấy máu lưu trữ		
24	73	15,7
25	75	16,1
26	58	12,5
27	59	12,7
28	201	43,1
Protein niệu trong 3 tháng đầu		
Có	2	0,4
Không	464	99,6
Creatinine bất thường trong 3 tháng đầu		
Có	1	0,2
Không	465	99,8
Các triệu chứng của tiền sản giật		
Tăng huyết áp	30	6,4
Protein niệu	51	10,9
Triệu chứng não hoặc thị giác	14	3,0
Suy chức năng gan	6	1,3
Giảm tiểu cầu	4	0,8
Giảm chức năng thận	2	0,4
Tình trạng rối loạn huyết áp do thai		
Huyết áp bình thường	436	93,6
Tiền sản giật	30	6,4
Thời điểm chẩn đoán tiền sản giật (n=30)		
Tiền sản giật khởi phát sớm (<34 tuần)	4	13,3
Tiền sản giật khởi phát muộn (≥34 tuần)	26	86,7
Mức độ tiền sản giật (n=30)		
Nặng	15	50,0
Không nặng	15	50,0

Nhận xét:

Hơn 43% các đối tượng được lấy máu lưu trữ ở tuổi thai 28 tuần. 2 trường hợp có protein niệu (0,4%) và 1 đối tượng có Creatinine máu trong ba tháng đầu

bất thường (0,2%). Không có đối tượng nào bị tăng huyết áp trước khi tham gia vào nghiên cứu.

Trong các thai phụ tham gia vào nghiên cứu đoàn hệ được theo dõi cho đến 24 giờ sau sinh có 30 trường hợp thai phụ bị tăng huyết áp (6,4%), 51 trường hợp có protein niệu (11%). Tất cả 30 trường hợp tăng huyết áp này đều có kèm với protein niệu và được chẩn đoán là tiền sản giật theo tiêu chuẩn ACOG 2013; trong đó 4 trường hợp tiền sản giật khởi phát sớm trước 34 tuần (13,3%) và 15 trường hợp là tiền sản giật nặng (50%). Chỉ có một số ít trường hợp có các triệu chứng khác như 14 trường hợp có triệu chứng não hoặc thị giác (3%), 6 sản phụ suy chức năng gan, 4 trường hợp giảm tiểu cầu, 2 trường hợp giảm chức năng thận và không có sản phụ nào bị phù phổi cấp.

3.2. Cấu phần nghiên cứu bệnh – chứng lồng

Các thai phụ được theo dõi đến 24 giờ sau sinh và được ghi nhận sự phát triển các tình trạng rối loạn huyết áp do thai. Thiết kế nghiên cứu bệnh chứng lồng được tiến hành dựa trên 466 thai phụ có nguy cơ tiền sản giật với mẫu huyết thanh đã được lưu trữ tại thời điểm 24 - 28 tuần thai, có đầy đủ kết cục của thai kỳ về các rối loạn huyết áp do thai.

Trong 466 thai phụ được theo dõi có 30 trường hợp bị tiền sản giật và 436 trường hợp có huyết áp bình thường. Không có trường hợp nào bị các dạng rối loạn huyết áp thai kỳ khác như tăng huyết áp thai kỳ, sản giật. 30 trường hợp bị tiền sản giật này được xem là nhóm bệnh. Tương ứng với mỗi trường hợp bệnh, chọn thai phụ trong nhóm có huyết áp bình thường một cách ngẫu nhiên với tỷ lệ bệnh chứng 1:2.

Như vậy, trong giai đoạn phân tích bệnh – chứng, số mẫu cần thực hiện là: 30 trường hợp tiền sản giật và 60 trường hợp huyết áp bình thường. Tuy nhiên, có tỷ lệ xét nghiệm có thể bị sai sót nên chúng tôi dự trù lấy thêm 10% các đối tượng có huyết áp bình thường. Tuy nhiên, không có trường hợp xét nghiệm nào bị hỏng

nên cuối cùng tổng mẫu là 97 đối tượng, trong đó có 30 thai phụ bị tiền sản giật và 67 thai phụ huyết áp bình thường.

Trong 97 trường hợp này, 91 trường hợp sinh tại khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, 3 trường hợp sinh ở Bệnh viện Từ Dũ, 2 trường hợp sinh tại Bệnh viện Hùng Vương, 1 trường hợp sinh tại Bệnh viện FV. Tất cả 97 đối tượng trong cấu phần phân tích bệnh chứng đều được thu thập kết cục cuộc sinh tại phòng hậu sản và kết hợp với hồ sơ bệnh án.

3.2.1. *Độ tin cậy của xét nghiệm*

Mẫu huyết thanh kiểm tra do công ty cung cấp với 2 nồng độ C1, C2

Chúng tôi thực hiện các bước sau:

+ Hiệu chuẩn các bộ thuốc thử sFlt-1, PlGF trên máy Cobas 6000

+ Nồng độ C1, C2 của huyết thanh kiểm tra được pha với nước cất theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Huyết thanh kiểm tra được chia thành nhiều tube nhỏ, mỗi tube 300-400 μ l, bảo quản ở -20 $^{\circ}$ C.

3.2.1.1. *Độ chính xác của xét nghiệm sFlt-1, PlGF*

Độ chính xác của xét nghiệm trong ngắn hạn (Trong một lần xét nghiệm):

Lấy các tube huyết thanh kiểm tra, định lượng sFlt-1, PlGF với 2 nồng độ huyết thanh kiểm tra C1, C2 và lặp lại 10 lần cho mỗi một nồng độ.

Bảng 3.5 *Độ chính xác xét nghiệm sFlt-1, PlGF trên huyết thanh kiểm tra trong một lần thực hiện*

<i>Nồng độ</i>	<i>sFlt-1(pg/ml)</i>			<i>PlGF(pg/ml)</i>		
	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>CV%</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>CV%</i>
<i>C1</i>	99,2	1,30	0,013	104,9	3,12	0,031
<i>C2</i>	1027,9	10,61	0,010	1080,9	9,48	0,009
<i>Số lần lặp lại (n)</i>	10			10		
<i>Huyết thanh kiểm tra</i>	sFlt-1 lô 173342 của Roche			PlGF lô 175006 của Roche		
<i>Hạn dùng</i>	11/2014			3/2015		

Mỗi một nồng độ của huyết thanh kiểm tra được lập lại 10 lần trong một lần thực hiện xét nghiệm, hệ số biến thiên (CV) của sFlt-1, PlGF ở cả 2 nồng độ C1, C2 đều nhỏ hơn 5%.

Độ chính xác của xét nghiệm trong dài hạn (Trong nhiều lần thực hiện xét nghiệm). Trong 4 ngày liên tiếp của tuần lễ, mỗi nồng độ của huyết thanh kiểm tra đều được thực hiện xét nghiệm mỗi ngày và lặp lại 3 lần trong mỗi lần chạy máy. Hệ số biến thiên (CV) của sFlt-1, PlGF trong 4 ngày liên tiếp <5%.

Bảng 3.6 *Độ chính xác của xét nghiệm sFlt-1, PlGF trên huyết thanh kiểm tra trong nhiều lần thực hiện*

<i>Nồng độ</i>	<i>sFlt-1 (pg/ml)</i>			<i>PlGF (pg/ml)</i>		
	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>CV%</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>CV%</i>
<i>C1</i>	101,3	1,07	0,010	108,4	1,14	0,011
<i>C2</i>	1056,3	10,94	0,010	1058,5	6,91	0,006
<i>Số lần xét nghiệm (n)</i>	12			12		
<i>Huyết thanh kiểm tra</i>	Lô 173342 của Roche			Lô 175006 của Roche		
<i>Hạn dùng</i>	11/2014			3/2015		

Nội kiểm tra chất lượng xét nghiệm bằng huyết thanh kiểm tra của công ty cung cấp mẫu thử cho cả sFlt-1, PlGF. Theo biểu đồ Levey-Jennings mà phòng xét nghiệm xác lập, giá trị sFlt-1, PlGF thu được nằm trong giới hạn ± 2 SD.

3.2.1.2. *Độ xác thực của huyết thanh kiểm tra sFlt-1, PlGF*

Bảng 3.7 *Độ xác thực của huyết thanh kiểm tra sFlt-1, PlGF*

<i>Nồng độ</i>	<i>sFlt-1 (ng/ml)</i>			<i>PlGF (ng/ml)</i>		
	μ	<i>Mean</i>	<i>SSHTTĐ (D%)</i>	μ	<i>Mean</i>	<i>SSHTTĐ (D%)</i>
<i>C1</i>	97,1	99,21	2,2%	102	104,9	2,8%
<i>C2</i>	1040	1027,9	1,2%	1020	1050,9	3%
<i>Số lần lập lại (n)</i>	10			10		
<i>Huyết thanh kiểm tra</i>	Lô 173342 của Roche			Lô 175006 của Roche		
<i>Hạn dùng</i>	11/2014			3/2015		

Sai số hệ thống tương đối (SSHTTĐ) là tỷ số khoảng cách giữa trị số thực của mẫu kiểm tra và trị số trung bình của nhiều kết quả xét nghiệm chia cho trị số thực của mẫu huyết thanh kiểm tra $(|\mu - \text{mean}|) / \mu \times 100$

Giá trị trung bình (mean) của xét nghiệm sFlt-1 trong 10 lần lặp lại so với giá trị trung bình thực (μ) của huyết thanh kiểm tra của công ty cung cấp xét nghiệm, lô 173342, hạn sử dụng 11/2014, với 2 nồng độ C1, C2 có sai số hệ thống tương đối nhỏ hơn 5%.

Giá trị trung bình (mean) của xét nghiệm PIGF trong 10 lần lặp lại so với giá trị trung bình thực (μ) của huyết thanh kiểm tra của công ty cung cấp xét nghiệm, lô 175006, hạn sử dụng 3/2015, với 2 nồng độ C1, C2 có sai số hệ thống tương đối nhỏ hơn 5%.

3.2.2. Đặc điểm giá trị xét nghiệm sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF của các mẫu huyết thanh trong nghiên cứu bệnh chứng

Bảng 3.8 Đặc điểm giá trị sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ở hai nhóm bệnh chứng (n = 97)

Giá trị xét nghiệm	Nhóm chứng (n=67)	Nhóm bệnh (n=30)	Giá trị P (*)
sFlt-1 (pg/ml)			
Trung vị	1310	1511	0,11
Tứ phân vị	785-1903	989,1-2425,1	
Q ₁	204-784,9	537-989	
Q ₂	785-1309,9	989,1-1510,9	
Q ₃	1310-1902,9	1511-2425	
Q ₄	1903-3961	2425,1-4045	
PlGF (pg/ml)			
Trung vị	534	349	< 0,001
Tứ phân vị	369,1-823,1	268,1-461,1	
Q ₁	118-369	111-268	
Q ₂	369,1-533,9	268,1-348,9	
Q ₃	534-823	349 -461	
Q ₄	823,1-2132	461,1- 771	
sFlt-1/PlGF			
Trung vị	1,87	4,35	< 0,001
Tứ phân vị	1,32-3,45	2,59-7,18	
Q ₁	0,61-1,31	1,78-2,58	
Q ₂	1,32-1,86	2,59-4,34	
Q ₃	1,87-3,44	4,35-7,17	
Q ₄	3,45-8,03	7,18-12,58	

(*) Phép kiểm Mann-Whitney: kiểm định khác biệt giữa 2 trung vị

Nhận xét

Giá trị của sFlt-1, PlGF và tỷ số sFlt-1/PlGF ở hai nhóm bệnh chứng có phân phối lệch, do đó bảng trình bày giá trị trung vị (tứ phân vị) của các xét nghiệm ở nhóm bệnh và nhóm chứng. Kết quả cho thấy:

- Trung vị của sFlt-1 của nhóm bệnh (1511 pg/mL) cao hơn nhóm chứng (1311 pg/mL), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,11$.
- Trung vị PlGF của nhóm bệnh (349 pg/mL) thấp hơn nhóm chứng (534 pg/mL), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$.
- Trung vị của tỉ số sFlt-1/PlGF của nhóm bệnh (4,35) cao hơn nhóm chứng (1,87), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$.

Bảng 3.8 cũng mô tả phân bố của các khoảng Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF trong từng phân nhóm bệnh lý. Cách phân chia này giúp dễ dàng trong phân tích và bàn luận với các nghiên cứu trước đây [31],[39],[40],[79], trong đó:

- Q_1 : gồm các giá trị từ 0% đến dưới 25%.
- Q_2 : gồm các giá trị từ 25% đến dưới 50%.
- Q_3 : gồm các giá trị từ 50% đến dưới 75%.
- Q_4 : gồm các giá trị từ 75% đến 100%.
- Các điểm cắt ở các mức 25%, 50%, 75% (tứ phân vị dưới, trung vị, tứ phân vị trên) để xác định các khoảng Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 dựa trên nhóm chứng để phân tích thống kê.

3.2.3. *Khảo sát các yếu tố liên quan đến tiền sản giật*

3.2.3.1. *Liên quan giữa các đặc điểm tiền sử gia đình, tiền căn bản thân, đặc điểm lâm sàng, tuổi thai khi lấy máu lưu trữ đến tiền sản giật*

Khảo sát trong phân tích đơn biến, các yếu tố đặc điểm về dân số học (tuổi mẹ, dân tộc, tôn giáo, trình độ học vấn, nghề nghiệp), tiền sử gia đình về các bệnh lý (đái tháo đường, tăng huyết áp, tiền sản giật), tiền căn thai sản và tiền căn bản thân các bệnh lý (đái tháo đường, tăng huyết áp, tiền sản giật) không khác nhau giữa hai nhóm bệnh chứng. Mọi liên quan giữa các đặc điểm về tuổi mẹ, tiền sử gia đình đái tháo đường, tiền sử gia đình tăng huyết áp, tiền sử gia đình tiền sản

giật, tiền căn bản thân đã từng sinh con, chỉ số khối cơ thể và tuổi thai khi lấy máu lưu trữ với bệnh lý tiền sản giật được trình bày qua **Bảng 3.9**.

Bảng 3.9 Liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng đến tiền sản giật

Đặc điểm	Nhóm Chứng n=67(%)	Nhóm TSG n=30(%)	OR	KTC 95%	Giá trị P*
Tuổi mẹ					
≤ 35	59 (88,06)	24 (80,00)	1		
> 35	8 (11,94)	6 (20,00)	1,84	0,47- 6,78	0,30
Tiền sử gia đình ĐTD					
Không	56 (83,58)	22 (73,33)	1		
Có	11(16,42)	8(26,67)	1,85	0,56-5,83	0,24
Tiền sử gia đình THA					
Không	48 (71,64)	18 (60,00)	1		
Có	19 (28,36)	12 (40,00)	1,68	0,61-4,53	0,25
Tiền sử gia đình TSG					
Không	59 (88,06)	27 (90,00)	1		
Có	8 (11,94)	3 (10,00)	0,82	0,13-3,78	0,99**
Đã sinh con					
Chưa	51 (76,12)	24 (80,00)	1		
Có	16 (23,88)	6 (20,00)	0,79	0,23-2,50	0,67
BMI (kg/m²)[§]					
18,5 – 22,9	52 (77,61)	15 (50,00)	1		
<18,5	9 (13,43)	3 (10,00)	1,15	0,28-4,82	0,84
≥ 23	6 (8,96)	12 (40,00)	6,93	2,23-21,59	0,001
Tuổi thai khi lấy máu lưu trữ					
24	8 (11,94)	4 (13,33)	1		
25	13 (19,40)	7 (23,33)	1,07	0,19 – 6,70	0,99
26	16 (23,88)	6 (20,00)	0,75	0,13 – 4,75	0,99
27	4 (5,97)	1 (3,33)	0,52	0,01 – 8,21	0,99
28	26 (38,80)	12 (40,00)	0,92	0,20 – 5,04	0,99

*:Hồi quy đơn biến, **: giá trị p của phép kiểm Fisher chính xác

§: trung bình (độ lệch chuẩn)

Nhận xét:

Nhóm bệnh có 6 trường hợp (20%) có tuổi mẹ trên 35 tuổi trong khi tỷ lệ này ở nhóm chứng gần 12%. Sự khác biệt hơn 8% này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,3$.

Nhóm bệnh có 8 trường hợp (26,7%) có tiền sử gia đình bị đái tháo đường trong khi tỷ lệ này ở nhóm chứng chỉ là 16,4%. Sự khác biệt hơn 10% này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,24$.

Tỷ lệ tiền sử gia đình bị tăng huyết áp trong nghiên cứu đoàn hệ là 36,3%. Tỷ lệ tiền sử gia đình bị tăng huyết áp ở nhóm bệnh và nhóm chứng theo thứ tự là 40% và 28,4%. Sự khác biệt gần 12% này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,25$.

Về đặc điểm tiền sử gia đình bị tiền sản giật, tỷ lệ này trong nhóm bệnh và chứng theo thứ tự là 10% và 12%. Sự khác biệt 2% này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,99$.

80% các trường hợp trong nhóm bệnh và 76% các trường hợp trong nhóm chứng là những người mới sinh con lần đầu. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,67$.

Gần 40% thai phụ trong mỗi nhóm có tuổi thai lúc lấy máu lưu trữ là 28 tuần. Tuổi thai lúc lấy máu lưu trữ không khác nhau giữa hai nhóm bệnh -chứng.

Chỉ số khối cơ thể (BMI) trung bình của nhóm bệnh và nhóm chứng theo thứ tự là $22,9 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$ và $20,2 \pm 2,0 \text{ kg/m}^2$. Sự khác nhau về chỉ số khối cơ thể giữa nhóm bệnh và nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$. Khi chỉ số khối cơ thể tăng lên mỗi một đơn vị, số chênh bị tiền sản giật tăng thêm 1,36 (KTC 95%: 1,14-1,63). Khảo sát phân nhóm chỉ số khối cơ thể (BMI) theo phân loại ở người châu Á [66] cho thấy chỉ số khối cơ thể (BMI) ngay trước khi mang thai lần này liên quan có ý nghĩa thống kê với bệnh lý tiền sản giật. Người phụ nữ bị thừa cân ngay trước khi mang thai ($\text{BMI} \geq 23 \text{ kg/m}^2$) có số chênh bị tiền sản giật gấp gần 7 lần so với nhóm có chỉ số khối cơ thể bình thường (BMI từ 18,5 đến $22,9 \text{ kg/m}^2$), với $p<0,001$.

3.2.3.2. Liên quan giữa các đặc điểm xét nghiệm sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF với TSG qua phân tích phân nhóm theo các khoảng Q₁, Q₂, Q₃, Q₄

Bảng 3.10 Liên quan giữa các đặc điểm xét nghiệm sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF với TSG qua phân tích phân nhóm theo các khoảng Q₁, Q₂, Q₃, Q₄

Đặc điểm	Nhóm Chứng n=67(%)	Nhóm TSG n=30(%)	OR	KTC 95%	Giá trị P*
sFlt-1 (pg/ml)					
Q ₁	16 (23,89)	3 (10,00)	1		
Q ₂	18 (26,87)	9 (30,00)	2,67	0,61-11,59	0,19
Q ₃	17 (25,37)	7 (23,33)	2,19	0,48-9,99	0,31
Q ₄	16 (23,88)	11 (36,67)	3,67	0,86-17,67	0,08
PlGF					
Q ₁	16 (23,88)	16 (53,33)	1		
Q ₂	17 (25,37)	10 (33,33)	0,59	0,18-1,88	0,32
Q ₃	18 (26,87)	4 (13,33)	0,22	0,05-0,91	0,02
Q ₄	16 (23,88)	0 (0)	0	0-0,26	0,003**
sFlt-1/PlGF					
Q ₁	16 (23,88)	0 (0)			<0,001
Q ₂	17 (25,37)	2 (6,67)			
Q ₃	17 (25,37)	10 (33,33)			
Q ₄	17 (25,37)	18 (60,00)			

*:Hồi quy đơn biến; **: KTC tính theo Cornfield

Nhận xét:

Không tìm thấy liên quan thống kê giữa tình trạng tiền sản giật và giá trị sFlt-1, cho dù số liệu cho thấy khuynh hướng sFlt-1 càng tăng thì OR với bệnh lí tiền sản giật càng tăng.

Khi khảo sát mối liên quan giữa bệnh lí tiền sản giật và giá trị PlGF ở tuần thai 24-28, phân tích cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê rõ ràng, p<0,05. Khuynh hướng liên quan theo tỉ lệ nghịch. PlGF càng tăng, OR với tiền sản giật càng giảm. Những thai phụ có PlGF ở trong khoảng Q₃ sẽ có số chênh bị tiền sản

giật chỉ bằng 0,22 so với nhóm có giá trị của PIGF ở trong khoảng Q₁. Tất cả những thai phụ có PIGF ở trong khoảng Q₄ đều không bị tiền sản giật.

Khác biệt có ý nghĩa thống kê cũng thấy rõ khi khảo sát mối liên quan giữa bệnh lí tiền sản giật và tỉ số sFlt-1/PIGF ở tuần thai 24-28, $p < 0,001$. Tuy nhiên, vì không có trường hợp nào trong nhóm bệnh có giá trị tỉ số sFlt-1/PIGF thuộc nhóm Q₁ nên không tính được số chênh bị tiền sản giật giữa nhóm có giá trị sFlt-1/PIGF thuộc Q₂, Q₃, Q₄ với nhóm có giá trị thuộc nhóm Q₁.

Chúng tôi thay đổi cách phân tích để dễ bàn luận và so sánh với các nghiên cứu trước đây [31],[39],[40],[79]:

- Với sFlt-1, so sánh các giá trị trong khoảng Q₄ ($\geq 75\%$) với các giá trị còn lại.
- Với PIGF, so sánh các giá trị trong khoảng Q₁ ($< 25\%$) với các giá trị còn lại.
- Với tỉ số sFlt-1/PIGF, so sánh các giá trị trong khoảng Q₄ ($\geq 75\%$) với giá trị còn lại.

Mối liên quan giữa sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF với tiền sản giật được trình bày qua **Bảng 3.11**

Bảng 3.11 Liên quan giữa đặc điểm xét nghiệm sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF với tiền sản giật

Đặc điểm	Nhóm Chứng n=67(%)	Nhóm TSG n=30(%)	OR*	KTC 95%	Giá trị P*
sFlt-1 (pg/ml)					
Q _{1,2,3}	51 (76,12)	19(63,33)	1		
Q ₄	16 (23,88)	11(36,67)	1,85	0,65-5,13	0,19
PIGF (pg/ml)					
Q _{2,3,4}	51 (76,12)	14 (46,67)	1		
Q ₁	16 (23,88)	16 (53,33)	3,70	1,33-9,98	0,01
sFlt-1/PIGF					
Q _{1,2,3}	50 (74,63)	12(40,00)	1		
Q ₄	17 (25,37)	18(60,00)	4,41	1,61-12,21	0,001

*:Hồi quy đơn biến

Nhận xét:

Tỷ lệ các thai phụ có nồng độ sFlt-1 thuộc khoảng Q_4 ở nhóm bệnh và nhóm chứng theo thứ tự là 36,7% và 23,9%. Sự khác biệt về tỷ lệ các thai phụ có nồng độ sFlt-1 thuộc khoảng Q_4 giữa hai nhóm bệnh chứng không có ý nghĩa thống kê ($p=0,19$). Như vậy, qua phân tích đơn biến, chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa bệnh lí tiền sản giật với giá trị nồng độ sFlt-1 ở tuổi thai 24-28 tuần.

Tỷ lệ các thai phụ có nồng độ PIGF thuộc khoảng Q_1 ở nhóm bệnh và nhóm chứng theo thứ tự là 53,3% và 23,9%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ các thai phụ có nồng độ PIGF thuộc khoảng Q_1 giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Những thai phụ có giá trị của PIGF ở tuần thai 24 - 28 thuộc khoảng Q_1 sẽ có số chênh bị tiền sản giật về sau gấp 3,7 lần so với nhóm có giá trị PIGF thuộc khoảng $Q_{2,3,4}$ với $p= 0,01$.

Tỷ lệ các thai phụ có tỷ số sFlt-1/PIGF thuộc khoảng Q_4 ở nhóm bệnh và nhóm chứng theo thứ tự là 60,0% và 25,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ các thai phụ có tỷ số sFlt-1/PIGF thuộc khoảng Q_4 giữa hai nhóm bệnh chứng. Những thai phụ có giá trị tỉ số sFlt-1/PIGF ở tuần thai 24 - 28 thuộc khoảng Q_4 sẽ có số chênh bị tiền sản giật về sau gấp 4,4 lần so với những thai phụ có giá trị tỉ số sFlt-1/PIGF thuộc khoảng $Q_{1,2,3}$ với $p= 0,001$.

3.2.4. Phân tích đa biến

Để kiểm soát các yếu tố gây nhiễu và đồng tác, chúng tôi đưa các biến số độc lập vào phân tích hồi quy logistic đa biến. Các biến số này có giá trị $P < 0,20$ trong phân tích đơn biến bao gồm: sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF, BMI. Kết quả phân tích đa biến được trình bày qua **Bảng 3.12**.

Bảng 3.12 Kết quả phân tích đa biến

Đặc điểm	Nhóm Chứng n=67(%)	Nhóm TSG n=30(%)	OR*	KTC 95%	Giá trị P*
sFlt-1 (pg/ml)					
Q _{1,2,3}	51 (76,12)	19 (63,33)	1		
Q ₄	16 (23,88)	11 (36,67)	1,32	0,33-5,31	0,69
PlGF (pg/ml)					
Q _{2,3,4}	51 (76,12)	14 (46,67)	1		
Q ₁	16 (23,88)	16 (53,33)	2,90	0,86-9,78	0,09
sFlt-1/PlGF					
Q _{1,2,3}	50 (74,63)	12 (40,00)	1		
Q ₄	17 (25,37)	18 (60,00)	4,21	1,11 –15,92	0,03
BMI (kg/m²)					
18,5 – 22,9	52 (77,61)	15 (50,00)	1		
<18,5	9 (13,43)	3 (10,00)	1,20	0,25-5,75	0,82
≥ 23	6 (8,96)	12 (40,00)	10,59	2,84-39,52	<0,001

*Hồi quy đa biến

Nhận xét:

Kết quả phân tích đa biến cho thấy trong các biến số về chỉ số xét nghiệm, chỉ có giá trị của tỉ số sFlt-1/PlGF còn liên quan có ý nghĩa thống kê với bệnh lý tiền sản giật, trong đó những trường hợp có tỉ số sFlt-1/PlGF thuộc khoảng Q₄ (≥75%) sẽ có số chênh bị tiền sản giật tăng gấp 4,2 lần so với nhóm có tỉ số sFlt-1/PlGF thuộc khoảng Q_{1,2,3} (<75%) với p = 0,03. So với OR thô, OR(*) hiệu chỉnh bởi phân tích đa biến giảm hơn 4% (4,41 vs 4,21).

Chỉ số khối cơ thể (BMI) qua phân tích đa biến còn liên quan có ý nghĩa thống kê với bệnh lý tiền sản giật, trong đó những trường hợp quá cân (BMI ≥ 23)

sẽ có số chênh bị tiền sản giật tăng gấp 10,6 lần so với những phụ nữ có chỉ số khối cơ thể bình thường (BMI từ 18,5 đến 22,9 kg/m²). So với OR thô, OR(*) hiệu chỉnh bởi phân tích đa biến tăng hơn 50% (10,6 vs 6,9).

3.2.5. Giá trị tiên lượng của sFlt-1 (khoảng Q₄), PlGF (khoảng Q₁) và sFlt-1/PlGF (khoảng Q₄)

Bảng 3.13 Giá trị tiên lượng của sFlt-1 (khoảng Q₄), PlGF (khoảng Q₁), sFlt-1/PlGF (khoảng Q₄)

Giá trị xét nghiệm	sFlt-1 (Q ₄)	PlGF (Q ₁)	sFlt-1/PlGF (Q ₄)
Độ nhạy	36,7%	53,3%	60%
Độ chuyên	76,1%	76,1%	74,6%
Diện tích dưới đường cong	0,56	0,65	0,67
Giá trị tiên lượng (+)	9,5%	13,2%	13,7%
Giá trị tiên lượng (-)	94,6%	96%	96,5%

Nhận xét:

Khi tỷ suất bệnh tiền sản giật là 6,4% và qui ước giá trị định nghĩa gọi là phơi nhiễm: khi sFlt-1 thuộc khoảng Q₄, giá trị PlGF thuộc khoảng Q₁ và tỷ số sFlt-1/PlGF thuộc Q₄, nhận thấy:

Cả ba giá trị xét nghiệm đều có độ nhạy thấp, trong đó thấp nhất là sFlt-1 (36,7%) và cao nhất là sFlt-1/PlGF (60%).

- Độ chuyên tương đối đồng đều ở cả ba xét nghiệm nhưng chỉ đạt ở mức độ trung bình (74% đến 76%).
- Giá trị tiên lượng dương đều rất thấp dao động từ 9,5% đến 13,7%.
- Cả ba xét nghiệm đều cho giá trị tiên lượng âm rất tốt, dao động từ 94% đến 97%.

Khi tỉ số sFlt-1/PlGF không nằm trong nhóm phơi nhiễm (thuộc khoảng Q_{1,2,3}) thì 96,5% số thai phụ trong nhóm có giá trị xét nghiệm này không phát triển thành tiền sản giật.

Tóm lại nhận định về mức độ hiệu quả của xét nghiệm, diện tích dưới đường cong (AUC) của sFlt-1/PIGF cho kết quả tốt nhất (0,67) so với hai xét nghiệm còn lại.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. Tính cấp thiết của đề tài nghiên cứu

Tiền sản giật là một trong năm tai biến sản khoa, gây tử vong cao cho cả mẹ và con, nhất là trong những trường hợp nặng như sản giật, phù phổi cấp, hội chứng HELLP. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của căn bệnh này cho đến hiện nay mới dần dần được sáng tỏ. Tỷ lệ tử vong mẹ do biến chứng của tiền sản giật vẫn còn cao, đứng hàng đầu trong các nguyên nhân gây tử vong mẹ ở các nước đã phát triển và đứng hàng thứ hai sau băng huyết sau sinh ở các nước đang phát triển [32]. Các báo cáo gần đây của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) cho thấy tiền sản giật gây nên khoảng khoảng 70.000 các trường hợp tử vong mẹ hàng năm trên toàn cầu [21]. Ngoài ra, tiền sản giật hàng năm chịu trách nhiệm cho khoảng 500.000 trường hợp tử vong con trên toàn thế giới [21]. Một số báo cáo ở các nước đã phát triển cho thấy có đến 65% các trường hợp tử vong thai nhi là do tiền sản giật [52].

Các nghiên cứu cho thấy việc dự đoán sớm và can thiệp tích cực kịp thời những trường hợp tiền sản giật sẽ giúp cho việc chấm dứt thai kỳ đúng thời điểm thích hợp và kết cuộc là tỷ lệ tử vong mẹ và tỷ lệ các biến chứng nặng của tiền sản giật sẽ giảm xuống.

Nhiều nghiên cứu khảo sát mối liên quan giữa giá trị của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ở tuổi thai 24-28 tuần với bệnh tiền sản giật xảy ra sau đó và kết luận rằng có mối liên quan này [17],[19],[31],[39],[40],[50],[67],[79]. Tuy nhiên, Hanita [26] trong một nghiên cứu thực hiện ở Malaysia, một nước cũng thuộc khu vực Đông Nam Á như Việt Nam, không tìm thấy mối liên quan giữa sFlt-1, PlGF và cả tỷ số sFlt-1/PlGF ở tuổi thai 25-28 tuần với bệnh lý tiền sản giật. Hơn nữa, theo báo cáo của tác giả Nguyễn Chính Nghĩa (2011) ở miền Bắc Việt Nam cho thấy giá trị của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ở người Việt Nam khác so với các báo cáo của nước ngoài [6]. Do vậy, việc chọn đề tài nghiên cứu “Giá trị tiên đoán tiền

sản giât của sFlt-1 và PlGF, tỷ số sFlt-1/PlGF ở thai phụ 24 - 28 tuần tại thành phố Hồ Chí Minh” ở nhóm thai phụ có nguy cơ cao là rất cần thiết.

4.2. Tính thời sự của đề tài nghiên cứu

Đề tài được thực hiện từ ngày 24/9/2012 đến 30/6/2014. Vào giai đoạn đó, rất nhiều nghiên cứu trên thế giới đang thực hiện về giá trị tiên đoán tiền sản giât của sFlt-1, PlGF và tỷ số sFlt-1/PlGF với bệnh lý tiền sản giât nên đề tài rất có tính thời sự. Hiện nay, đa số các nghiên cứu của các tác giả trên thế giới đã báo cáo xác định mối liên quan giữa giá trị của các xét nghiệm sFlt-1, PlGF, tỷ số sFlt-1/PlGF với bệnh lý tiền sản giât và thậm chí có những nghiên cứu xác định ngưỡng tiên đoán tiền sản giât của các xét nghiệm này. Do đó, so với các nghiên cứu của các tác giả trên thế giới, nghiên cứu này có giảm đi về tính thời sự. Tuy nhiên, mối liên quan giữa giá trị của các xét nghiệm này với bệnh lý tiền sản giât ở các nghiên cứu trước đây đưa ra với các kết quả khác nhau và thậm chí có nghiên cứu cho kết quả không có mối liên quan này [26]. Tại Việt Nam, cho đến hiện nay, chỉ có nghiên cứu của tác giả Nguyễn Chính Nghĩa [5] báo cáo năm 2014 cũng khảo sát mối liên quan của xét nghiệm sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF với bệnh lý tiền sản giât nhưng thực hiện ở tuổi thai 15-19 tuần, khác với nghiên cứu này. Do đó, nghiên cứu này tuy báo cáo sau các nghiên cứu khác nhưng thực hiện trên thai phụ người Việt Nam ở tuổi thai 24 - 28 tuần nên vẫn còn tính thời sự.

4.3. Phương pháp nghiên cứu

4.3.1. *Thiết kế nghiên cứu*

Thiết kế nghiên cứu được sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi là bệnh chứng lồng. Các lý do để chúng tôi lựa chọn thiết kế nghiên cứu này là:

- Câu hỏi và mục tiêu nghiên cứu: Thiết kế này phù hợp với câu hỏi nghiên cứu của chúng tôi: “Có mối liên quan giữa giá trị của xét nghiệm sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24 - 28 với sự xuất hiện bệnh lý tiền sản giât ở nhóm thai phụ có nguy cơ cao tiền sản giât hay không?”. Thiết kế bệnh

- chúng lòng cho phép tính tỷ số chênh mắc tiền sản giật của nhóm phơi nhiễm (sFlt-1 thuộc khoảng Q_4 , PlGF thuộc khoảng Q_1 hoặc sFlt-1/PlGF thuộc khoảng Q_4) so với nhóm không phơi nhiễm.
- Sự “phơi nhiễm”: “phơi nhiễm” trong nghiên cứu này là giá trị của các xét nghiệm sFlt-1, sFlt-1/PlGF thuộc khoảng Q_4 và giá trị của xét nghiệm PlGF thuộc khoảng Q_1 . Cách định ngưỡng giá trị của các xét nghiệm để xác định sự phơi nhiễm thay đổi tùy theo nghiên cứu. Một số nghiên cứu [17],[50],[67],[91] xác định ngưỡng giá trị qua việc phân tích diện tích dưới đường cong ROC nhưng một số nghiên cứu khác [31],[39],[40],[79] xác định ngưỡng giá trị theo các điểm tứ phân vị trên hoặc dưới của nhóm chúng. Do giá trị của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF thay đổi rất nhiều tùy thuộc vào dân số nghiên cứu nên chúng tôi lựa chọn điểm tứ phân vị trên (75%) cho sFlt-1, sFlt-1/PlGF và điểm tứ phân vị dưới (25%) cho PlGF để tính tỷ số chênh bị tiền sản giật trong nhóm phơi nhiễm so với nhóm không phơi nhiễm và cũng để thuận tiện trong việc so sánh với các nghiên cứu khác [31],[39],[40],[79].
 - Đặc tính “bệnh” trong nghiên cứu này là tình trạng tiền sản giật. Tiền sản giật là bệnh cảnh khá hiếm gặp ở thai phụ. Trong các báo cáo trước đây, tỷ lệ tiền sản giật ở thai phụ thay đổi từ 5% - 8% [11] và tỷ lệ tiền sản giật trong nhóm nguy cơ cao là 13% [56] theo Moore Simas, hoặc 14,3% [26] theo Hanita, hoặc 18% theo Nguyễn Chính Nghĩa [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tiền sản giật ở nhóm nguy cơ cao là 6,4%.
 - Xét nghiệm sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF hiện tại đang được nghiên cứu rất nhiều ở trên thế giới với giá thành còn khá cao. Do đó, việc lựa chọn thiết kế bệnh chứng lòng nhằm giảm chi phí của nghiên cứu nhưng vẫn khảo sát được mối liên quan giữa giá trị của các xét nghiệm sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24-28 với bệnh lý tiền sản giật. Thực tế, nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng đã được thiết kế theo kiểu bệnh chứng lòng

[27],[42],[44],[54],[57],[73],[74],[76],[88] trong khảo sát mối liên quan này cũng với mục tiêu nhằm giảm chi phí nghiên cứu.

- Nguồn lực để thực hiện nghiên cứu: Nghiên cứu bệnh chứng lòng là thực hiện một nghiên cứu bệnh chứng trong nghiên cứu đoàn hệ. Do đó, chúng tôi vẫn thực hiện một nghiên cứu đoàn hệ với thời gian theo dõi mỗi thai phụ khoảng 12-16 tuần tính từ lúc lấy máu lưu trữ ở tuổi thai 24 - 28 tuần cho đến sau sinh 24 giờ. Kết quả nghiên cứu có thể bị ảnh hưởng do mất dấu các đối tượng trong quá trình theo dõi. Chúng tôi cần chuẩn bị đầy đủ nguồn lực như sau:
 - Về năng lực thu nhận mẫu của cơ sở nghiên cứu và thời gian thu nhận mẫu: nghiên cứu của chúng tôi có thời gian thu nhận mẫu là 20 tháng (Từ 24/9/2012 đến 30/6/2014) với số thai phụ có kết cục thai kỳ (về các rối loạn huyết áp do thai) được thu nhận trong thực tế là 466 thai phụ.
 - Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện tại Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh với số ca khám thai trung bình là 38.000 lượt khám và số ca sinh tại viện trung bình là 10.000 ca. Do phòng xét nghiệm của khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh chưa có tủ lạnh có thể lưu trữ ở nhiệt độ âm 80°C nên chúng tôi phải vận chuyển mẫu huyết thanh về Trung tâm Sinh học phân tử Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh. Mẫu huyết thanh luôn được giữ trong thùng trữ lạnh chuyên dụng có 4 mặt được tiếp xúc với nước đá khô khi vận chuyển (**Phụ lục 1**).
 - Về kinh phí, các xét nghiệm trong lúc khám thai như tổng phân tích nước tiểu, Creatinine máu và các xét nghiệm lúc nhập viện để chuẩn bị sinh như tổng phân tích nước tiểu được thực hiện thường quy tại Khoa Phụ Sản các Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Bệnh viện Từ Dũ, Bệnh viện Phụ Sản Hùng Vương, Bệnh viện FV. Đối với những trường hợp thai phụ bị tăng huyết áp, các xét nghiệm trong bộ xét nghiệm tiền sản giạt như protein niệu/24 giờ, AST, ALT, Creatinine

huyết thanh, tiểu cầu được thực hiện thường quy tại các bệnh viện trên. Riêng tại Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, các xét nghiệm AST, ALT, Creatinine huyết thanh, tiểu cầu được thực hiện thường quy cho tất cả các thai phụ nhập viện theo dõi sinh. Các xét nghiệm sFlt-1, PlGF ở mẫu huyết thanh lưu trữ của các đối tượng trong nhóm bệnh hoặc nhóm chứng (được chọn) được thực hiện sau khi các thai phụ đã sinh xong và các chi phí này do nhóm nghiên cứu chi trả.

- Một số thai phụ sinh tại các Bệnh viện ở các tỉnh thành ngoài Thành phố Hồ Chí Minh mà không thể liên lạc qua điện thoại cũng như qua thư bưu điện nên chúng tôi bị mất dấu những thai phụ này trong phần nghiên cứu đoàn hệ. Tuy nhiên, trong cấu phần nghiên cứu bệnh chứng lồng, chỉ những trường hợp nhóm bệnh có đầy đủ hồ sơ bệnh án và nhóm chứng được chọn ngẫu nhiên trong những đối tượng có huyết áp bình thường theo tỷ lệ bệnh chứng là 1:2 mới được thực hiện xét nghiệm mẫu huyết thanh lưu trữ. Điều này giúp giảm chi phí nghiên cứu đáng kể so với chi phí phải bỏ ra nếu thực hiện xét nghiệm trên tất cả những thai phụ trong nghiên cứu đoàn hệ (gồm cả những thai phụ bị mất dấu do sinh tại các Bệnh viện ở các Tỉnh thành ngoài Thành phố Hồ Chí Minh).
- Thiết kế của các nghiên cứu trước đây: Qua tham khảo y văn, các nghiên cứu trước đây về mối liên quan giữa giá trị của xét nghiệm sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF với bệnh lý tiền sản giật, một số nghiên cứu sử dụng thiết kế bệnh chứng lồng, một số nghiên cứu sử dụng thiết kế đoàn hệ tiền cứu. Năm 2015, Liu và cộng sự đã báo cáo một phân tích gộp trên 20 nghiên cứu về mối liên quan của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF với bệnh lý tiền sản giật và giá trị tiên đoán của chúng đối với căn bệnh này. Tác giả cho thấy có đến 9 nghiên cứu [16],[17],[34],[41],[53],[61],[64],[90],[91] trong 20 nghiên cứu được khảo sát có thiết kế bệnh chứng lồng [45]. Như vậy, việc sử dụng thiết kế nghiên cứu bệnh chứng lồng trong các nghiên cứu khảo sát mối liên quan

của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF với bệnh lý tiền sản giật là khá phổ biến do tính ưu việt của loại thiết kế này.

- Tính tin cậy và trung thực của kết quả: Tại thời điểm bắt đầu thu thập số liệu, tất cả các thai phụ trong phần đoàn hệ đều không mắc tiền sản giật, tất cả mẫu huyết thanh của các thai phụ đều được lưu trữ ở nhiệt độ âm 80°C. Sự phơi nhiễm của các thai phụ (giá trị của xét nghiệm sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24-28) đã được xác định trước khi có kết cục xảy ra (tiền sản giật hay không bị tiền sản giật) nhưng chưa được biết (do chưa thực hiện xét nghiệm, mẫu huyết thanh được lưu trữ, chỉ được thực hiện xét nghiệm sau khi các thai phụ đã sinh xong). Nhân viên xét nghiệm khi thực hiện xét nghiệm mẫu huyết thanh không biết được mục tiêu của nghiên cứu cũng như kết cục thai kỳ của các đối tượng nghiên cứu. Tất cả nhằm đảm bảo tính tin cậy và trung thực của kết quả.

Như vậy, nghiên cứu này với thiết kế bệnh chứng lồng là phù hợp. Các ưu điểm của loại thiết kế nghiên cứu này là tiết kiệm chi phí, áp dụng trong những trường hợp bệnh hiếm, giá thành xét nghiệm cao.

Bên cạnh các ưu điểm của thiết kế nghiên cứu bệnh chứng lồng, các sai số và yếu tố gây nhiễu của nghiên cứu này đã được chúng tôi quan tâm và kiểm soát tối đa. Sai số do nhớ lại trong nghiên cứu này liên quan đến việc xác định các thai phụ có yếu tố nguy cơ cao về lâm sàng qua hỏi bệnh (vấn đề về tiền sử gia đình, tiền căn bản thân, tiền căn sản khoa). Trong nghiên cứu này, sai số do nhớ lại có thể có nhưng không nhiều vì đa phần các thai phụ có độ tuổi trung bình là 28, có học thức cao (93% có thai phụ có trình độ từ cấp 3 trở lên), quan tâm đến tình trạng sức khỏe của bản thân và thai nhi.

Nguy cơ bị tiền sản giật ở các thai phụ có thể chịu tác động bởi các yếu tố như chủng tộc, tuổi mẹ, sinh con lần đầu, tiền sử gia đình bị tiền sản giật, tiền căn bản thân bị tiền sản giật, đái tháo đường, tăng huyết áp mãn, chỉ số khối cơ thể (BMI). Tuy nhiên, nghiên cứu được thực hiện trên nhóm thai phụ có nguy cơ cao

bị tiền sản giật với chủng tộc là người Việt Nam và qua phân tích đơn biến, chỉ có yếu tố chỉ số khối cơ thể ngay trước khi mang thai là có sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh chứng và yếu tố này đã được chúng tôi đưa vào phân tích đa biến.

Nghiên cứu được thiết kế theo kiểu bệnh chứng lồng nên việc từ chối nghiên cứu, bỏ dở nghiên cứu giữa chừng có thể ảnh hưởng đến kết quả của nghiên cứu đoàn hệ nhưng không ảnh hưởng đến cấu phần nghiên cứu bệnh chứng.

Xét nghiệm hiện tại có giá thành cao nên việc thiết kế theo kiểu bệnh chứng lồng giúp tiết kiệm chi phí đáng kể và cũng theo xu hướng chung của các nghiên cứu khác trên thế giới [27],[42],[44],[54],[57],[73],[74],[76],[88]. Cuối cùng, vì việc đánh giá các yếu tố tiên lượng đã được xác định trước khi biến cố xảy ra, sai lầm do nhớ lại và sai lầm lựa chọn, vốn rất hay gặp trong thiết kế bệnh chứng “truyền thống”, đã được loại trừ.

4.3.2. *Thời điểm thực hiện xét nghiệm*

Việc chọn thời điểm thực hiện xét nghiệm được xem xét kỹ sao cho trong tương lai có thể áp dụng được cho người Việt Nam với chi phí hợp lý. Nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ số sFlt-1/PlGF tăng khoảng 5 tuần trước khi các triệu chứng của tiền sản giật xuất hiện trên lâm sàng. Theo khuyến cáo của nhà sản xuất, xét nghiệm nên thực hiện từ tuần lễ thứ 20 của thai kỳ và lặp lại mỗi 4 tuần nếu xét nghiệm bình thường cho đến lúc thai trưởng thành [8]. Tuy nhiên, việc thực hiện xét nghiệm sFlt-1, PlGF theo khuyến cáo của nhà sản xuất khó có thể áp dụng trong hoàn cảnh của Việt Nam cũng như ở các nước đang phát triển do giá thành của xét nghiệm còn khá cao. Hơn nữa, theo Romero và cộng sự trong một báo cáo năm 2008 cho thấy việc khảo sát tỷ số sFlt-1/PlGF trong tam cá nguyệt thứ nhất hoặc đầu tam cá nguyệt thứ hai không có giá trị trong phân biệt giữa nhóm tiền sản giật và nhóm có huyết áp bình thường [76]. Và theo Morre Simas [56], việc tầm soát tiền sản giật nên thực hiện lúc cuối tam cá nguyệt thứ hai nhằm phát hiện những trường hợp tiền sản giật khởi phát sớm trước 34 tuần.

Do đó, nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự một số nghiên cứu khác lựa chọn thời điểm thực hiện xét nghiệm là khi thai phụ có tuổi thai 24 - 28 tuần [45].

4.3.3. *Phương pháp thực hiện xét nghiệm*

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện khảo sát mối liên quan giữa giá trị của các xét nghiệm sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF với bệnh lý tiền sản giật nên độ chính xác của xét nghiệm có ý nghĩa quan trọng. Cơ sở thực hiện xét nghiệm là Phòng xét nghiệm Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh có quy trình nội kiểm được thực hiện hằng ngày và quy trình ngoại kiểm được thực hiện mỗi tháng.

Việc định lượng sFlt-1, PlGF trong nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện bằng kỹ thuật miễn dịch sandwich sử dụng công nghệ miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA - Electro Chemiluminescence Immunoassay) thực hiện trên máy xét nghiệm miễn dịch tự động Cobas 6000.

4.3.4. *Tiêu chuẩn xác định protein niệu trong chẩn đoán tiền sản giật*

Tiêu chuẩn chẩn đoán tiền sản giật theo lịch sử có sự thay đổi đáng kể trong đó chủ yếu là tiêu chuẩn xác định protein niệu trong chẩn đoán tiền sản giật. Từ khi Bảng phân loại rối loạn huyết áp do thai được Hội Sản phụ khoa Hoa kỳ giới thiệu lần đầu tiên năm 1972 và đến năm 2013, nhóm chuyên gia về tiền sản giật của Hội Sản phụ khoa Hoa kỳ đã loại trừ sự phụ thuộc vào protein niệu trong chẩn đoán tiền sản giật ở một số trường hợp đặc biệt. Theo Hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ ACOG 2013, protein niệu được xác định khi lượng protein trong nước tiểu trong 24 giờ từ 300 mg trở lên hoặc tỷ số protein/creatinine nước tiểu từ 0,3 trở lên hoặc Dipstick từ 1+ trở lên.

Vào thời điểm thực hiện nghiên cứu, tại Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, xét nghiệm protein/creatinine nước tiểu chưa được triển khai. Thay vào đó, xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu đang được thực hiện thường quy cho các thai phụ từ lúc 9-13 tuần và lúc nhập viện. Theo Strasinger, protein niệu trong xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu 30 mg/dL tương

đương với 1+ trong xét nghiệm Dipstick [82]. Trong chương trình tầm soát tiền sản giật của Anh quốc, protein niệu được xác định khi protein trong xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu từ 30mg/dL trở lên [52]. Do đó, trong nghiên cứu này cũng như trong một số nghiên cứu trước đây [63],[65],[82], đối với những trường hợp không thực hiện định lượng protein nước tiểu trong 24 giờ, nếu protein niệu trong xét nghiệm Dipstick từ 1+ trở lên hoặc protein trong tổng phân tích nước tiểu từ 30 mg/dL trở lên được xem là có protein niệu.

4.3.5. *Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn chức năng gan*

Hiệp hội Sản phụ khoa Hoa kỳ năm 2013 đã đưa tiêu chuẩn rối loạn chức năng gan vào để chẩn đoán tiền sản giật trong những trường hợp không có protein niệu [60]. Theo Hiệp hội này, rối loạn chức năng gan được xác định khi men gan tăng gấp đôi so với trước khi mang thai. Nghiên cứu này được thực hiện khi thai phụ đang ở giai đoạn 24 - 28 tuần nên việc tìm hiểu giá trị của men gan ở giai đoạn trước khi mang thai có thể nói là không khả thi. Tuy nhiên, một số nghiên cứu như nghiên cứu của Sunderji và nghiên cứu của Powers lấy tiêu chuẩn AST, ALT lớn hơn 70 được xem là bất thường [72],[84]. Vì vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, rối loạn chức năng gan được xác định khi AST, ALT lớn hơn 70.

4.3.6. *Việc lựa chọn điểm cắt*

Giá trị của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF lúc thai 24-28 tuần ở nhóm tiền sản giật và nhóm huyết áp bình thường thay đổi rất nhiều ở các nghiên cứu khác nhau. Cách định ngưỡng giá trị của các xét nghiệm để xác định sự phơi nhiễm thay đổi tùy theo nghiên cứu. Một số nghiên cứu [17],[50],[67],[91] xác định ngưỡng giá trị qua việc phân tích diện tích dưới đường cong ROC sau đó lựa chọn điểm cắt sao cho có độ nhạy và độ đặc hiệu phù hợp. Do điểm cắt được đưa ra từ các nghiên cứu khác nhau rất nhiều (có thể khác nhau hơn 10 lần ở các nghiên cứu khác nhau) nên với một điểm cắt có được từ nghiên cứu này chưa thể được sử dụng trên dân số khác (**Bảng 1.2**). Chính vì vậy, nghiên cứu này cũng như nghiên cứu của một số tác giả khác chia giá trị của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ở nhóm chứng theo các

khoảng tứ phân vị Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 và lựa chọn khoảng tứ phân vị trên Q_4 cho sFlt-1, sFlt-1/PlGF và khoảng tứ phân vị dưới Q_1 cho PlGF để xác định nhóm phơi nhiễm và tính tỷ số chênh bị tiền sản giật trong nhóm phơi nhiễm so với nhóm không phơi nhiễm [31],[39],[40],[79]. Điều này thể hiện tính đa dạng của việc lựa chọn điểm cắt trong các nghiên cứu về loại xét nghiệm này.

4.4. Kết quả nghiên cứu

4.4.1. *Đặc điểm thai phụ có nguy cơ tiền sản giật được chọn vào nghiên cứu*

Trong phần nghiên cứu đoàn hệ, nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên các thai phụ có nguy cơ cao tiền sản giật vì theo Espinoza [24], việc tầm soát tiền sản giật chỉ nên thực hiện ở nhóm thai phụ có nguy cơ cao. Cách xác định nhóm thai phụ có nguy cơ cao bị tiền sản giật cũng khác nhau ở các nghiên cứu. Một số nghiên cứu xác định nhóm thai phụ nguy cơ cao bị tiền sản giật dựa vào các yếu tố lâm sàng như tiền căn bị tiền sản giật, đang bị tăng huyết áp mãn tính, hoặc protein niệu [26],[41],[53],[61],[64],[79],[91]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác dựa vào siêu âm Doppler động mạch tử cung [18],[36],[80],[81],[83] để xác định yếu tố nguy cơ cao. Việc xác định các yếu tố nguy cơ cao tiền sản giật trong nghiên cứu này được xác định dựa các đặc điểm lâm sàng, hỏi tiền sử gia đình, tiền căn thai sản, tiền căn bản thân các bệnh lý liên quan đến tiền sản giật tương tự như nghiên cứu của Hanita [26] và của Morre Simas [56].

Theo nhiều nghiên cứu về khảo sát mối liên quan giữa giá trị của nồng độ sFlt-1, PlGF, tỷ số sFlt-1/PlGF với sự xuất hiện bệnh lý tiền sản giật về sau, các yếu tố nguy cơ tiền sản giật được đề cập đến như mang thai đầu tiên hoặc mang thai khi thai phụ trên 35 tuổi [5], tiền căn tăng huyết áp trước mang thai, tiền căn tiền sản giật trong lần mang thai trước, tiền sử gia đình có mẹ hoặc chị đã từng bị tiền sản giật, béo phì trước khi mang thai, tiền căn đái tháo đường, Lupus ban đỏ, hiện tại đang mang song thai [26],[55],[60].

Trong nghiên cứu này, đa phần các thai phụ được chọn vào trong dân số xuất phát là con so chiếm hơn 92%; gần 20% có tiền sử gia đình đái tháo đường.

Ở những người đã từng sinh con (36 trường hợp) trong dân số xuất phát, có hơn 8% có tiền căn bản thân bị tiền sản giật trong lần mang thai trước. Một số ít thai phụ có tiền căn bị đái tháo đường trước khi mang thai (3 trường hợp), tăng huyết áp trước khi mang thai (1 trường hợp), Lupus ban đỏ (1 trường hợp). Tuy nhiên, các đối tượng có nguy cơ cao được chọn vào nghiên cứu này lại có độ tuổi tương đối thấp, dao động trong khoảng 27-28 tuổi với chỉ số khối cơ thể (BMI) cũng hầu như bình thường, dao động khoảng 20-22 kg/m².

4.4.2. *Tỷ lệ tiền sản giật*

Các thai phụ trong nghiên cứu được theo dõi bắt đầu từ tuần thai thứ 24 - 28 cho đến hết thai kỳ. Trong 466 thai phụ được theo dõi, tỷ lệ thai phụ phát triển tiền sản giật là 6,4% (30 thai phụ). Tỷ lệ này tương đối thấp so với nhiều nghiên cứu khác.

Trong nghiên cứu của Moore Simas vào năm 2007, tần suất mắc bệnh mới của tiền sản giật trong nhóm nguy cơ cao là 13% [56]. Một nghiên cứu của tác giả K. A. Wathen cùng cộng sự tiến hành trên 124 thai phụ, trong đó có 49 thai phụ có phát triển hội chứng tiền sản giật chiếm tỷ lệ 39,5% [94]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Chính Nghĩa và cộng sự báo cáo năm 2011 cho thấy tỷ lệ tiền sản giật trong nhóm thai phụ nguy cơ cao là 18% [6].

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện tại Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, vốn thu hút một số lượng lớn thai phụ trong Thành phố Hồ Chí Minh đến khám thai. Đa phần các thai phụ thuộc thành phần kinh tế khá giả, có chế độ ăn đầy đủ, bổ sung Canxi thường xuyên. Theo một số nghiên cứu, tiền sản giật thường tập trung ở những cộng đồng nghèo, những người có điều kiện kinh tế thiếu thốn và ít xảy ra ở những người có bổ sung Canxi đầy đủ [30]. Tuy nghiên cứu của chúng tôi tập trung ở những đối tượng nguy cơ cao về mặt lâm sàng nhưng có thể vì các thai phụ trong nhóm nghiên cứu có điều kiện dinh dưỡng đầy đủ nên tỷ lệ tiền sản giật trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn

một số nghiên cứu khác, và thấp hơn cả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Chính Nghĩa, vốn thực hiện tại Bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội [6].

4.4.3. *Đặc điểm đối tượng trong cấu phân bệnh – chứng lồng*

Trong cấu phân bệnh – chứng lồng, tuy số trường hợp bệnh (tiền sản giật) được đưa vào nghiên cứu còn hạn chế nhưng đúng như kết quả của phân tích cỡ mẫu. Do đó, cỡ mẫu này vẫn đảm bảo được tính tin cậy của kết quả nghiên cứu với mục tiêu chính yếu là khảo sát mối liên quan giữa giá trị nồng độ sFlt-1, PlGF và tỷ số sFlt-1/PlGF với bệnh lý tiền sản giật xảy ra sau đó trên cùng thai kỳ ở nhóm thai phụ có nguy cơ cao tiền sản giật.

Các đặc điểm giữa nhóm bệnh và nhóm chứng như đặc điểm dân số xã hội, đặc điểm tiền căn gia đình, tiền căn bản thân, các yếu tố nguy cơ ... đều không khác biệt ngoại trừ yếu tố chỉ số khối cơ thể (BMI) ngay trước khi mang thai. Như vậy, chỉ số khối cơ thể (BMI) ngay trước khi mang thai có thể gây nhiều đến kết quả nghiên cứu nên chúng tôi sử dụng mô hình hồi quy logistic đa biến để hỗ trợ đưa ra hệ số liên quan được hiệu chỉnh (OR hiệu chỉnh) cho phân tích cuối cùng.

4.4.4. *Giá trị nồng độ sFlt-1, PlGF và tỷ số sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24-28*

4.4.4.1. *sFlt-1*

Thai phụ có huyết áp bình thường về sau

Nồng độ sFlt-1 ở thai phụ có huyết áp bình thường về sau trong nghiên cứu này có trung vị (tứ phân vị) là 1310 pg/mL (785-1903 pg/mL). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Hanita [26] tại Malaysia, Park [67] tại Hàn Quốc; thấp hơn các nghiên cứu của De Vivo (2008) [17] tại Ý, Myatt (2013) [57] tại Mỹ, Nguyễn Chính Nghĩa (2011) [6] tại Hà Nội; nhưng lại cao hơn kết quả của nghiên cứu của Villa (2013) [91] tại Phần Lan, Doherty (2014) [19] tại Canada, Teixeira (2013) [86], Holmes (2013) [31] tại Anh (**Bảng 4.1, Bảng 4.2**).

Nghiên cứu của tác giả Hanita cùng cộng sự (2014) tại Malaysia cho kết quả trung vị (tứ phân vị) của nồng độ sFlt-1 vào tuần thai 25-28 ở thai phụ bình

thường là 1.298 pg/mL (352,7-3.551 pg/mL) [26]. Ngoài ra, tác giả Park cùng cộng sự (2014) báo cáo một nghiên cứu thực hiện tại Hàn Quốc trên mẫu huyết thanh được thu thập lúc thai 24-27 tuần cho thấy giá trị trung vị (tứ phân vị) của sFlt-1 ở thai phụ bình thường là 1.296 pg/mL (166- 5.710 pg/mL) [67]. Các kết quả này hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

Tuy nhiên, một số báo cáo khác lại cho thấy nồng độ sFlt-1 ở tuần thai 24 - 28 của thai phụ bình thường cao hơn so với báo cáo của chúng tôi. Trong một nghiên cứu của tác giả Nguyễn Chính Nghĩa tại Hà Nội, trung vị của nồng độ sFlt-1 ở các thai phụ bình thường tại thời điểm 24 - 28 tuần thai là 1.425 pg/mL [6], cao hơn so với kết quả của nghiên cứu này. Đặc biệt, theo nghiên cứu của De Vivo cùng cộng sự (2008) tại Ý, trung vị (tứ phân vị) của nồng độ sFlt-1 vào thời điểm 24 - 28 tuần ở thai phụ bình thường là 7.169,5 pg/mL (168-25.700 pg/mL) [17] cao hơn giá trị của sFlt-1 trong nghiên cứu của chúng tôi gấp 6 lần.

Ngoài ra, theo thông tin từ Roche, giá trị tham khảo của trung vị nồng độ sFlt-1 ở thai phụ 24 - 28 tuần là 1.449 cũng cao hơn so với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi [6].

Như vậy giá trị của sFlt-1 ở thai phụ 24 - 28 tuần có huyết áp bình thường ở các nghiên cứu khác nhau cho các kết quả khác biệt. Điều này có thể do sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng của quần thể nghiên cứu ở các dân tộc khác nhau hoặc do sự khác nhau về thành phần của từng đối tượng nguy cơ cao trong các dân số nghiên cứu khác nhau.

Thai phụ bị tiền sản giật về sau

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ sFlt-1 ở tuần thai 24 - 28 của thai phụ bị tiền sản giật về sau có trung vị (tứ phân vị) là 1511 pg/mL (989,1 – 2425,1 pg/mL). Kết quả này tương tự như kết quả của Holmes (2013) [31], cao hơn kết quả của các nghiên cứu Teixeira (2013) [86], Myatt (2013) [57], Hanita (2014) [26]; nhưng thấp hơn kết quả của các nghiên cứu Park (2014) [67], Doherty (2014) [19], Villa (2013) [91] và De Vivo (2008) [17] (**Bảng 4.1, Bảng 4.2**).

Năm 2013, Holmes báo cáo kết quả từ một nghiên cứu đoàn hệ thực hiện tại Anh ở thai phụ 24 - 28 tuần cho thấy giá trị trung vị (tứ phân vị) của sFlt-1 ở thai phụ sau này bị tiền sản giật là 1.522 pg/mL (1.108–3.393 pg/mL) [31]. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, những nghiên cứu khác cho kết quả khá khác biệt.

Nghiên cứu của tác giả Hanita cùng cộng sự (2014) tại Malaysia cho kết quả trung vị (tứ phân vị) của nồng độ sFlt-1 vào tuần thai 25-28 ở thai phụ bị tiền sản giật về sau là 1.376 pg/mL (776,4-3.613 pg/mL) [26]. So với nghiên cứu của Hanita, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả giá trị trung vị của nồng độ sFlt-1 ở nhóm thai phụ bị tiền sản giật cao hơn khá nhiều.

Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu khác cho kết quả nồng độ sFlt-1 trong nhóm thai phụ bị tiền sản giật về sau cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Park cùng cộng sự (2014) nghiên cứu trên mẫu huyết thanh ở tuần thai 24-27 cho thấy nhóm thai phụ bị tiền sản giật về sau có trung vị (tứ phân vị) của nồng độ sFlt-1 là 2.360 pg/mL (932- 4.435 pg/mL) [67]. Đặc biệt, theo nghiên cứu của De Vivo cùng cộng sự (2008) tại Ý, trung vị (tứ phân vị) của nồng độ sFlt-1 ở thai phụ 24 - 28 tuần bị tiền sản giật về sau là 20.330 pg/mL (5.800-44.120 pg/mL), cao hơn giá trị này trong nghiên cứu của chúng tôi đến hơn 11 lần [17].

Như vậy, giá trị trung vị của nồng độ sFlt-1 ở tuổi thai 24 - 28 tuần trong nhóm thai phụ bị tiền sản giật về sau ở các nghiên cứu khác nhau có nhiều sự khác biệt. Điều này có thể do sự khác nhau về đặc điểm lâm sàng của các quần thể nghiên cứu khác nhau hay sự khác nhau về tỷ lệ các đối tượng với các yếu tố nguy cơ khác nhau trong các dân số nghiên cứu khác nhau.

4.4.4.2. *PIGF*

Thai phụ có huyết áp bình thường về sau

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị (tứ phân vị) nồng độ PIGF huyết thanh ở thai phụ 24 - 28 tuần có huyết áp bình thường về sau là 534 pg/mL (369,1- 823,1 pg/mL). Kết quả này tương tự như kết quả của Hanita (2014) [26]; cao hơn

kết quả nghiên cứu của McElrath (2012) [50], Teixeira (2013) [86], Myatt (2013) [57], Villa (2013) [91], Doherty (2014) [19], Park (2014) [67], Holmes (2013) [31]; nhưng lại thấp hơn kết quả nghiên cứu của De Vivo (2008) [17], Nguyễn Chính Nghĩa (2011) [6] (**Bảng 4.3, Bảng 4.4**).

Nghiên cứu của tác giả Hanita cùng cộng sự (2014) thực hiện tại Malaysia cho kết quả trung vị (tứ phân vị) của nồng độ PIGF ở tuần thai 25 - 28 có huyết áp bình thường là 504,2 pg/mL (110,3-1.966 pg/mL) [26], tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, những nghiên cứu khác cho kết quả khá khác biệt.

Trong nghiên cứu của Myatt thực hiện tại Hoa kỳ, báo cáo vào năm 2013, cho thấy giá trị trung vị (tứ phân vị) của nồng độ PIGF ở thai phụ 23-26 tuần, có huyết áp bình thường là 360 pg/mL (252–558 pg/mL) [57]. Cũng trong năm 2013, Teixeira báo cáo trung vị nồng độ PIGF ở thai phụ 24 - 28 tuần, có huyết áp bình thường về sau là 265,5 pg/mL [86]. Ngoài ra, tác giả Park cùng cộng sự (2014) nghiên cứu trên mẫu máu ở thai phụ 24 - 27 tuần cho thấy trung vị (tứ phân vị) nồng độ PIGF ở nhóm thai phụ có huyết áp bình thường về sau là 491 pg/mL (91,4 - 2.243 pg/mL) [67]. Như vậy, giá trị trung vị nồng độ của PIGF trong các nghiên cứu của Myatt, Park, Teixeira thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Ngoài ra, theo thông tin từ Roche, giá trị tham khảo của trung vị nồng độ PIGF ở thai phụ 24 - 28 tuần là 412 cũng thấp hơn so với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi [6].

Một số nghiên cứu khác trên thế giới cho giá trị tham khảo của PIGF lớn hơn kết quả của chúng tôi rất nhiều. Theo nghiên cứu của De Vivo (2008), trung vị của nồng độ PIGF vào thời điểm 24 - 28 tuần ở thai phụ bình thường là 961,5 pg/mL (80,4-2.000 pg/mL) [17]. Ngoài ra, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Chính Nghĩa (2011) tại Việt Nam báo cáo giá trị trung vị nồng độ PIGF ở thai phụ bình thường tại thời điểm 24 - 28 tuần là 644 pg/mL [6]. Đối chiếu với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Chính Nghĩa và nghiên cứu của De Vivo, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả giá trị trung vị của nồng độ PIGF ở các thai phụ bình thường thấp hơn.

Như vậy, trung vị nồng độ PIGF ở tuần thai 24 - 28 của thai phụ có huyết áp bình thường về sau thay đổi tùy theo các nghiên cứu. Điều này có thể do đặc điểm lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu khác nhau ở các dân tộc khác nhau.

Thai phụ bị tiền sản giật về sau

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ PIGF huyết thanh ở thai phụ 24 - 28 tuần bị tiền sản giật về sau có trung vị (tứ phân vị) là 349 pg/mL (268,1 – 461,1 pg/mL). Kết quả này tương tự như báo cáo của Hanita (2014) [26] tại Malaysia, McElrath (2012) [50] tại Mỹ; nhưng cao hơn so với báo cáo của De Vivo (2008) [17] tại Ý, Villa (2013) [91] tại Phần Lan, Doherty (2014) [19] tại Canada, Park (2014) [67] tại Hàn Quốc, Holmes (2013) [31] tại Anh (**Bảng 4.3, Bảng 4.4**).

Nghiên cứu của tác giả Hanita cùng cộng sự (2014) cho kết quả trung vị (tứ phân vị) của nồng độ PIGF vào tuần thai 25-28 ở thai phụ tiền sản giật là 315 pg/mL (55,2-1.281 pg/mL) [26]. Tại Mỹ, McElrath [50] trong một nghiên cứu báo cáo vào năm 2012 cho thấy nồng độ của PIGF ở thai phụ 24 tuần có trung vị là 333,1 pg/mL. Kết quả của hai nghiên cứu của Hanita và McElrath tương tự với nghiên cứu của chúng tôi.

Các nghiên cứu khác cho kết quả thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của Myatt thực hiện tại Hoa Kỳ, báo cáo vào năm 2013, cho thấy giá trị trung vị (tứ phân vị) của nồng độ PIGF ở thai phụ 23-26 tuần bị tiền sản giật là 240 pg/mL (151–398 pg/mL) [57]. Theo nghiên cứu của De Vivo cùng cộng sự (2008), trung vị của nồng độ PIGF vào thời điểm 24 - 28 tuần ở thai phụ tiền sản giật là 200 pg/mL [17]. Ngoài ra, tại Hàn Quốc, tác giả Park cùng cộng sự (2014) nghiên cứu trên mẫu huyết thanh ở tuần thai 24-27 cho thấy thai phụ tiền sản giật có giá trị trung vị (tứ phân vị) nồng độ PIGF là 219 pg/mL (34,3- 698 pg/mL) [67]. Như vậy, các nghiên cứu của Myatt, De Vivo, Park đều cho các kết quả khác nhau về giá trị trung vị của nồng độ PIGF ở nhóm thai phụ bị tiền sản giật và thấp hơn so với kết quả của chúng tôi.

4.4.4.3. Tỷ số sFlt-1/PlGF

Thai phụ có huyết áp bình thường về sau

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trung vị (tứ phân vị) của tỷ số sFlt-1/PlGF ở thai phụ 24 - 28 tuần có huyết áp bình thường về sau là 1,87 (1,32-3,45). Kết quả này thấp hơn so với hầu hết kết quả của các nghiên cứu khác. Chỉ có nghiên cứu của Sibai (2008) [79] tại Brazil cho kết quả giá trị trung vị của sFlt-1/PlGF thấp hơn so với báo cáo của chúng tôi (**Bảng 4.5, Bảng 4.6**). Theo báo cáo của Sibai, tỷ số sFlt-1/PlGF lúc 26-28 tuần ở nhóm thai phụ có huyết áp bình thường về sau có trung vị là 1,6.

Theo nghiên cứu của De Vivo cùng cộng sự (2008), trung vị (tứ phân vị) của tỷ số sFlt-1/PlGF vào thời điểm 24 - 28 tuần ở thai phụ bình thường là 12,7 (0,1-211,9) [17]. Nghiên cứu của tác giả Hanita cùng cộng sự (2014) cho kết quả trung vị (tứ phân vị) của tỷ số sFlt-1/PlGF vào tuần thai 25-28 ở thai phụ bình thường là 2,56 (0,34-10,76) [26]. Tác giả Park cùng cộng sự (2014) nghiên cứu trên mẫu huyết thanh ở tuần thai 24-27 cho thấy trung vị (tứ phân vị) của tỷ số sFlt-1/PlGF ở nhóm thai phụ có huyết áp bình thường là 2,6 (0,3- 12) [67]. Tại Việt Nam, theo báo cáo của Nguyễn Chính Nghĩa và cộng sự vào năm 2011 tỷ số này ở các thai phụ bình thường trong giai đoạn 24 - 28 tuần có trung vị 2,5 [6]. Ngoài các báo cáo của De Vivo, Hanita, Park, Nguyễn Chính Nghĩa, giá trị trung vị của sFlt-1/PlGF ở thai phụ 24 - 28 tuần theo khuyến cáo của hãng Roche là 3,8, cũng cao hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi [75].

Sự khác nhau này có thể là do sự khác nhau về đặc điểm lâm sàng của các đối tượng tham gia trong các nghiên cứu khác nhau. Tất cả các nghiên cứu đều thực hiện trên những đối tượng nguy cơ cao nhưng tỷ lệ khác nhau của các đối tượng với từng loại yếu tố nguy cơ trong từng nghiên cứu khác nhau, dẫn đến sự khác nhau về giá trị của sFlt-1/PlGF ở các nghiên cứu.

Thai phụ bị tiền sản giật về sau

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ số sFlt-1/PlGF của thai phụ 24 - 28 tuần bị tiền sản giật về sau có trung vị (tứ phân vị) là 4,35 (2,59-7,18). Các nghiên cứu khác cho kết quả khá khác biệt (**Bảng 4.5, Bảng 4.6**).

Theo nghiên cứu của De Vivo cùng cộng sự (2008) thực hiện tại Italy, trung vị (tứ phân vị) của tỷ số sFlt-1/PlGF vào thời điểm 24 - 28 tuần ở thai phụ sẽ bị tiền sản giật về sau là 106,7 (12,2-338,5) [17], cao hơn nghiên cứu của chúng tôi rất nhiều và cao hơn nhiều so với kết quả báo cáo của những nghiên cứu khác. Tương tự, theo nghiên cứu của Villa (2013) [91], tỷ số sFlt-1/PlGF ở nhóm thai phụ bị tiền sản giật sớm là 108,8; cũng rất cao so với nghiên cứu của chúng tôi. Ngoài ra, các nghiên cứu của Park (2014) [67], McElrat (2012) [50], Doherty (2014) [19], Holmes (2013) [31] cho kết quả tỷ số sFlt-1/PlGF cũng cao hơn chúng tôi rất nhiều, từ 6,3- 83.

Ngược lại, nghiên cứu của tác giả Hanita cùng cộng sự (2014) cho kết quả trung vị (tứ phân vị) của tỷ số sFlt-1/PlGF vào tuần thai 25-28 ở thai phụ bị tiền sản giật về sau là 3,33 (0,84-26,44) [26], thấp hơn so với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi. Giá trị trung vị (tứ phân vị) của tỷ số sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24-26 và 26-28 trong nhóm thai phụ sau này bị tiền sản giật trong nghiên cứu của Sibai [79] lần lượt là 3,5 (1,5- 7,9) và 2,2 (1,1- 8,9), thấp hơn so với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi.

4.4.4.4. Nguyên nhân sự khác nhau về giá trị của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF giữa các nghiên cứu

Giá trị của sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ở thai phụ 24 - 28 tuần có nguy cơ cao tiền sản giật, có kết cục thai kỳ là tiền sản giật hoặc huyết áp bình thường, ở các nghiên cứu khác nhau cho các kết quả rất khác biệt và khác so với nghiên cứu của chúng tôi. Điều này có thể do sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng của quần thể nghiên cứu ở các dân tộc khác nhau hoặc do sự khác nhau về tiêu chuẩn xác định thai phụ nguy cơ cao ở các nghiên cứu. Ngoài ra, sự khác nhau về cỡ mẫu, thiết kế nghiên cứu, tỷ lệ từng loại đối tượng với mỗi yếu tố nguy cơ tiền sản giật trong

mỗi dân số nghiên cứu khác nhau cũng ảnh hưởng đến giá trị của các xét nghiệm này.

4.4.5. *So sánh giá trị của sFlt-1, PlGF và sFlt-1/PlGF giữa nhóm tiền sản giật và nhóm huyết áp bình thường*

4.4.5.1. *So sánh giá trị của sFlt-1 giữa nhóm tiền sản giật và nhóm huyết áp bình thường*

So sánh nồng độ sFlt-1 huyết thanh giữa nhóm thai phụ tiền sản giật với nhóm thai phụ có huyết áp bình thường, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm này ($p > 0,05$). Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của Hanita tại Malaysia [26]. Năm 2014, Hanita và cộng sự [26] báo cáo một nghiên cứu bệnh chứng lồng trên 12 thai phụ bị tiền sản giật và 72 thai phụ có huyết áp bình thường cho thấy nồng độ sFlt-1 lúc 24 - 28 tuần ở nhóm thai phụ sau này bị tiền sản giật không khác so với nhóm thai phụ có huyết áp bình thường ($p = 0,53$).

Tuy nhiên, hầu hết các tác giả trong các báo cáo khác đều cho thấy giá trị sFlt-1 huyết thanh ở thai phụ tiền sản giật tăng cao so với thai phụ có huyết áp bình thường [17],[19],[31],[57],[67],[86],[91]. Năm 2004, Hertig và cộng sự [29] đã báo cáo một nghiên cứu bệnh chứng lồng với mẫu huyết thanh được lưu trữ lúc thai 25-28 tuần, trên 8 trường hợp tiền sản giật và 14 trường hợp huyết áp bình thường cho thấy nồng độ sFlt-1 ở nhóm thai phụ tiền sản giật cao hơn so với nhóm thai phụ có huyết áp bình thường ($p = 0,028$). De Vivo và cộng sự [17] đã báo cáo một nghiên cứu bệnh chứng lồng thực hiện tại Italy vào năm 2008 trên 52 trường hợp tiền sản giật và 52 trường hợp có huyết áp bình thường, thực hiện trên mẫu huyết thanh được lưu trữ lúc 24 - 28 tuần. Kết quả nghiên cứu này cho thấy nồng độ sFlt-1 ở nhóm sau này bị tiền sản giật cao hơn nhóm có huyết áp bình thường ($p = 0,001$). Park và cộng sự [67] cũng báo cáo một nghiên cứu đoàn hệ vào năm 2014 thực hiện tại Hàn Quốc trên 8 thai phụ bị tiền sản giật và 254 thai phụ huyết

áp bình thường cho thấy nồng độ sFlt-1 ở tuổi thai 24-27 tuần ở nhóm bị tiền sản giật cao hơn nhóm có huyết áp bình thường ($p < 0,001$).

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên dân số người Việt Nam và nghiên cứu của Hanita [26] được thực hiện trên dân số người Malaysia có kết quả tương tự nhau khi so sánh giá trị của sFlt-1 ở nhóm thai phụ tiền sản giật và nhóm thai phụ bình thường. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của Hanita có sự khác biệt với các nghiên cứu khác. Nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của Hanita đều thực hiện trên người Đông Nam Á, khác với các nghiên cứu khác vốn được thực hiện trên người Châu Âu, Châu Mỹ. Có phải chăng, sự khác nhau về đặc tính chủng tộc là nguyên nhân căn bản dẫn đến sự khác nhau về kết quả xét nghiệm ở các nghiên cứu khác nhau (**Bảng 4.1, Bảng 4.2**).

Bảng 4.1 *Mối liên quan giữa sFlt-1 với tiền sản giật và khoảng Q₄ của sFlt-1*

Tác giả	Quốc gia	Thiết kế	TSG (n)	BT (n)	Tuổi thai	HA bt * pg/ml	TSG* pg/ml	Giá trị P	OR**	Q ₄	P ₂ %
Sibai (2008) [79]	Brazil	Đoàn hệ	65	584	24-26 26-28	1402 (593-2479) 1050,5 (511,5-2087,5)	1396 (692-3547) 1509 (717-4082)	0,17 0,038	2 (1,1-3,5)	Q ₄ ≥2317	25
Miranda (2012) [40]	Mexico	Bệnh chứng lồng	37	29	24	1043 (480,7-1995)	Đủ tháng 1802 (816,1-2609,0) Non tháng-KP muộn 1605,0 (712,7-4484,0) Non tháng-KP sớm 3804,5 (499,2-27424,0)	0,002 >0,05 <0,001	4,3 (1,3-14,3)	Q ₄ ≥1441	25
Miranda (2012) [40]	Mexico	Bệnh chứng lồng	36	29	28	1119,0 (584,7-2519,0)	Đủ tháng 2283,0 (1349,0-3276,0) Non tháng-KP muộn 2212,0 (1563,0-8134,0) Non tháng-KP sớm 7257,0 (890,5-45575,0)	<0,001 <0,001 <0,001	25,1 (5,7-125,0)	Q ₄ ≥1396,5	25
Holmes (2013)[31]	Anh quốc	Đoàn hệ	94	446	24-28	1193 (844-1,630)	1522 (1,108-3,393)	<0,001	2,3 (1,4-3,8)	Q ₄ ≥1689	25
Miranda (2015)[39]	Mexico	Bệnh chứng lồng	39	75	24	NA	NA	<0,05	13,5 (4,7-41,3)	Q ₄ ≥2716,6	25
Miranda (2015)[39]	Mexico	Bệnh chứng lồng	31	75	28	NA	NA	<0,05	19,9 (5,7-85,3)	Q ₄ ≥3234	25
Trung (2015)	Việt Nam	Bệnh chứng lồng	30	67	24-28	1310 (785,0-1903,0)	1511,0 (989,1 - 2425,1)	0,11	1,55 (0,41-5,91)	Q ₄ ≥1903,1	25

*: Trung vị (tứ phân vị), **: OR (khoảng tin cậy 95%), NA: Not available, P₂: xác suất phơi nhiễm trong nhóm chứng

Bảng 4.2 *Mối liên quan giữa sFlt-1 với tiền sản giật và giá trị ngưỡng của sFlt-1 trong tiên đoán tiền sản giật*

Tác giả	Quốc gia	Thiết kế	TSG (n)	BT (n)	Tuổi thai	HA bt * pg/ml	TSG* pg/ml	Giá trị P	OR**	Ngưỡng
Hertig* (2004) [29]		Bệnh chứng lồng	8	14	25-28	552 (246)	2.779 (1837)	0,028	NA	NA
De Vivo (2008) [17]	Italy	Bệnh chứng lồng	52	52	24-28	7169,5 (168-25.700)	20.330 (580-44120)	<0,001	11,4 (4,2-32,0)	16460
McElrath (2012) [50]	Mỹ	Đoàn hệ	139	1951	24-28	6000 (3,9-9,2)	6500 (4,2-13,2)	0,03	1,4 (0,99-2)	7090
Myatt (2013) [57]	Mỹ	Bệnh chứng lồng	158	375	23-26	1480 (967-2360)	1570 (924-2570)	0,59	NA	NA
Villa (2013) [91]	Phần Lan	Bệnh chứng lồng	27	26	26-28	1034,9 (876,2- 1222,4)	Sớm 4847,3 (1318,6-17819,7) Muộn 1054,4 (887,2-1252,9)	P< 0,05 P>0,05	NA	NA
Teixeira (2013) [86]		Bệnh chứng lồng	12	59	24-28	725,7	1230,8	0,003	NA	NA
Doherty** (2014) [19]	Canada	Đoàn hệ	6	14	24	1134 (841 - 1927)	7654 (2870 - 10 404)	0,001	NA	2300
Park (2014) [67]	HQ	Đoàn hệ	12	38	24-27	1296 (166-5710)	2360 (932-4435)	<0,001	NA	2358
Hanita (2014) [26]	Malaysia	Bệnh chứng lồng	12	72	25-28	1298,0 (352,7-3551,0)	1376 (776,4-3613)	0,053	NA	NA

*: Trung vị (tứ phân vị), **: OR (khoảng tin cậy 95%), NA: Not available

4.4.5.2. So sánh giá trị nồng độ của PIGF giữa nhóm tiền sản giật và nhóm huyết áp bình thường

So sánh nồng độ PIGF huyết thanh lúc 24-28 tuần giữa nhóm thai phụ sẽ xuất hiện tiền sản giật với nhóm thai phụ có huyết áp bình thường qua phân tích đa biến, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ PIGF huyết thanh giữa hai nhóm này ($p > 0,05$). Kết quả này tương tự như báo cáo của tác giả Hanita (2014) nhưng khác với hầu hết báo cáo của các tác giả khác.

Năm 2014, Hanita và cộng sự báo cáo một nghiên cứu bệnh chứng lồng tại Malaysia, trên 12 trường hợp tiền sản giật và 72 trường hợp huyết áp bình thường. Kết quả cho thấy trung vị nồng độ PIGF lúc 25-28 tuần ở nhóm sau này bị tiền sản giật là 315 pg/mL và nhóm có huyết áp bình thường là 504,2 pg/mL [26]. Tuy nồng độ PIGF ở nhóm bị tiền sản giật có khuynh hướng thấp hơn nhóm huyết áp bình thường, nhưng sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,054$ (**Bảng 4.4**).

Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu khác mà chúng tôi khảo sát được đều cho thấy có sự khác biệt rất lớn và có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ PIGF huyết thanh ở thai phụ tiền sản giật so với thai phụ có huyết áp bình thường. Trong những nghiên cứu này, giá trị nồng độ PIGF huyết thanh ở thai phụ tiền sản giật thấp hơn thai phụ có huyết áp bình thường [17],[19],[31],[50],[57],[67],[91].

Năm 2008, De Vivo báo cáo một nghiên cứu bệnh chứng lồng được thực hiện ở Italy trên 52 thai phụ bị tiền sản giật và 52 thai phụ có huyết áp bình thường cho thấy nồng độ PIGF huyết thanh ở tuần thai 24 - 28 của nhóm sẽ bị tiền sản giật thấp hơn rất nhiều so với nhóm huyết áp bình thường ($p < 0,001$) [17]. Park và cộng sự cũng báo cáo kết quả tương tự vào năm 2014 với trung vị nồng độ PIGF huyết thanh lúc 24-27 tuần ở nhóm sau này bị tiền sản giật là thấp hơn rất nhiều so với nhóm có huyết áp bình thường ($p = 0,016$) [67].

Tổng hợp các nghiên cứu so sánh giá trị của PlGF ở tuổi thai 24-28 tuần giữa nhóm sẽ xuất hiện tiền sản giật và nhóm huyết áp bình thường được trình bày qua **Bảng 4.3, Bảng 4.4.**

Bảng 4.3 *Mối liên quan giữa PIGF với tiền sản giật và khoảng Q₁ của PIGF*

Tác giả	Quốc gia	Thiết kế	TSG (n)	HAbt (n)	Tuổi thai	HA bt* pg/ml	TSG* pg/ml	Giá trị P	OR**	Q ₁	P ₂ %
Sibai (2008) [79]	Brazil	Đoàn hệ	65	589	24-26 26-28	531,0 (377,0-718,0) 609,0 (425,0- 998,0)	354,0 (253,0-661,0) 495,0 (247,0- 787,0)	0,0022 0,0068	2,9 (1,7-5,0)	Q ₁ <402	25
Miranda (2012) [40]	Mexico	Bệnh chứng lòng	37	29	24	245,1 (97,6–852,6)	Đủ tháng 177,3 (74,9–1140,0) Non tháng-KP muộn 101,8 (68,6–306,8) Non tháng-KP sớm 63,4 (15,1–152,7)	>0,05 0,008 <0,001	8,5 (2,5-30,5)	Q ₁ ≤159,8	25
Miranda (2012) [40]	Mexico	Bệnh chứng lòng	36	29	28	289,7 (86,3–951,0)	Đủ tháng 189,0 (54,1–1556,0) Non tháng- KP muộn 108,9 (65,3–214,1) Non tháng-KP Sớm 47,8 (15,5–186,9)	0,024 <0,001 <0,001	9,4 (2,7-34,6)	Q ₁ ≤209,5	25
Holmes (2013) [31]	Anh quốc	Bệnh chứng lòng	94	446	24-28	365 (237–582)	231 (120–423)	<0,001	2,6 (1,6-4,2)	Q ₁ <220	25
Miranda (2015)[39]	Mexico	Bệnh chứng lòng	39	75	24	NA	NA	<0,05	35,4 (9,2-192,1)	Q ₁ ≤296,9	25
Miranda (2015)[39]	Mexico	Bệnh chứng lòng	31	75	28	NA	NA	<0,05	88,4 (12,4-36668,4)	Q ₁ ≤423,9	25
Trung (2015)	Việt Nam	Bệnh chứng lòng	30	67	24-28	534,0 (369,0 – 823,0)	349,0 (268,0 – 461,0)	0,06	3,13 (0,9- 10)	Q ₁ ≤369,0	25

*: Trung vị (tứ phân vị), **: OR (KTC 95%), NA: Not available, P₂: xác suất phơi nhiễm trong nhóm chứng

Bảng 4.4 *Mối liên quan giữa PIGF với tiền sản giật và giá trị ngưỡng của PIGF trong tiên đoán tiền sản giật*

Tác giả	Quốc gia	Thiết kế	TSG (n)	HAbt (n)	Tuổi thai	HA bt* pg/ml	TSG* pg/ml	Giá trị P	OR**	Ngưỡng
De Vivo (2008) [17]	Italy	Bệnh chứng lồng	52	52	24-28	961,5 (80,4-2,000)	200 (60-882)	<0,001	50,4 (13,3-224,1)	382,5
McElrath (2012) [50]	Mỹ	Đoàn hệ	139	1951	24	455,0 (308,5-672,7)	333,1 (199,7-489,8)	<0,0001	2,6 (1,8-3,8)	379,41
Myatt (2013) [57]	Mỹ	Bệnh chứng lồng	137	375	23-26	360 (252-558)	240 (151-398)	<0,0001	NA	NA
Teixeira (2013) [86]		Bệnh chứng lồng	12	59	24-28	265,5	80,2	<0,001	NA	NA
Villa (2013) [91]	Phần Lan	Bệnh chứng	27	26	26-28	271,5 (224,9-327,6)	Sớm 44,6 (25,6-77,8) Muộn 274,2 (222,4-338,1)	P<0,05 P>0,05	NA	NA
Doherty (2014) [19]	Canada	Đoàn hệ	6	14	24	155 (115 -244)	54 (42 - 88)	0,01	NA	110
Park (2014) [67]	HQ	Đoàn hệ	12	38	24-27	491 (91,37-2243)	219 (34,25-698)	0,016	NA	257
Hanita (2014) [26]	Mã lai	Bệnh chứng lồng	12	72	25-28	504,2 (110,3-1966,0)	315 (55,18-1281,0)	0,054	NA	NA

*: Trung vị (tứ phân vị), **: OR (KTC 95%), NA: Not available

4.4.5.3. So sánh tỷ số sFlt-1/PlGF giữa nhóm tiền sản giật và nhóm huyết áp bình thường

So sánh về giá trị của tỷ số sFlt-1/PlGF giữa nhóm tiền sản giật và nhóm có huyết áp bình thường, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trung vị của tỷ số này ở nhóm tiền sản giật cao hơn so với nhóm có huyết áp bình thường ($p < 0,001$). Kết quả này tương tự với nhiều nghiên cứu khác (**Bảng 4.5, Bảng 4.6**).

Năm 2012, McElrath [50] và cộng sự báo cáo một nghiên cứu trên thai phụ 24 tuần có nguy cơ cao bị tiền sản giật cho thấy trung vị của tỷ số sFlt-1/PlGF ở nhóm có huyết áp bình thường thấp hơn nhóm sau này bị tiền sản giật ($p < 0,001$). Nghiên cứu của Villa [91] và cộng sự báo cáo năm 2013 ở tuổi thai 26-28 tuần trên thai phụ có nguy cơ cao tiền sản giật cho thấy giá trị của tỷ số sFlt-1/PlGF ở nhóm sau này bị tiền sản giật khởi phát sớm cao hơn so với nhóm có huyết áp bình thường ($p < 0,05$). Tuy nhiên, tác giả lại không tìm thấy sự khác biệt về tỷ số sFlt-1/PlGF ở nhóm tiền sản giật khởi phát muộn và nhóm có huyết áp bình thường ($p > 0,05$). Ngoài ra, tác giả còn tìm thấy giá trị của tỷ số sFlt-1/PlGF ở nhóm tiền sản giật khởi phát sớm là cao hơn so với nhóm tiền sản giật khởi phát muộn, nhóm huyết áp bình thường ($p < 0,05$).

Sibai [79] và cộng sự báo cáo năm 2008 một nghiên cứu thực hiện trên thai phụ 24-26 tuần có nguy cơ cao tiền sản giật cho thấy trung vị của tỷ số sFlt-1/PlGF ở nhóm sau này bị tiền sản giật là 3,5 cao hơn so với nhóm có huyết áp bình thường là 2,3 ($p < 0,033$). Tác giả cũng tìm thấy sự khác biệt tương tự ở tuổi thai 26-28 tuần; trong đó trung vị của tỷ số sFlt-1/PlGF ở nhóm sau này bị tiền sản giật là 2,2 (1,1- 8,9) cũng cao hơn so với nhóm có huyết áp bình thường là 1,6 (0,6- 3,8) ($p < 0,014$).

De Vivo [17] báo cáo năm 2008 nghiên cứu trên thai phụ 24 - 28 tuần có nguy cơ cao bị tiền sản giật cho thấy trung vị của tỷ số sFlt-1/PlGF ở nhóm bị tiền sản giật cao hơn so với nhóm thai phụ có huyết áp bình thường ($p < 0,001$).

Bảng 4.5 *Mối liên quan giữa sFlt-1/PlGF với tiền sản giật và khoảng Q₄ của sFlt-1/PlGF*

Tác giả	Quốc gia	Thiết kế	TSG (n)	HA bt (n)	Tuổi thai	HA bt*	TSG*	P	OR**	Q ₄	P ₂ %
Sibai (2008) [79]	Brazil	Đoàn hệ	65	584	24-26	2,3 (1,0- 5,3)	3,5 (1,5-7,9)	0,033	2 (1,1-3,5)	Q ₄ ≥4,65	25
					26-28	1,6 (0,6- 3,8)	2,2 (1,1- 8,9)	0,014			
Miranda (2012) [40]	Mexico	Bệnh chứng lồng	37	29	24	4,6 (1,7-10,8)	Đủ tháng	0,002	9,8 (2,8-35,8)	Q ₄ ≥6,6	25
							Non tháng-KP muộn	0,001			
							Non tháng-KP sớm	<0,001			
Miranda (2012) [40]	Mexico	Bệnh chứng lồng	36	29	28	3,6 (1,1-15,6)	Đủ tháng	<0,001	53,4 (9,0-518,1)	Q ₄ ≥5,0	25
							Non tháng-KP muộn	<0,001			
							Non tháng-KP sớm	<0,001			
Holmes (2013) [31]	Anh quốc	Bệnh chứng lồng	94	446	24-28	3,1 (1,8-5,8)	6,3 (3,4-15,7)	<0,001	3,1 (1,9-5,0)	Q ₄ ≥ 6,56	25
Miranda (2015)[39]	Mexico	Bệnh chứng lồng	39	75	24	NA	NA	<0,05	35,4 (9,2- 192,2)	Q ₄ ≥7,5	25
Miranda (2015)[39]	Mexico	Bệnh chứng lồng	31	75	28	NA	NA	<0,05	41,3 (8,7-374,0)	Q ₄ ≥6,3	25
Trung (2015)	Việt Nam	Bệnh chứng lồng	30	67	24-28	1,87 (1,31-3,44)	4,35 (2,58-7,17)	0,04	4,21 (1,11 -15,92)	Q ₄ ≥3,45	25

*: Trung vị (tứ phân vị), **: OR (KTC 95%), NA: Not available, P₂: xác suất phơi nhiễm trong nhóm chứng

Bảng 4.6 *Mối liên quan giữa sFlt-1/PIGF với tiền sản giật và giá trị ngưỡng của sFlt-1/PIGF trong tiên đoán tiền sản giật*

Tác giả	Quốc gia	Thiết kế	TSG (n)	HA bt (n)	Tuổi thai	HA bt*	TSG*	P	OR**	Ngưỡng
De Vivo (2008) [17]	Italy	Bệnh chứng lồng	52	52	24-28	12,7 (0,1-211,9)	106,7 (12,2-338,5)	<0,001	58,8 (15,6-235,5)	38,47
McElrat (2012) [50]	Mỹ	Đoàn hệ	139	1951	24-28	12,9 (7,8-23,1)	18,0 (11,4- 36,5)	<0,001	1,6 (1,2-2,5)	16,6
Villa (2013) [91]	Phần Lan	Bệnh chứng	27	26	26-28	3,8 (3,0-4,9)	Sớm 108,8* (40,5-292,1) Muộn 4,0 (3,0-5,4)	P<0,05 P<0,05	NA	NA
Doherty (2014) [19]	Canada	Đoàn hệ	6	14	24	7 (3 -16)	83 (68 - 161)*	0,002	NA	55
Park (2014) [67]	Hàn Quốc	Đoàn hệ	12	38	24-27	2,6 (0,3-12)	11,9 (1,7-70,9)	<0,001	NA	6,05
Hanita (2014) [26]	Malaysia	Bệnh chứng lồng	12	72	25-28	2,56 (0,34-10,76)	3,33 (0,84-26,44)	>0,05	NA	NA

*: Trung vị (tứ phân vị), **: OR (KTC 95%), NA: Not available

4.4.6. *Liên quan giữa giá trị xét nghiệm sFlt-1 (khoảng Q_4), PlGF (khoảng Q_1), sFlt-1/PlGF (khoảng Q_4) với tiền sản giật*

4.4.6.1. *sFlt-1 (khoảng Q_4)*

Nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa bệnh lý tiền sản giật với sFlt-1 thuộc khoảng Q_4 ($\geq 75\%$).

Điều này phù hợp với báo cáo của Sibai năm 2008 [79] ở tuổi thai 24-26 tuần, báo cáo của Miranda năm 2012 [40] ở tuổi thai 24 tuần ở nhóm tiền sản giật khởi phát muộn- non tháng. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu của chúng tôi lại không phù hợp với báo cáo cũng của Sibai năm 2008 [79] ở tuổi thai 26-28 tuần, báo cáo của Miranda năm 2012 [40] ở tuổi thai 24 tuần ở nhóm tiền sản giật đủ tháng, tiền sản giật khởi phát sớm - non tháng, báo cáo của Miranda vào năm 2012 [40] ở tuổi thai 28 tuần, báo cáo của Holmes (2013) [31] ở tuổi thai 24 - 28 tuần, Miranda (2015) [39] ở tuổi thai 24 tuần và cả 28 tuần. Trong các nghiên cứu đó, tỷ số chênh (OR) bị tiền sản giật của nhóm có giá trị sFlt-1 thuộc khoảng Q_4 ($\geq 75\%$) cao gấp 2,3-25 lần so với nhóm có giá trị sFlt-1 thuộc $Q_{1,2,3}$. Kết quả của các nghiên cứu Sibai (2008), Miranda (2012), Holmes (2013), Miranda (2015) (có cùng kiểu chọn điểm cắt) được trình bày trong **Bảng 4.1**.

4.4.6.2. *PlGF (khoảng Q_1)*

Nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa bệnh lý tiền sản giật với PlGF thuộc khoảng Q_1 ($< 25\%$).

Điều này phù hợp với báo cáo của Miranda (2012) [40] trong đó tỷ lệ các thai phụ có giá trị nồng độ PlGF thuộc khoảng Q_1 không khác nhau giữa nhóm tiền sản giật đủ tháng và nhóm huyết áp bình thường. Tuy nhiên, đa phần các nghiên cứu khác lại cho thấy tỷ lệ các thai phụ có giá trị nồng độ PlGF thuộc khoảng Q_1 ($< 25\%$) khác nhau giữa hai nhóm tiền sản giật và nhóm huyết áp bình thường. Trong các nghiên cứu đó, tỷ số chênh (OR) bị tiền sản giật ở nhóm có giá trị PlGF thuộc khoảng Q_1 ($< 25\%$) cao gấp 2,6 đến 88,4 lần so với nhóm có giá trị PlGF thuộc khoảng $Q_{2,3,4}$. Mối liên quan giữa PlGF với bệnh lý tiền sản giật qua

các nghiên cứu Sibai (2008), Miranda (2012), Holmes (2013), Miranda (2015) (có cùng kiểu chọn điểm cắt) và nghiên cứu của chúng tôi được trình bày trong **Bảng 4.2**.

4.4.6.3. *sFlt-1/PlGF (khoảng Q₄)*

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị của tỷ số sFlt-1/PlGF liên quan có ý nghĩa thống kê với bệnh lý tiền sản giật. Những trường hợp có tỷ số sFlt-1/PlGF thuộc khoảng Q₄ ($\geq 75\%$) sẽ có số chênh bị tiền sản giật tăng gấp 4,2 lần so với nhóm có tỷ số sFlt-1/PlGF thuộc Q_{1,2,3} với $p < 0,05$.

Tỷ số chênh OR bị tiền sản giật (của các thai phụ có tỷ số sFlt-1/PlGF thuộc khoảng Q₄ so với các thai phụ có tỷ số sFlt-1/PlGF thuộc Q_{1,2,3}) trong nghiên cứu này cao hơn báo cáo của Sibai (2008) [79] và Holmes (2013) [31]. Tuy nhiên, tỷ số chênh OR này lại thấp hơn rất nhiều so với báo cáo của Miranda (2012) [40], Miranda (2015) [39] với tỷ số chênh OR thay đổi từ 9,8-53,4. Mọi liên quan của sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24-28 với bệnh lý tiền sản giật qua các nghiên cứu Sibai (2008), Miranda (2012), Holmes (2013), Miranda (2015) (có cùng kiểu chọn điểm cắt) và nghiên cứu của chúng tôi được trình bày trong **Bảng 4.5**.

4.4.7. *So sánh giá trị tiên đoán tiền sản giật của sFlt-1 và PlGF, tỷ số sFlt-1/PlGF ở thai phụ 24 - 28 tuần*

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy diện tích dưới đường cong ROC của tỷ số sFlt-1/PlGF có giá trị cao nhất (AUC = 0,67) so với PlGF (AUC = 0,65) và sFlt-1 (AUC = 0,56) trong tiên đoán tiền sản giật. Điều này phù hợp với các nghiên cứu của Villa [91], Teixeira [86], Morre Simas [56].

Theo nghiên cứu của Villa được báo cáo năm 2013 [91], ở tuổi thai khoảng 26-28 tuần, tỷ số sFlt-1/PlGF (AUC 100,0%, $p = 0,0007$, 100,0-100,0) có giá trị tiên đoán tiền sản giật tốt hơn PlGF (AUC 99,8%, $p = 0,0008$, 99,0-100,5), và tốt hơn sFlt-1 (AUC 94,4%, $p = 0,003$, 84,6-100,0).

Một nghiên cứu được báo cáo vào năm 2013 bởi Teixeira và cộng sự [86] cho thấy nồng độ sFlt-1, PlGF trong giai đoạn 24 - 28 tuần có thể tiên đoán tiền

sản giât với diện tích dưới đường cong ROC là 0,78, $p=0,003$ đối với sFlt-1 và 0,90, $p < 0,001$ đối với PlGF. Tỷ số sFlt-1/PlGF có giá trị tiên đoán tiền sản giât cao hơn cả với diện tích dưới đường cong ROC là 0,95, $p < 0,001$.

Năm 2007, Morre Simas [56] báo cáo trong một nghiên cứu cho thấy giá trị của tỷ số sFlt-1/PlGF trong giai đoạn 22-26 tuần có giá trị tiên đoán tiền sản giât cao hơn sFlt-1 với diện tích dưới đường cong ROC là 0,971 (KTC 95%: 0,908 đến 1) đối với sFlt-1/PlGF và 0,901 (KTC 95%: 0,78 đến 1) đối với sFlt-1. Năm 2014, cũng bởi tác giả Morre Simas, trong một báo cáo [55] kết luận rằng tỷ số sFlt-1/PlGF giai đoạn 24 - 28 tuần có giá trị tiên đoán tiền sản giât cao hơn PlGF và sFlt-1 với diện tích dưới đường cong lần lượt là 0,78, 0,76 và 0,74.

Như vậy, đa phần các nghiên cứu của các tác giả khác và nghiên cứu của chúng tôi đều cho thấy tỷ số sFlt-1/PlGF có giá trị tiên đoán tiền sản giât cao hơn so với PlGF, sFlt-1 (**Bảng 4.7**). Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị diện tích dưới đường cong ROC của tỷ số sFlt-1/PlGF trong tiên đoán tiền sản giât thấp hơn các nghiên cứu của Villa [91], Teixeira [86], Morre Simas [56].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sFlt-1 và PlGF không có giá trị tiên đoán tiền sản giât với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) theo thứ tự là 0,56 và 0,65. Điều này phù hợp với một nghiên cứu được thực hiện tại Malaysia của Hanita [26]. Theo Hanita và cộng sự, sFlt-1, PlGF và cả tỷ số sFlt-1/PlGF đều không có giá trị tiên đoán tiền sản giât.

4.4.8. *Ngưỡng tứ phân vị trên của sFlt-1/PlGF ở tuổi thai 24 - 28 tuần trong tiên đoán tiền sản giât*

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phương pháp dự đoán tiền sản giât dựa vào tỷ số sFlt-1/PlGF nếu sử dụng ngưỡng tứ phân vị trên ($Q_4 \geq 3,45$) có độ nhạy là 60% và độ đặc hiệu khá cao 74,6%. Tuy nhiên, giá trị dự báo âm của tỷ số sFlt-1/PlGF lên đến 96,5%. Điều này có ý nghĩa rằng, nếu giá trị của xét nghiệm sFlt-1/PlGF thuộc khoảng $Q_{1,2,3} (<3,45)$, khả năng những thai phụ này sẽ không bị tiên sản giât lên đến 96,5%. Kết quả này phù hợp với cáo cáo của Andersen vào năm

2016. Theo Andersen, tỷ số sFlt-1/PIGF ở tuần thai 24-28 có giá trị dự báo âm cao nhưng giá trị dự báo dương thấp trong tiên đoán tiền sản giật [98].

Ngưỡng tứ phân vị trên (xác định khoảng Q_4) của tỷ số sFlt-1/PIGF thay đổi tùy theo các nghiên cứu và đều cho thấy có giá trị rất cao trong tiên đoán tiền sản giật. Đa phần các nghiên cứu đưa ra kết quả ngưỡng tứ phân vị trên của sFlt-1/PIGF (xác định khoảng Q_4) khác nhau từ 4,65 theo báo cáo của Sibai [79] năm 2008 đến 7,5 ở tuổi thai 24 tuần và 6,3 ở tuổi thai 28 tuần theo báo cáo của Miranda [39] năm 2015 và cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Ở ngưỡng tứ phân vị trên (bách phân vị 75), độ đặc hiệu được đặt ở mức khoảng 0,75, độ nhạy của tỷ số sFlt-1/PIGF trong tiên đoán tiền sản giật ở các nghiên cứu thay đổi từ 0,45 đến 0,93 và cũng tương tự với nghiên cứu của chúng tôi (**Bảng 4.7**).

Bảng 4.7 Ngưỡng tứ phân vị trên của sFlt-1/PIGF (xác định khoảng Q_4) trong tiên đoán tiền sản giật qua các nghiên cứu

Tác giả	Nước	TSG (n)	HA bt (n)	Tuổi thai	Nhạy	Đặc hiệu	AUC	Ngưỡng
Holmes (2013)[31]	Anh quốc	94	446	24-28	0,45	0,75	0,846	$Q_4 \geq 6,56$
Miranda (2012)[40]	Mexico	37	29	24	0,76	0,76	NA	$Q_4 \geq 6,6$
Miranda (2012)[40]	Mexico	36	29	28	0,94	0,76	NA	$Q_4 \geq 5$
Miranda (2015)[39]	Mexico	39	75	24	0,92	0,75	NA	$Q_4 \geq 7,5$
Miranda (2015)[39]	Mexico	31	75	28	0,93	0,75	NA	$Q_4 \geq 6,3$
Trung (2015)	Việt Nam	30	67	24-28	0,60	0,75	0,67	$Q_4 \geq 3,45$

4.4.9. Điểm mạnh và hạn chế của nghiên cứu

4.4.9.1. Điểm mạnh

- Thiết kế bệnh chứng lồng

Điểm mạnh của nghiên cứu này là nghiên cứu được thiết kế theo kiểu bệnh chứng lồng giúp tiết kiệm chi phí nghiên cứu. Thiết kế bệnh chứng lồng bao gồm

những chủ thể được lấy ra từ một thiết kế đoàn hệ tiến cứu (số trường hợp tham gia vào đoàn hệ có kết cục thai kỳ là 466 ca), và việc chọn mẫu nhóm bệnh (tiền sản giật) và nhóm chứng (huyết áp bình thường) phụ thuộc vào kết cục trong nghiên cứu đoàn hệ. Về lý thuyết, thiết kế bệnh chứng lồng thường được sử dụng khi bệnh hiếm hoặc ít, giá thành của xét nghiệm cao, mẫu xét nghiệm có thể lưu trữ được.

Trong nghiên cứu này, tiền sản giật có tần suất bệnh là 6,4%. Sẽ thật là rất tốn kém nếu như thực hiện xét nghiệm sFlt-1, PlGF trên tất cả 466 đối tượng nghiên cứu. Bằng cách thực hiện xét nghiệm sFlt-1, PlGF trên nhóm bệnh (30 ca) và một nhóm nhỏ (67 ca) từ nhóm không bệnh, chúng tôi đánh giá được mối liên quan giữa việc phơi nhiễm (xét nghiệm sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF) và bệnh (tiền sản giật) với chi phí thấp nhất. Ngoài ra, trong nghiên cứu bệnh chứng lồng, chỉ những trường hợp có đầy đủ kết cục của thai kỳ về các dạng rối loạn huyết áp do thai mới được lựa chọn vào nhóm bệnh hoặc nhóm chứng và sau đó mới thực hiện phân tích xét nghiệm sFlt-1, PlGF trên mẫu huyết thanh đã lưu trữ. Điều này giúp hạn chế chi phí xét nghiệm so với việc thực hiện xét nghiệm toàn bộ các đối tượng từ ban đầu (490 ca) bao gồm cả những trường hợp (24 ca) không đủ thông tin về kết cục của thai kỳ. Lợi ích của việc lồng một thiết kế bệnh chứng trong một đoàn hệ là tính thuận lợi, hiệu quả cao, giá trị cao và linh động trong việc phân tích.

- Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại Học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh. Các thai phụ khám thai và sinh tại đây trong giai đoạn nghiên cứu được quản lý hồ sơ qua phần mềm quản lý bệnh viện giúp việc truy xuất hồ sơ được thực hiện dễ dàng. Việc các thai phụ sinh ở các bệnh viện khác thực sự là một khó khăn đối với nghiên cứu viên. Tuy nhiên, do có thời gian đã từng làm việc ở các Bệnh viện Từ Dũ, Bệnh viện Phụ sản Hùng Vương và thời gian cộng tác với các Bệnh viện tư trong Thành phố Hồ Chí Minh, nghiên cứu

viên đã có sự hỗ trợ lớn trong việc đến các bệnh viện để thu thập thông tin kết cục của thai kỳ về các rối loạn huyết áp do thai.

- Quy trình thực hiện xét nghiệm và điều kiện lưu trữ mẫu huyết thanh nghiêm ngặt

Trung tâm Sinh học phân tử Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh với tủ lạnh có thể lưu trữ ở nhiệt độ âm 80°C đã hỗ trợ tối đa cho nghiên cứu viên trong việc lưu trữ mẫu huyết thanh. Xét nghiệm sFlt-1 và PlGF thực hiện lần đầu tiên tại Phòng xét nghiệm Khoa Phụ sản, Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh ban đầu cũng có một số khó khăn nhất định. Tuy nhiên, được sự hỗ trợ tối đa của các chuyên viên của hãng cung cấp mẫu xét nghiệm và sự tận tâm của các Bác sĩ, kỹ thuật viên xét nghiệm, các xét nghiệm sFlt-1, PlGF đã được thực hiện sau khi thực hiện nội kiểm và ngoại kiểm chặt chẽ. Do đó, kết quả xét nghiệm trong nghiên cứu có độ chính xác, tin cậy cao.

4.4.9.2. Hạn chế của nghiên cứu

- Tính thời sự của nghiên cứu

Vào giai đoạn đề tài nghiên cứu bắt đầu được thực hiện, rất nhiều tác giả trên thế giới đang thực hiện nghiên cứu về mối liên quan giữa sFlt-1, PlGF và tỷ số sFlt-1/PlGF với bệnh lý tiền sản giật và đề tài này rất có tính thời sự trong lúc bấy giờ. Đến thời điểm hiện nay, nhiều nghiên cứu đã báo cáo xác định mối liên quan giữa giá trị của các xét nghiệm sFlt-1, PlGF, tỷ số sFlt-1/PlGF với bệnh lý tiền sản giật nhưng cũng có nghiên cứu [26] báo cáo không có sự liên quan này. Do đó, so với các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới, nghiên cứu này có giảm đi về tính thời sự.

Tại Việt Nam, từ trước đây cho đến thời điểm nghiên cứu được tiến hành và thậm chí cho đến thời điểm hiện nay, chưa có nghiên cứu nào báo cáo mối liên quan giữa giá trị của các xét nghiệm sFlt-1, PlGF, tỷ số sFlt-1/PlGF ở tuổi thai 24-28 tuần với bệnh lý tiền sản giật. Do đó, nghiên cứu này tuy được báo cáo kết

quả sau nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới nhưng vẫn có tính thời sự trong thời điểm hiện nay tại Việt Nam.

- Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên các thai phụ 24- 28 tuần, có nguy cơ cao bị tiền sản giật, đang khám thai tại Khoa Sản, Bệnh viện Đại Học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh. Các thai phụ đang khám thai tại đây đa số là những người có thu nhập khá, có điều kiện dinh dưỡng tốt. Các thai phụ đang khám thai tại đây có thể không đại diện cho dân số các thai phụ ở Thành phố Hồ Chí Minh vốn còn có những thai phụ có hoàn cảnh kinh tế khó khăn hơn, điều kiện dinh dưỡng kém hơn. Việc nghiên cứu trên các thai phụ ở các Bệnh viện tuyến cơ sở có thể được xem xét trong tương lai nhằm khảo sát mối liên quan giữa giá trị của các xét nghiệm này với bệnh lý tiền sản giật trên các thai phụ người Việt Nam có hoàn cảnh kinh tế khó khăn hơn, điều kiện dinh dưỡng kém hơn.

- Cỡ mẫu hạn chế

Số trường hợp được chạy kết quả xét nghiệm trong nghiên cứu này là 97 ca. So sánh với các nghiên cứu khác có cùng kiểu thiết kế bệnh chứng lồng, nghiên cứu này có cỡ mẫu nhỏ hơn so với nghiên cứu của Miranda (2015) (114 ca), De vivo (2008) (104 ca), nhưng nhiều hơn so với cỡ mẫu của các nghiên cứu Miranda (2012) (66 ca), Villa (2013) (53 ca), Teixeira (2013) (71 ca), Park (2014) (50 ca), Hanita (2014) (84 ca). Cỡ mẫu trong nghiên cứu này ở mức trung bình so với các nghiên cứu khác. Tuy nhiên, với cỡ mẫu 97 ca, nghiên cứu này vẫn tìm được mối liên quan giữa tỷ số sFlt-1/PIGF ở tuổi thai 24-28 tuần với bệnh lý tiền sản giật.

- Việc mất dấu

Việc mất dấu (24 ca- 4,9%) các trường hợp sinh ở tại các Bệnh viện ở các Tỉnh thành ngoài Thành phố Hồ Chí Minh có thể ảnh hưởng đến phần nghiên cứu đoàn hệ nhưng không ảnh hưởng đến cấu phần bệnh chứng lồng trong việc khảo sát mối liên quan của giá trị của các xét nghiệm sFlt-1, PIGF, tỷ số sFlt-1/PIGF với bệnh lý tiền sản giật về sau.

- Giá thành của xét nghiệm

Giá thành của xét nghiệm hiện vẫn còn khá cao có thể nói là hạn chế của nghiên cứu này trong việc áp dụng kết quả của nghiên cứu trong lâm sàng. Tuy nhiên, điều này có thể nói là khó tránh khỏi ở những nghiên cứu trên những xét nghiệm mới còn trong giai đoạn nghiên cứu, chưa được sử dụng rộng rãi. Trong tương lai, nếu xét nghiệm được chứng minh có giá trị và sau này được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng, việc hạ giá thành của xét nghiệm sẽ chỉ còn là vấn đề thời gian. Về lợi ích kinh tế trong việc sử dụng sFlt-1/PlGF trong quản lý tiền sản giật, theo báo cáo của Vatish M [107] trong một nghiên cứu được thực hiện ở Anh vào năm 2016 cho thấy việc sử dụng sFlt-1/PlGF giúp cải thiện các quyết định về lâm sàng, giảm việc nhập viện không cần thiết các thai phụ có nguy cơ thấp và đảm bảo phát hiện các thai phụ có nguy cơ cao và theo dõi thích hợp những thai phụ này với chi phí thấp nhất.

- Việc chưa tìm được điểm cắt trong tiên đoán tiền sản giật

Nghiên cứu được thực hiện trên thai phụ người Việt Nam nhưng với cỡ mẫu còn hạn chế, chỉ đủ để xác định mối liên quan giữa sFlt-1, PlGF, tỷ số sFlt-1/PlGF với bệnh lý tiền sản giật như mục tiêu nghiên cứu đề ra và cũng xác định được điểm cắt qua cách phân chia giá trị của xét nghiệm ở nhóm chứng theo các khoảng tứ phân vị. Qua đó, những thai phụ có giá trị của tỷ số sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24 - 28 tuần thuộc khoảng Q_4 ($\geq 3,45$) sẽ tăng nguy cơ tiền sản giật về sau lên 4,2 lần so với nhóm có giá trị tỷ số sFlt-1/PlGF thuộc khoảng $Q_{1,2,3}$. Cỡ mẫu trong nghiên cứu còn hạn chế nên chưa thể xác định giá trị điểm cắt như một số nghiên cứu khác.

4.4.10. Ứng dụng kết quả nghiên cứu vào lâm sàng

Kết quả nghiên cứu ghi nhận tỷ số sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24 - 28 tuần có liên quan đến sự xuất hiện tiền sản giật ở những thai phụ có nguy cơ cao tiền sản giật. Trong đó, những trường hợp có tỉ số sFlt-1/PlGF thuộc khoảng Q_4 ($\geq 3,45$) sẽ có số chênh bị tiền sản giật tăng gấp 4,2 lần so với nhóm có tỉ số sFlt-1/PlGF

thuộc khoảng $Q_{1,2,3}$ ($<3,45$), với $p < 0,05$. Cả sFlt-1 hoặc PlGF ở tuần thai 24 - 28 tuần không có liên quan có ý nghĩa thống kê đến bệnh lý tiền sản giật. Tỷ số sFlt-1/PlGF có giá trị tiên đoán tiền sản giật tốt hơn so với PlGF và sFlt-1. Do đó, trong lâm sàng, không nên xét nghiệm từng chất riêng lẻ mà nên thực hiện xét nghiệm cả hai chất trên nhằm tiên đoán tiền sản giật.

Việc tìm ra mối liên quan giữa tỷ số sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24 - 28 tuần với sự xuất hiện tiền sản giật ở dân số người Việt Nam có thể giúp nhận định rõ hơn nữa những đối tượng có nguy cơ cao phát triển tiền sản giật bên cạnh các yếu tố nguy cơ về mặt lâm sàng. Từ đó, những can thiệp bằng cách tư vấn cho thai phụ khả năng bị tiền sản giật của mình về sau, tư vấn chế độ dinh dưỡng giàu Canxi [30], chế độ làm việc, chăm sóc, hướng dẫn các dấu hiệu có thể có của tiền sản giật nặng, sử dụng Aspirin liều thấp [28], tiêm thuốc hỗ trợ phổi cho thai phụ để dự phòng các kết cục xấu của thai kỳ nếu phải chấm dứt thai kỳ sớm vì tiền sản giật nặng về sau.

Những thai phụ nếu đang khám thai tuyến cơ sở, nếu thuộc đối tượng có nguy cơ rất cao, nên được tư vấn để thực hiện xét nghiệm này. Nếu kết quả xét nghiệm sFlt-1/PlGF thuộc khoảng $Q_{1,2,3}$, thai phụ cần được tư vấn khả năng bị tiền sản giật về sau trong thai kỳ này rất thấp, nên tiếp tục khám thai định kỳ ở tuyến cơ sở mà không cần chuyển viện. Đối với những trường hợp thai phụ nguy cơ cao, có kết quả xét nghiệm sFlt-1/PlGF thuộc khoảng Q_4 , tư vấn cho thai phụ rằng nguy cơ sẽ bị tiền sản giật về sau cao gấp 4,2 lần so với những thai phụ có cùng yếu tố nguy cơ về mặt lâm sàng nhưng có kết quả xét nghiệm sFlt-1/PlGF thuộc khoảng $Q_{1,2,3}$. Thai phụ cần được theo dõi sát bên cạnh thực hiện chế độ ăn nhiều dinh dưỡng, bổ sung Canxi [30], sử dụng Aspirin liều thấp [28], tiêm thuốc hỗ trợ phổi khi cần và có thể xem xét được chuyển lên những cơ sở y tế có điều kiện chăm sóc và điều trị những trường hợp tiền sản giật, nhất là những trường hợp tiền sản giật nặng.

Để thực hiện xét nghiệm sFlt-1, PlGF, phòng xét nghiệm của các Bệnh viện cần được trang bị máy xét nghiệm sinh hóa của hãng cung cấp thuốc thử. Hiện tại, có khá nhiều Bệnh viện lớn trong Thành phố HCM có trang bị máy xét nghiệm sinh hóa của hãng này. Các Bệnh viện tuyến cơ sở trong địa bàn Thành phố Hồ Chí Minh chưa có điều kiện thực hiện các xét nghiệm này có thể trích máu, lưu trữ huyết thanh những thai phụ có nguy cơ cao trong tủ lạnh (âm 20⁰C) và vận chuyển mẫu huyết thanh lên các Bệnh viện đã triển khai thực hiện các xét nghiệm này. Theo hướng dẫn của hãng cung cấp hóa chất cho việc thực hiện xét nghiệm, mẫu huyết thanh được lưu trữ ở nhiệt độ âm 20⁰C có thể được lưu trữ 30 ngày.

4.4.11. Ý nghĩa khoa học của đề tài

Vấn đề nghiên cứu này có tính chất thời sự tại Việt Nam, đã và đang được nghiên cứu nhiều nơi trên thế giới. Kết quả nghiên cứu đóng góp dữ liệu giá trị của các xét nghiệm sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF lúc thai 24-28 tuần, ở các nhóm thai phụ người Việt Nam nguy cơ cao bị tiền sản giật, có kết cục thai kỳ là tiền sản giật hoặc huyết áp bình thường.

Nghiên cứu thiết lập giá trị ngưỡng tứ phân vị trên (3,45) của xét nghiệm sFlt-1/PlGF ở thời điểm 24 - 28 tuần để tiên đoán tiền sản giật trên thai phụ người Việt Nam. Với ngưỡng này, giá trị dự báo âm rất cao lên đến 96,5%. Theo đó, những thai phụ có nguy cơ cao tiền sản giật nếu có giá trị của tỷ số sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24 - 28 tuần không thuộc khoảng Q₄ (<3,45) thì đa số các trường hợp sẽ không bị tiền sản giật sau đó. Những thai phụ này, tuy thuộc đối tượng có nguy cơ cao tiền sản giật trên lâm sàng nhưng vẫn tiếp tục theo dõi tại địa phương, không cần chuyển lên tuyến trên.

KẾT LUẬN

Qua thời gian nghiên cứu từ 24/9/2012 đến 30/6/2014 với đề tài “Giá trị tiên đoán tiền sản giật của sFlt-1 và PlGF, tỷ số sFlt-1/PlGF ở thai phụ 24 - 28 tuần tại Thành phố Hồ Chí Minh”, chúng tôi đã theo dõi 466 thai phụ từ lúc tham gia nghiên cứu cho đến sau sinh 24 giờ. Qua phân tích thống kê dựa trên kết quả xét nghiệm 30 trường hợp tiền sản giật và 67 trường hợp có huyết áp bình thường sau sinh, các số liệu từ nghiên cứu cho thấy:

1. Không tìm thấy liên quan thống kê giữa giá trị của sFlt-1 ở tuần thai 24-28 với sự xuất hiện tiền sản giật ở nhóm thai phụ có nguy cơ cao tiền sản giật với $p=0,69$.
2. Không tìm thấy liên quan có ý nghĩa thống kê giữa giá trị của PlGF ở tuần thai 24-28 với sự xuất hiện tiền sản giật ở nhóm thai phụ có nguy cơ cao tiền sản giật với $p= 0,09$.
3. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa giá trị của tỷ số sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24-28 với sự xuất hiện tiền sản giật ở nhóm thai phụ có nguy cơ cao tiền sản giật với $p=0,03$. Những thai phụ có giá trị của tỷ số sFlt-1/PlGF càng cao, nguy cơ bị tiền sản giật về sau càng cao. Những thai phụ có giá trị của tỷ số sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24 - 28 tuần thuộc khoảng $Q_4 (\geq 3,45)$ sẽ tăng nguy cơ tiền sản giật về sau lên 4,2 lần so với nhóm có giá trị tỷ số sFlt-1/PlGF thuộc khoảng $Q_{1,2,3}$ (KTC 95%: 1,1 đến 15,9).

Tỷ số sFlt-1/PlGF có giá trị dự báo âm lên đến 96,5%. Những thai phụ có giá trị của tỷ số sFlt-1/PlGF thuộc khoảng $Q_{1,2,3} (<3,45)$, 96,5% số thai phụ này không phát triển thành tiền sản giật sau này.

KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu đưa ra một số kiến nghị như sau:

- Nên xem xét sử dụng tỷ số sFlt-1/PlGF ở tuần thai 24 - 28 tuần trong đánh giá nguy cơ tiến triển thành tiền sản giật ở các thai phụ có nguy cơ cao bị tiền sản giật về mặt lâm sàng.
- Không nên thực hiện xét nghiệm từng chất riêng lẻ sFlt-1 hoặc PlGF mà thực hiện xét nghiệm đồng thời cả hai chất này. Tỷ số sFlt-1/PlGF có độ nhạy cao hơn nhiều so với giá trị của từng chất riêng lẻ trong tiên đoán tiền sản giật.
- Giá trị ngưỡng tứ phân vị trên (75%) của sFlt-1/PlGF ở thai phụ 24-28 tuần khác nhau ở các nghiên cứu khác nhau. Việc nghiên cứu trên dân số người Việt Nam với cỡ mẫu lớn hơn, nhất là thực hiện nghiên cứu ở những thai phụ ở các Bệnh viện tuyến cơ sở với điều kiện kinh tế, dinh dưỡng kém hơn là cần thiết. Việc này giúp xác định ngưỡng tiên đoán tiền sản giật của tỷ số sFlt-1/PlGF lúc thai 24-28 tuần ở thai phụ người Việt Nam có nguy cơ cao bị tiền sản giật.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ

1. Nguyễn Hữu Trung, Nguyễn Duy Tài, Võ Minh Tuấn, (2014), “Tỷ lệ và các yếu tố liên quan đến tiền sản giật ở thai phụ có nguy cơ cao ở tuổi thai 24 - 28 tuần tại khoa Phụ Sản- Bệnh viện Đại Học Y Dược TP.HCM”, Tạp Chí Phụ Sản, Hội Phụ Sản khoa & SĐCKH Việt Nam, tập 12, số 4, tr 18-23.
2. Nguyễn Hữu Trung, Nguyễn Duy Tài, Võ Minh Tuấn, (2014), “Nồng độ sFlt-1, PlGF và tỷ số sFlt-1/PlGF vào tuần thai thứ 24-28 ở thai phụ có nguy cơ cao bị tăng huyết áp thai kỳ nhưng không bị tiền sản giật tại khoa Phụ Sản- Bệnh viện Đại Học Y Dược TP.HCM”, Tạp Chí Phụ Sản, Hội Phụ Sản khoa & SĐCKH Việt Nam, tập 12, số 4, tr 24-30.
3. Nguyễn Hữu Trung, Nguyễn Duy Tài, Võ Minh Tuấn, (2014), “*Tổng quan dịch tễ học tiền sản giật*”, Thời sự Y học, tập 14, số 2, tr.56-62.
4. Nguyễn Hữu Trung, Nguyễn Duy Tài, Võ Minh Tuấn, (2014), “*Tổng quan về vai trò của sFlt-1 và PlGF trong tiên đoán tiền sản giật*”, Thời sự Y học, tập 14, số 2, tr.63-69.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ Y tế Việt Nam (2014), "Danh mục quy trình kỹ thuật chuyên ngành Hóa sinh", tr. 605-614.
2. Bộ Y Tế Việt Nam (2009), "Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản", Hà Nội, tr. 35-114.
3. Trần Hán Chúc (1999), "*Nhiễm độc thai nghén*", trong *Bài giảng Sản phụ khoa*, Nhà xuất bản Y học, tr. 166-196.
4. Lê Thị Mai (2004), "Nghiên cứu tình hình sản phụ bị nhiễm độc thai nghén đẻ tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương trong năm 2003", Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ Chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y khoa Hà Nội.
5. Nguyễn Chính Nghĩa (2014), "Nghiên cứu yếu tố phát triển rau thai (PIGF) và thụ thể yếu tố phát triển tế bào nội mạc hòa tan (sFlt-1) trong huyết thanh ở thai phụ bình thường và thai phụ có nguy cơ tiền sản giật", Luận án Tiến sĩ Y khoa, Trường Đại Học Y Hà Nội.
6. Nguyễn Chính Nghĩa, Phạm Thiện Ngọc, Nguyễn Quốc Tuấn (2011), "Nghiên cứu nồng độ yếu tố tân tạo mạch máu (PIGF) và yếu tố kháng tân tạo mạch máu (sFlt-1) trong huyết thanh thai phụ bình thường", *Y học thực hành*, 797, tr. 18.
7. Nguyễn Thị Ngọc Phượng (2011), "*Rối loạn cao huyết áp trong thai kỳ*", trong *Sản Phụ Khoa*, Nhà xuất bản Y học: Tp. Hồ Chí Minh, tr. 462-482.
8. Roche (2011), "Tiền bộ trong chẩn đoán tiền sản giật- Xét nghiệm Elecsys sFlt-1 & Elecsys PIGF", Package Insert.

Tiếng Anh

9. Ananth C. V., Keyes K. M., Wapner R. J. (2013), "Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis", *BMJ*, 347, pp. f6564.
10. Biesheuvel C. J., Vergouwe Y., Oudega R., et al. (2008), "Advantages of the nested case-control design in diagnostic research", *BMC Med Res Methodol*, 8, pp. 48.

11. Bulletins--Obstetrics Acog Committee on Practice (2002), "ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002", *Obstet Gynecol*, 99 (1), pp. 159-67.
12. Chaiworapongsa T., Espinoza J., Gotsch F., et al. (2008), "The maternal plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated in SGA and the magnitude of the increase relates to Doppler abnormalities in the maternal and fetal circulation", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 21 (1), pp. 25-40.
13. Chaiworapongsa T., Romero R., Espinoza J., et al. (2004), "Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award", *Am J Obstet Gynecol*, 190 (6), pp. 1541-7; discussion 1547-50.
14. Chaiworapongsa T., Romero R., Kim Y. M., et al. (2005), "Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 17 (1), pp. 3-18.
15. Chappell L. C., Seed P. T., Briley A., et al. (2002), "A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia", *Am J Obstet Gynecol*, 187 (1), pp. 127-36.
16. Chen Guixiang, Zhang Lihong, Jin Xiaohong, et al. (2012), "Effects of angiogenic factors, antagonists, and podocyte injury on development of proteinuria in preeclampsia", *Reproductive Sciences*, pp. 1933719112459227.
17. De Vivo Antonio, Baviera Giovanni, Giordano Domenico, et al. (2008), "Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia", *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 87 (8), pp. 837-842.
18. Diab A. E., El-Behery M. M., Ebrahiem M. A., et al. (2008), "Angiogenic factors for the prediction of pre-eclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry", *Int J Gynaecol Obstet*, 102 (2), pp. 146-51.
19. Doherty A., Carvalho J. C., Drewlo S., et al. (2014), "Altered hemodynamics and hyperuricemia accompany an elevated sFlt-1/PlGF ratio before the onset of early severe preeclampsia", *J Obstet Gynaecol Can*, 36 (8), pp. 692-700.

20. Duckitt K., Harrington D. (2005), "Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies", *BMJ*, 330 (7491), pp. 565.
21. English Fred A., Kenny Louise C., McCarthy Fergus P. (2015), "Risk factors and effective management of preeclampsia", *Integrated Blood Pressure Control*, 8, pp. 7-12.
22. Espinoza J., Kusanovic J. P., Bahado-Singh R., et al. (2010), "Should Bilateral Uterine Artery Notching Be Used in the Risk Assessment for Preeclampsia, Small-for-Gestational-Age, and Gestational Hypertension?", *Journal of Ultrasound in Medicine*, 29 (7), pp. 1103-1115.
23. Espinoza J., Romero R., Nien J. K., et al. (2007), "Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor", *American journal of obstetrics and gynecology*, 196 (4), pp. 326. e1-326. e13.
24. Espinoza J., Uckele J. E., Starr R. A., et al. (2010), "Angiogenic imbalances: the obstetric perspective", *Am J Obstet Gynecol*, 203 (1), pp. 17 e1-8.
25. Esplin M. S., Fausett M. B., Fraser A., et al. (2001), "Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia", *N Engl J Med*, 344 (12), pp. 867-72.
26. Hanita O., Alia N. N., Zaleha A. M., et al. (2014), "Serum soluble FMS-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor concentration as predictors of preeclampsia in high risk pregnant women", *Malays J Pathol*, 36 (1), pp. 19-26.
27. Hassan M. F., Rund N. M., Salama A. H. (2013), "An Elevated Maternal Plasma Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 to Placental Growth Factor Ratio at Midtrimester Is a Useful Predictor for Preeclampsia", *Obstet Gynecol Int*, 2013, pp. 202346.
28. Henderson J. T., Whitlock E. P., O'Connor E., et al. (2014), "Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force", *Ann Intern Med*, 160 (10), pp. 695-703.

29. Hertig A., Berkane N., Lefevre G., et al. (2004), "Maternal serum sFlt1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia", *Clinical chemistry*, 50 (9), pp. 1702-1703.
30. Hofmeyr G. J., Belizan J. M., von Dadelszen P., et al. (2014), "Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary", *BJOG*, 121 (8), pp. 951-7.
31. Holmes V. A., Young I. S., Patterson C. C., et al. (2013), "The role of angiogenic and antiangiogenic factors in the second trimester in the prediction of preeclampsia in pregnant women with type 1 diabetes", *Diabetes Care*, 36 (11), pp. 3671-7.
32. Ilekis J. V., Reddy U. M., Roberts J. M. (2007), "Preeclampsia--a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop", *Reprod Sci*, 14 (6), pp. 508-23.
33. Karumanchi S. A., Maynard S. E., Stillman I. E., et al. (2005), "Preeclampsia: a renal perspective", *Kidney Int*, 67 (6), pp. 2101-13.
34. Kim S. Y., Ryu H. M., Yang J. H., et al. (2007), "Increased sFlt-1 to PlGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia", *J Korean Med Sci*, 22 (5), pp. 873-7.
35. Klonoff-Cohen H. S., Savitz D. A., Cefalo R. C., et al. (1989), "An epidemiologic study of contraception and preeclampsia", *JAMA*, 262 (22), pp. 3143-7.
36. Kusanovic J. P., Romero R., Chaiworapongsa T., et al. (2009), "A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 22 (11), pp. 1021-38.
37. Lam C., Lim K. H., Karumanchi S. A. (2005), "Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia", *Hypertension*, 46 (5), pp. 1077-85.

38. Law L. W., Sahota D. S., Chan L. W., et al. (2010), "Effect of long-term storage on placental growth factor and fms-like tyrosine kinase 1 measurements in samples from pregnant women", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 23 (12), pp. 1475-80.
39. Leanos-Miranda A., Campos-Galicia I., Berumen-Lechuga M. G., et al. (2015), "Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia in Systemic Lupus Erythematosus Pregnancies", *J Rheumatol*, 42 (7), pp. 1141-9.
40. Leanos-Miranda A., Campos-Galicia I., Isordia-Salas I., et al. (2012), "Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia", *J Hypertens*, 30 (11), pp. 2173-81.
41. Lehnen H, Mosblech N, Reineke T, et al. (2013), "Prenatal clinical assessment of sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1)/PlGF (placental growth factor) ratio as a diagnostic tool for preeclampsia, pregnancy-induced hypertension, and proteinuria", *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 73 (5), pp. 440.
42. Levine R. J., Lam C., Qian C., et al. (2006), "Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia", *N Engl J Med*, 355 (10), pp. 992-1005.
43. Levine R. J., Maynard S. E., Qian C., et al. (2004), "Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia", *N Engl J Med*, 350 (7), pp. 672-83.
44. Lim J. H., Kim S. Y., Park S. Y., et al. (2008), "Effective prediction of preeclampsia by a combined ratio of angiogenesis-related factors", *Obstet Gynecol*, 111 (6), pp. 1403-9.
45. Liu Y., Zhao Y., Yu A., et al. (2015), "Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia: a meta-analysis based on 20 studies", *Arch Gynecol Obstet*, pp.
46. Lu F., Longo M., Tamayo E., et al. (2007), "The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice", *Am J Obstet Gynecol*, 196 (4), pp. 396 e1-7; discussion 396 e7.
47. Machin David, Campbell Michael J, Tan Say-Beng, et al. (2011), "*Sample size tables for clinical studies*", John Wiley & Sons, pp.

48. Maharaj A. S., Walshe T. E., Saint-Geniez M., et al. (2008), "VEGF and TGF-beta are required for the maintenance of the choroid plexus and ependyma", *J Exp Med*, 205 (2), pp. 491-501.
49. Maynard S. E., Min J. Y., Merchan J., et al. (2003), "Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia", *J Clin Invest*, 111 (5), pp. 649-58.
50. McElrath T. F., Lim K. H., Pare E., et al. (2012), "Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy", *Am J Obstet Gynecol*, 207 (5), pp. 407 e1-7.
51. Milne F., Redman C., Walker J., et al. (2009), "Assessing the onset of pre-eclampsia in the hospital day unit: summary of the pre-eclampsia guideline (PRECOG II)", *BMJ*, 339, pp. b3129.
52. Milne F., Redman C., Walker J., et al. (2005), "The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community", *BMJ*, 330 (7491), pp. 576-80.
53. Molvarec Attila, Szarka András, Walentin Szilvia, et al. (2010), "Circulating angiogenic factors determined by electrochemiluminescence immunoassay in relation to the clinical features and laboratory parameters in women with pre-eclampsia", *Hypertension Research*, 33 (9), pp. 892-898.
54. Moore A. G., Young H., Keller J. M., et al. (2012), "Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 25 (12), pp. 2651-7.
55. Moore Simas T. A., Crawford S. L., Bathgate S., et al. (2014), "Angiogenic biomarkers for prediction of early preeclampsia onset in high-risk women", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 27 (10), pp. 1038-48.
56. Moore Simas T. A., Crawford S. L., Solitro M. J., et al. (2007), "Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women", *Am J Obstet Gynecol*, 197 (3), pp. 244 e1-8.

57. Myatt L., Clifton R. G., Roberts J. M., et al. (2013), "Can changes in angiogenic biomarkers between the first and second trimesters of pregnancy predict development of pre-eclampsia in a low-risk nulliparous patient population?", *BJOG*, 120 (10), pp. 1183-91.
58. Noori M., Donald A. E., Angelakopoulou A., et al. (2010), "Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension", *Circulation*, 122 (5), pp. 478-87.
59. Noris M., Perico N., Remuzzi G. (2005), "Mechanisms of disease: Pre-eclampsia", *Nat Clin Pract Nephrol*, 1 (2), pp. 98-114; quiz 120.
60. Obstetricians American College of, Gynecologists (2013), "Hypertension in pregnancy. Report of the American college of obstetricians and gynecologists' task force on hypertension in pregnancy", *Obstetrics and gynecology*, 122 (5), pp. 1122.
61. Odibo AO, Rada CC, Cahill AG, et al. (2013), "First-trimester serum soluble fms-like tyrosine kinase-1, free vascular endothelial growth factor, placental growth factor and uterine artery Doppler in preeclampsia", *Journal of Perinatology*, 33 (9), pp. 670-674.
62. Ohkuchi A., Hirashima C., Matsubara S., et al. (2007), "Alterations in placental growth factor levels before and after the onset of preeclampsia are more pronounced in women with early onset severe preeclampsia", *Hypertens Res*, 30 (2), pp. 151-9.
63. Ohkuchi A., Hirashima C., Matsubara S., et al. (2009), "Serum sFlt1:PIGF ratio, PIGF, and soluble endoglin levels in gestational proteinuria", *Hypertens Pregnancy*, 28 (1), pp. 95-108.
64. Ohkuchi A., Hirashima C., Suzuki H., et al. (2010), "Evaluation of a new and automated electrochemiluminescence immunoassay for plasma sFlt-1 and PIGF levels in women with preeclampsia", *Hypertens Res*, 33 (5), pp. 422-7.
65. Ohkuchi A., Hirashima C., Takahashi K., et al. (2013), "Onset threshold of the plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio

- for predicting the imminent onset of preeclampsia within 4 weeks after blood sampling at 19-31 weeks of gestation", *Hypertens Res*, 36 (12), pp. 1073-80.
66. Organization World Health (2000), "*The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment*", Sydney: Health Communications Australia, pp. 18.
67. Park H. J., Kim S. H., Jung Y. W., et al. (2014), "Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy", *BMC Pregnancy Childbirth*, 14, pp. 35.
68. Polliotti B. M., Fry A. G., Saller D. N., et al. (2003), "Second-trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia", *Obstet Gynecol*, 101 (6), pp. 1266-74.
69. Poon L. C., Kametas N. A., Maiz N., et al. (2009), "First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy", *Hypertension*, 53 (5), pp. 812-8.
70. Poon Leona CY, Zaragoza Edgar, Akolekar Ranjit, et al. (2008), "Maternal serum placental growth factor (PIGF) in small for gestational age pregnancy at 11+ 0 to 13+ 6 weeks of gestation", *Prenatal diagnosis*, 28 (12), pp. 1110-1115.
71. Powe C. E., Levine R. J., Karumanchi S. A. (2011), "Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease", *Circulation*, 123 (24), pp. 2856-69.
72. Powers R. W., Jeyabalan A., Clifton R. G., et al. (2010), "Soluble fms-Like tyrosine kinase 1 (sFlt1), endoglin and placental growth factor (PIGF) in preeclampsia among high risk pregnancies", *PLoS One*, 5 (10), pp. e13263.
73. Powers R. W., Roberts J. M., Cooper K. M., et al. (2005), "Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 concentrations are not increased in early pregnancy and decrease more slowly postpartum in women who develop preeclampsia", *Am J Obstet Gynecol*, 193 (1), pp. 185-91.
74. Rana S., Karumanchi S. A., Levine R. J., et al. (2007), "Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia", *Hypertension*, 50 (1), pp. 137-42.
75. Roche (2009), "sFlt-1 soluble FMS like tyrosin kinase-1, Package Insert", pp.

76. Romero R., Nien J. K., Espinoza J., et al. (2008), "A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 21 (1), pp. 9-23.
77. Schmidt M., Dogan C., Birdir C., et al. (2009), "Placental growth factor: a predictive marker for preeclampsia?", *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*, 49 (2), pp. 94-9.
78. Sibai B. M., Stella C. L. (2009), "Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia", *Am J Obstet Gynecol*, 200 (5), pp. 481 e1-7.
79. Sibai Baha M, Koch Matthew A, Freire Salvio, et al. (2008), "Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension: are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia?", *American journal of obstetrics and gynecology*, 199 (3), pp. 268. e1-268. e9.
80. Stepan H., Geipel A., Schwarz F., et al. (2008), "Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion", *Am J Obstet Gynecol*, 198 (2), pp. 175 e1-6.
81. Stepan H., Unversucht A., Wessel N., et al. (2007), "Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion", *Hypertension*, 49 (4), pp. 818-24.
82. Strasinger Susan King, Di Lorenzo Marjorie Schaub (2014), "*Urinalysis and body fluids*", FA Davis, pp.
83. Stubert Johannes, Ullmann Stefanie, Bolz Michael, et al. (2014), "Prediction of preeclampsia and induced delivery at < 34 weeks gestation by sFLT-1 and PlGF in patients with abnormal midtrimester uterine Doppler velocimetry: a prospective cohort analysis", *BMC pregnancy and childbirth*, 14 (1), pp. 292.
84. Sunderji S., Gaziano E., Wothe D., et al. (2010), "Automated assays for sVEGF R1 and PlGF as an aid in the diagnosis of preterm preeclampsia: a prospective clinical study", *Am J Obstet Gynecol*, 202 (1), pp. 40 e1-7.

85. Taylor R. N., Grimwood J., Taylor R. S., et al. (2003), "Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies", *Am J Obstet Gynecol*, 188 (1), pp. 177-82.
86. Teixeira P. G., Reis Z. S., Andrade S. P., et al. (2013), "Presymptomatic prediction of preeclampsia with angiogenic factors, in high risk pregnant women", *Hypertens Pregnancy*, 32 (3), pp. 312-20.
87. Thangaratinam S., Ismail K. M., Sharp S., et al. (2006), "Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review", *BJOG*, 113 (4), pp. 369-78.
88. Thilaganathan B., Wormald B., Zanardini C., et al. (2010), "Early-pregnancy multiple serum markers and second-trimester uterine artery Doppler in predicting preeclampsia", *Obstet Gynecol*, 115 (6), pp. 1233-8.
89. Tubbergen P., Lachmeijer A. M., Althuisius S. M., et al. (1999), "Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women?", *J Reprod Immunol*, 45 (1), pp. 81-8.
90. Verlohren S., Galindo A., Schlembach D., et al. (2010), "An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia", *Am J Obstet Gynecol*, 202 (2), pp. 161 e1-161 e11.
91. Villa P. M., Hamalainen E., Maki A., et al. (2013), "Vasoactive agents for the prediction of early- and late-onset preeclampsia in a high-risk cohort", *BMC Pregnancy Childbirth*, 13, pp. 110.
92. Vogel R. A. (1999), "Cholesterol lowering and endothelial function", *Am J Med*, 107 (5), pp. 479-87.
93. Wang A., Rana S., Karumanchi S. A. (2009), "Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis", *Physiology (Bethesda)*, 24, pp. 147-58.
94. Wathen K. A., Tuutti E., Stenman U. H., et al. (2006), "Maternal serum-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation", *J Clin Endocrinol Metab*, 91 (1), pp. 180-4.

95. Wolf M., Kettyle E., Sandler L., et al. (2001), "Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation", *Obstet Gynecol*, 98 (5 Pt 1), pp. 757-62.
96. Yogev, Chen, Hod, et al. (2010), "Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia", *Am J Obstet Gynecol*, 202 (3), pp. 255 e1-7.
97. Zhang J., Klebanoff M. A., Roberts J. M. (2001), "Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy", *Obstet Gynecol*, 97 (2), pp. 261-7.
98. Andersen L. B., Dechend R., Jorgensen J. S., et al. (2016), "Prediction of preeclampsia with angiogenic biomarkers. Results from the prospective Odense Child Cohort", *Hypertens Pregnancy*, pp. 1-15.
99. Levine R. J., Hauth J. C., Curet L. B., et al. (1997), "Trial of calcium to prevent preeclampsia", *N Engl J Med*, 337 (2), pp. 69-76.
100. MacKay A. P., Berg C. J., Atrash H. K. (2001), "Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia", *Obstet Gynecol*, 97 (4), pp. 533-8.
101. Makrides M., Duley L., Olsen S. F. (2006), "Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction", *Cochrane Database Syst Rev*, (3), pp. CD003402.
102. McCance D. R., Holmes V. A., Maresh M. J., et al. (2010), "Vitamins C and E for prevention of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomised placebo-controlled trial", *Lancet*, 376 (9737), pp. 259-66.
103. Mostello D., Kallogjeri D., Tungsiripat R., et al. (2008), "Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births", *Am J Obstet Gynecol*, 199 (1), pp. 55 e1-7.
104. Osterdal M. L., Strom M., Klemmensen A. K., et al. (2009), "Does leisure time physical activity in early pregnancy protect against pre-eclampsia? Prospective cohort in Danish women", *BJOG*, 116 (1), pp. 98-107.

105. Phillips J. K., Bernstein I. M., Mongeon J. A., et al. (2004), "Seasonal variation in preeclampsia based on timing of conception", *Obstet Gynecol*, 104 (5 Pt 1), pp. 1015-20.
106. Trumbo P. R., Ellwood K. C. (2007), "Supplemental calcium and risk reduction of hypertension, pregnancy-induced hypertension, and preeclampsia: an evidence-based review by the US Food and Drug Administration", *Nutr Rev*, 65 (2), pp. 78-87.
107. Vatish M., Strunz-McKendry T., Hund M., et al. (2016), "The sflt-1/plgf ratio test in pre-eclampsia: an economic assessment for the UK", *Ultrasound Obstet Gynecol*, pp.
108. Hamlin R. H. (1952), "The prevention of eclampsia and pre-eclampsia", *Lancet*, 1 (6698), pp. 64-8.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1: HÌNH ẢNH TRONG NGHIÊN CỨU



Hình 1. Bình giữ lạnh dùng cho vận chuyển mẫu huyết thanh



Hình 2. Tủ lạnh chuyên dụng dùng lưu trữ mẫu ở nhiệt độ âm 80°C



Hình 3. Máy xét nghiệm miễn dịch tự động Cobas 6000



Hình 4. Các mẫu huyết thanh đang được rửa đông ở nhiệt độ phòng

PHỤ LỤC 2: GIẤY CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

BỘ Y TẾ
ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH

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

HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NCYSH

Số: *22b*/ĐHYD-HĐ

V/v chấp thuận các vấn đề đạo đức NCYSH

TP Hồ Chí Minh, ngày *04* tháng 9 năm 2012

CHẤP THUẬN (CHO PHÉP) CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH

Căn cứ quyết định số 1863/QĐ-BYT ngày 27 tháng 5 năm 2009 của Bộ Y tế về việc ban hành Quy chế Tổ chức và hoạt động của Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh;

Căn cứ quyết định số 5129/QĐ-BYT ngày 19 tháng 12 năm 2002 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành Quy chế về tổ chức và hoạt động của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Căn cứ Quyết định số 415/QĐ-ĐHYD-TC ngày 12 tháng 04 năm 2012 của Hiệu trưởng Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh về việc thành lập Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

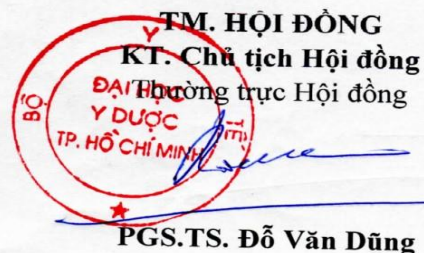
Trên cơ sở xem xét của thường trực Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược ngày 14 tháng 9 năm 2012,

Nay Hội đồng đạo đức **chấp thuận (cho phép)** về các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu đối với đề tài:

- Tên đề tài: *Giá trị tiên đoán tiền sản giật của sFlt-1 và PIGF ở thai phụ 24-28 tuần tại bệnh viện Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh*
- Mã số: 1261 - ĐHYD
- Chủ nhiệm đề tài: *Nguyễn Hữu Trung - Nghiên cứu sinh*
- Đơn vị chủ trì: Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh
- Địa điểm triển khai nghiên cứu: *Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh*
- Thời gian tiến hành nghiên cứu: từ 24/09/2012 đến 30/12/2013
- Phương thức xét duyệt: *Quy trình rút gọn.*

Ngày chấp thuận (cho phép): Ngày 04/09/2012.

Lưu ý: HĐĐĐ có thể kiểm tra ngẫu nhiên trong thời gian tiến hành nghiên cứu

TM. HỘI ĐỒNG
KT. Chủ tịch Hội đồng
Hội đồng trực Hội đồng
ĐẠI HỌC
Y DƯỢC
TP. HỒ CHÍ MINH

PGS.TS. Đỗ Văn Dũng

BỘ Y TẾ
ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH
Số: 152/ĐHYD-HĐ

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

V/v Chấp thuận các vấn đề ĐĐ NCYSH

TP Hồ Chí Minh, ngày 15 tháng 11 năm 2013

**CHẤP THUẬN (CHO PHÉP) CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG
NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH**

Căn cứ Quyết định số 415/QĐ-ĐHYD-TC ngày 12 tháng 04 năm 2012 của Hiệu trưởng Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh về việc thành lập Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Trên cơ sở xem xét của thường trực Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược ngày 04 tháng 9 năm 2012, Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học đã cấp giấy chấp thuận về các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu đối với đề tài “*Giá trị tiên đoán tiền sản giật của sFlt-1 và PIGF ở thai phụ 24/28 tuần tại bệnh viện Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh*” theo số 22b/ĐHYD-HĐ với thời gian lấy mẫu từ 24/9/2012 đến ngày 30/12/2013;

Theo đơn xin gia hạn lấy mẫu của Nguyễn Hữu Trung (chủ nhiệm đề tài) ngày 6/11/2013 xin Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cho phép kéo dài thời gian lấy mẫu đến ngày 30/6/2014

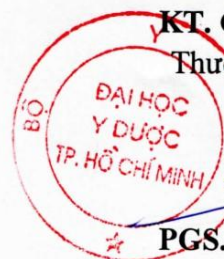
Nay Hội đồng đạo đức **chấp thuận (cho phép)** đơn xin gia hạn kéo dài thời gian nghiên cứu đối với đề tài nghiên cứu:

- Tên đề tài: *Giá trị tiên đoán tiền sản giật của sFlt-1 và PIGF ở thai phụ 24/28 tuần tại bệnh viện Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh*
- Mã số: 1261 - ĐHYD
- Chủ nhiệm đề tài: *Nguyễn Hữu Trung - Nghiên cứu sinh*
- Đơn vị chủ trì: *Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh*
- Địa điểm triển khai nghiên cứu: *Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh*
- Thời gian tiến hành nghiên cứu: từ tháng 3/2012 đến tháng 6/2014
- Phương thức xét duyệt: *Qui trình rút gọn.*

Ngày chấp thuận (cho phép): Ngày 15/11/2013.

TM. HỘI ĐỒNG

KT. Chủ tịch Hội đồng
Thường trực Hội đồng



PGS.TS. Đỗ Văn Dũng

PHỤ LỤC 3: PHIẾU THÔNG TIN CHO THAI PHỤ VỀ NGHIÊN CỨU VÀ BẢN ĐỒNG THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Giới thiệu về nghiên cứu

“Giá trị tiên đoán tiền sản giật của sFlt-1 và PlGF, tỷ số sFlt-1/PlGF ở thai phụ 24 - 28 tuần tại TP HCM”

Tiền sản giật là một tai biến sản khoa có thể gây tử vong cho mẹ và con. Biểu hiện của tiền sản giật là tăng huyết áp kèm nước tiểu có protein (đạm niệu), có thể kèm theo phù hoặc không. Việc chẩn đoán sớm tiền sản giật giúp cho việc can thiệp và điều trị thích hợp nhằm đem lại kết quả tốt cho thai kỳ.

Hiện nay, trên thế giới đã có một số xét nghiệm giúp tiên đoán được bệnh trước khi bệnh khởi phát khoảng 5 tuần. Chính vì vậy, Khoa Phụ Sản tiến hành nghiên cứu “Giá trị tiên đoán tiền sản giật của sFlt-1 và PlGF, tỷ số sFlt-1/PlGF ở thai phụ 24-28 tuần tại TP HCM”.

Với mục đích như trên, chúng tôi mời chị tham gia vào nghiên cứu này nhằm đưa ra chương trình tầm soát tiền sản giật ở nhóm thai phụ có nguy cơ cao. Nếu việc phát hiện sớm tiền sản giật có thể thực hiện được, những tư vấn và can thiệp điều trị thích hợp có thể được nghiên cứu áp dụng nhằm mang lại kết quả tốt trong thai kỳ.

BẢNG CAM KẾT ĐỒNG THUẬN THAM GIA VÀO NGHIÊN CỨU

“Giá trị tiên đoán tiền sản giật của sFlt-1 và PlGF, tỷ số sFlt-1/PlGF ở thai phụ 24 - 28 tuần tại TP HCM”

Tôi tên:.....

Địa chỉ liên lạc:.....

Điện thoại nhà:....., Điện thoại di động:.....

Email:.....

Tôi xác nhận rằng: - Tôi đã đọc các thông tin đưa ra cho nghiên cứu “Giá trị tiên đoán tiền sản giật của sFlt-1 và PlGF, tỷ số sFlt-1/PlGF ở thai phụ 24 - 28 tuần tại TP HCM” và tôi đã được nhóm nghiên cứu giải thích về nghiên cứu này và các thủ tục đăng ký đồng thuận tham gia vào nghiên cứu này.

- Tôi đã có cơ hội được hỏi về nghiên cứu này và tôi hài lòng với các câu trả lời và giải thích đưa ra.
- Tôi đã có thời gian và cơ hội để cân nhắc tham gia vào nghiên cứu.
- Tôi được quyền được tiếp cận với các dữ liệu mà những người có trách nhiệm mô tả trong tờ thông tin.

- Tôi được quyền rút khỏi nghiên cứu bất cứ thời điểm nào vì bất kỳ lý do gì. Tôi đồng ý để các Bác sĩ điều trị được thông báo về việc tôi tham gia trong nghiên cứu này. Tôi đồng ý tham gia nghiên cứu này.

Ký tên của người tham gia nghiên cứu Họ và tên	Ngày...../...../201..
Ký tên của người hướng dẫn Họ và tên	Ngày...../...../201..

Địa chỉ liên hệ khi cần thiết

Nếu chị muốn biết thêm thông tin hoặc có câu hỏi gì liên quan đến nghiên cứu, chị có thể hỏi tôi bây giờ hoặc liên hệ với tôi qua số 0913931988.

PHỤ LỤC 4: PHIẾU THU THẬP THÔNG TIN NGHIÊN CỨU

Số hồ sơ khám thai: Ngày: / /
Mã nghiên cứu: [] [] []

NGHIÊN CỨU sFit-1, PIGF Ở THAI PHỤ 24 - 28 tuần TẠI KHOA PHỤ SẢN- ĐHYD TP HCM

DỮ LIỆU THAI PHỤ

Họ và tên của thai phụ (viết tắt tên):.....

Địa chỉ: (phường/xã- Quận /Huyện- Tỉnh/Thành)
.....

S1- Năm sinh : ____ _ _ _ _

TIÊU CHUẨN NHẬN

Nếu thai phụ 24-28 tuần, đang mang 1 thai, HIỆN TẠI không bị TIỀN SẢN GIẬT, có một trong các tiêu chuẩn sau, thai phụ có thể được nhận vào mẫu nghiên cứu.

- Con so
- Con rạ, khoảng cách so với lần sinh trước \geq 10 năm.
- Con rạ, tiền căn bị TSG trước đây.
- Phụ nữ > 35 tuổi
- Tiền căn bị đái tháo đường trước mang thai

- THA trước mang thai hoặc trước tuần thứ 20 thai kỳ
- Béo phì (Chỉ số khối cơ thể \geq 23)
- Trước đây bị bệnh Lupus ban đỏ
- Tiền sử gia đình TSG (mẹ, chị, em gái)

Chỉ nhận tham gia vào nghiên cứu nếu có bất kỳ một ô trong bảng được chọn

TIÊU CHUẨN LOẠI

Để nhận vào nghiên cứu, thai phụ phải không có các yếu tố sau:

- Đa thai
- Đang bị tiền sản giật
- Không đồng ý tham gia nghiên cứu
- Bệnh tâm thần, không hợp tác
- Dự định sinh ở tỉnh thành ngoài TP HCM

Nếu bất kỳ một ô trên được đánh chéo, **KHÔNG NHẬN THAI PHỤ VÀO NGHIÊN CỨU**

BỘ CÂU HỎI 1

Họ và tên của thai phụ (viết tắt tên):.....(Nghiên cứu viên phỏng vấn trực tiếp, đánh chéo vào ô thích hợp cho các câu A1-A18)

	CÂU HỎI	TRẢ LỜI	Ghi chú
A1	Chị thuộc dân tộc nào?	<input type="checkbox"/> 1.Kinh <input type="checkbox"/> 2.Hoa <input type="checkbox"/> 3.Chăm <input type="checkbox"/> 4.Khơ me <input type="checkbox"/> 5.Khác (ghi rõ:.....)	
A2	Chị thuộc tôn giáo nào?	<input type="checkbox"/> 1.Phật <input type="checkbox"/> 2.Thiên Chúa <input type="checkbox"/> 3.Khác.(Ghi rõ:.....) <input type="checkbox"/> 4.Không tôn giáo	
A3	Trình độ học vấn cao nhất mà chị đạt được ?	<input type="checkbox"/> 1.Cấp 1 <input type="checkbox"/> 2.Cấp 2 <input type="checkbox"/> 3.Cấp 3 <input type="checkbox"/> 4.Cao đẳng/Trung cấp/Kỹ thuật viên <input type="checkbox"/> 5.Đại học <input type="checkbox"/> 6.Trên đại học	
A4	Nghề nghiệp của Chị?	<input type="checkbox"/> 1.Nội trợ <input type="checkbox"/> 2.Nhân viên văn phòng <input type="checkbox"/> 3.Nhân viên bán hàng/ cung cấp dịch vụ <input type="checkbox"/> 4.Nông nghiệp,chăn nuôi, làm vườn <input type="checkbox"/> 5.Kỹ thuật viên/điều khiển máy móc <input type="checkbox"/> 6.Chuyên viên/ chuyên gia/kỹ thuật gia <input type="checkbox"/> 7.Người quản lý <input type="checkbox"/> 8.Khác.(Ghi rõ:... ..)	
A5	Trong gia đình của chị, có ai bị đái tháo đường không? (cha ruột, mẹ ruột, anh chị em ruột, ông bà nội ngoại)	<input type="checkbox"/> 0.Không <input type="checkbox"/> 1.Có	Là ai?

A6	Trong gia đình của chị, có ai bị tăng huyết áp hay không? (cha, mẹ ruột, anh chị em ruột, ông bà nội ngoại)	<input type="checkbox"/> 0.Không <input type="checkbox"/> 1.Có	Là ai?
A7	Trước khi mang thai lần này, Chị có từng sinh con lần nào không?	<input type="checkbox"/> 0.Không <input type="checkbox"/> 1.Có	Đến A8 Đến A10
A8	Ngày sinh của đứa con gần nhất?	___ / ___ / ___	
A9	Trong những lần mang thai trước, chị có nghe Bác sĩ nói Chị Bị TIỀN SẢN GIẬT hay không?	<input type="checkbox"/> 0.Không <input type="checkbox"/> 1.Có	(phối hợp với giấy xuất viện, sổ khám bệnh, hồ sơ khám thai)
A10	Trong thời gian KHÔNG mang thai, Chị có bị đái tháo đường không?	<input type="checkbox"/> 0.Không <input type="checkbox"/> 1.Có	
A11	Trong thời gian KHÔNG mang thai, chị có bị tăng huyết áp không?	<input type="checkbox"/> 0.Không <input type="checkbox"/> 1.Có	
A12	Chị có bị tăng huyết áp từ lúc bắt đầu mang thai lần này cho đến nay hay không?	<input type="checkbox"/> 0.Không <input type="checkbox"/> 1.Có	Đến A14 Đến A13
A13	Chị bị tăng huyết áp từ lúc nào?	<input type="checkbox"/> 1.tăng huyết áp trước 20 tuần <input type="checkbox"/> 2.tăng huyết áp từ 20 tuần về sau	
A14	Trước đây, có Bác sĩ nào chẩn đoán Chị bị Lupus ban đỏ không?	<input type="checkbox"/> 0.Không <input type="checkbox"/> 1.Có	

A15	Trong gia đình của chị, có ai bị tiền sản giật lúc mang thai hay không? (mẹ, chị, em gái)	<input type="checkbox"/> 0.Không <input type="checkbox"/> 1.Có	
A16	Hiện tại, chị đang có đang mang SONG THAI hay không?	<input type="checkbox"/> 0.Không <input type="checkbox"/> 1.Có	
A17	Chiều cao của chị?	<input type="checkbox"/> 1, __ __ mét	
A18	Cân nặng TRƯỚC khi mang thai?	__ __ Kg	

Xin cảm ơn chị.

Nghiên cứu viên điền các thông tin sau bằng cách đối chiếu với hồ sơ khám thai

B1	PARA	[] [] [] []	
B2	Ngày dự sinh (theo KC hoặc SA I)	__ __ / __ __ / __ __	
B3	Tuổi thai hiện tại (lúc lấy máu xét nghiệm)	__ __ tuần(KC/SA I)	
B4	Protein nước tiểu trong tổng phân tích NT 3 tháng đầu (Xem bộ xét nghiệm lúc 11-13 tuần)	__ __ __ mg/dL	
B5	Creatinine máu trong bộ xét nghiệm 3 tháng đầu (Xem bộ xét nghiệm lúc 9-13 tuần)	__ __ μ mol/L	
B6	Đường huyết lúc đói (9-13 tuần)	__ __ __ mg/dL	
B7	HIỆN TẠI Huyết áp là:	__ __ __ / __ __ __ mmHg	
B8	DIPSTICK hiện tại (thực hiện nếu thai phụ đang bị tăng huyết áp)	<input type="checkbox"/> 0. Âm tính <input type="checkbox"/> 1.+ <input type="checkbox"/> 2.++ <input type="checkbox"/> 3.+++ <input type="checkbox"/> Không thực hiện	

Mã nghiên cứu: [] [] []

BỘ CÂU HỎI 2

THÔNG TIN TỪ LÚC LẤY MÁU LƯU TRỮ CHO ĐẾN LÚC SINH.

Thu thập qua:

- Thăm khám sản phụ tại phòng hậu sản, kết hợp hồ sơ bệnh án, sổ khám thai sau khi sản phụ sinh xong hoặc

- Phỏng vấn qua điện thoại nếu thai phụ sinh ở các Bệnh viện ngoài Thành phố Hồ Chí Minh, không thể tiếp cận hồ sơ bệnh án. Hướng dẫn thai phụ đọc chẩn đoán lúc ra viện, hồ sơ khám thai. Khi phỏng vấn qua điện thoại:

- Thai phụ trả lời lúc sinh có “Huyết áp bình thường”, ghi nhận vào phiếu thu thập số liệu.
- Thai phụ trả lời lúc sinh bị :”Tăng huyết áp”, hay “Tiền sản giật”... , đề nghị thai phụ gửi thông tin giấy xuất viện, toa thuốc, giấy chứng sinh để liên lạc xem hồ sơ bệnh án. Nếu không thể xem được hồ sơ bệnh án, không thu nhận thai phụ vào nghiên cứu.

Ngày thu nhận thông tin: ngày ___ ___; tháng ___ ___; năm ___ ___

Họ và tên của thai phụ (viết tắt tên):.....

C1	Trong quá trình khám thai cho đến lúc sinh, Chị có phát hiện tăng huyết áp không?	<input type="checkbox"/> 0. Không <input type="checkbox"/> 1.Có	
C2	HA tâm thu của Chị cao nhất là bao nhiêu?	___ ___ mmHg	
C3	HA tâm trương của Chị cao nhất là bao nhiêu?	___ ___ mmHg	
C4	Tuổi thai khi Chị được phát hiện cao huyết áp?	<input type="checkbox"/> Không cao huyết áp <input type="checkbox"/> Lúc thai ___ tuần	
C5	Protein nước tiểu (Dipstick) lúc nhập viện (nếu có)?	<input type="checkbox"/> 0. Âm tính <input type="checkbox"/> 1.+ <input type="checkbox"/> 2.++ <input type="checkbox"/> 3.+++	

		<input type="checkbox"/> Không thực hiện	
C6	Protein nước tiểu (Tổng phân tích NT)?	<input type="checkbox"/> ___ ___ mg% <input type="checkbox"/> Không thực hiện	
C7	Tuổi thai lúc phát hiện protein niệu?	<input type="checkbox"/> Không bị protein niệu <input type="checkbox"/> Lúc thai ___ tuần	
C8	Protein niệu/24h cao nhất?	<input type="checkbox"/> __, __ gram/24h <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	
C9	Tình trạng thiếu niệu lúc sinh (lượng nước tiểu \leq 500ml/24 giờ)	<input type="checkbox"/> 0. Không <input type="checkbox"/> 1. Có	
C10	Nồng độ Creatinine máu lúc nhập viện?	<input type="checkbox"/> ___ mg/dL <input type="checkbox"/> Không thực hiện	
C11	SGOT (AST) lúc nhập viện?	<input type="checkbox"/> ___ <input type="checkbox"/> Không thực hiện	
C12	SGPT (ALT) lúc nhập viện?	<input type="checkbox"/> ___ <input type="checkbox"/> Không thực hiện	
C13	Tiểu cầu lúc nhập viện	<input type="checkbox"/> ___ (X $10^9/l$) <input type="checkbox"/> Không thực hiện	
C14	Triệu chứng cơ năng lúc nhập viện (Lúc nhập viện, chị có những dấu hiệu sau không?) [đánh dấu chéo vào ô cho tất cả các yếu tố mà bệnh nhân trả lời "có"]	<input type="checkbox"/> 1- Nhức đầu <input type="checkbox"/> 2- Chóng mặt <input type="checkbox"/> 3- Mờ mắt <input type="checkbox"/> 4- Đau thượng vị <input type="checkbox"/> 5- Khó thở	
C15	Chẩn đoán lúc xuất viện?	<input type="checkbox"/> 1- HA bình thường <input type="checkbox"/> 2- TSG <input type="checkbox"/> 3- THA thai kỳ <input type="checkbox"/> 4- Sản giật <input type="checkbox"/> 5- TSG ghép trên tăng HA mãn	
C16	Cân nặng trẻ lúc sinh	___ ___ gram	
C17	Tuổi thai lúc sinh	___, ___ tuần	

BỘ CÂU HỎI 3

KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM sFlt-1 và PlGF (24-28 tuần)

(Xét nghiệm trên mẫu huyết thanh được lưu trữ của những thai phụ được chọn)

Ngày thực hiện phân tích mẫu huyết thanh: __ __/ __ __/ __ __

Họ và tên của thai phụ (viết tắt tên):.....

D1	sFlt-1	(pg/ml)
D2	PlGF	(pg/ml)

PHỤ LỤC 5: DANH SÁCH THAI PHỤ THAM GIA NGHIÊN CỨU (CẤU PHẦN BỆNH CHỨNG)

Số TT	HỌ VÀ TÊN	Năm sinh	KẾT CỤC	sFlt-1	PIGF	sFlt-1 /PIGF
1	NGUYEN THI H	1983	HA bt	3840	685.3	5.6033854
2	TRAN THI Y	1988	HA bt	636.4	492.4	1.2924452
3	HOANG THI THU NG	1984	HA bt	785.6	536.5	1.4643056
4	NGUYEN THI DIEP L	1979	HA bt	1140	1071	1.0644258
5	HOANG THUY D	1985	HA bt	1134	307.1	3.6926084
6	TRAN THI KIM CH	1983	HA bt	1560	242.8	6.4250412
7	NGUYEN THI H	1983	HA bt	918.4	675.2	1.3601896
8	TAN NGOC L	1980	HA bt	1428	270.4	5.281065
9	LE THI KIM N	1985	HA bt	2212	551.8	4.0086989
10	TRUONG THI BICH T	1989	HA bt	1150	427.1	2.6925778
11	DAO THI XUAN H	1975	HA bt	534	321.5	1.6609643
12	BUI THI THU H	1981	HA bt	1903	1263	1.50673
13	TRAN LU BAO CH	1987	HA bt	343.1	341	1.0061584
14	TU THU VAN	1987	HA bt	1620	380.4	4.2586751
15	CAO THI L	1989	HA bt	1075	257.2	4.1796269
16	DINH THI NGH	1990	HA bt	2112	687.1	3.0737884
17	TRAN THANH D	1974	HA bt	527	346.8	1.5196079
18	DOAN MONG H	1983	HA bt	2064	599.6	3.4422948
19	NGUYEN THI THUY V	1984	HA bt	3509	2132	1.6458725
20	NGUYEN NGOC DIEM TH	1986	HA bt	971.6	895.5	1.0849805
21	NGUYEN THI THANH L	1988	HA bt	3961	1249.3	3.1705756
22	NGUYEN THI DIEM PH	1984	HA bt	1297	1345	0.9643123
23	NGYEN HOANG NHU TH	1987	HA bt	1915	242.7	7.8903995
24	LE THI VAN A	1980	HA bt	1574	597.2	2.635633
25	VU THI H	1980	HA bt	204.4	285.1	0.7169414
26	HUYNH DOAN TR	1988	HA bt	393.9	118.9	3.3128679
27	TRINH XUAN THU L	1983	HA bt	1573	570.5	2.7572305
28	TRAN THI BICH	1984	HA bt	1221	894.6	1.3648558

Số TT	HỌ VÀ TÊN	Năm sinh	KẾT CỤC	sFlt-1	PIGF	sFlt-1 /PIGF
29	TRAN THI HUONG M	1983	HA bt	1607	1074	1.4962757
30	LE THI BICH T	1985	HA bt	1318	389.6	3.382957
31	TRAN THI NGOC H	1986	HA bt	1892	672	2.8154762
32	TRAN THI KIM C	1981	HA bt	3271	732.3	4.4667487
33	HO THI TUYET	1988	HA bt	1606	823	1.9513973
34	TRAN THI TUYET NH	1980	HA bt	1332	1030	1.2932038
35	DANG YEN QU	1983	HA bt	2963	369.2	8.0254602
36	VO THI NG	1975	HA bt	1447	1109	1.3047791
37	LE THI H	1989	HA bt	895.7	490.2	1.8272134
38	NGUYEN THI KIM A	1987	HA bt	911	532.7	1.7101558
39	NGUYEN THI HANG M	1986	HA bt	387.3	359.7	1.0767306
40	LE THI THANH TH	1971	HA bt	2274	1312	1.7332317
41	LAM THI NH	1987	HA bt	752.1	522.8	1.4385998
42	NGUYEN VU NGOC B	1972	HA bt	1299	532.6	2.4389787
43	HO THI HOANG V	1984	HA bt	1349	645	2.0914729
44	VO THI CUC	1985	HA bt	2278	1026	2.220273
45	NG THI THUY H	1984	HA bt	2250	516.2	4.3587756
46	DAO TH H	1986	HA bt	404.5	352.7	1.146867
47	VU THOAI V	1985	HA bt	932.7	522.6	1.7847302
48	VO YEN NG	1981	HA bt	560.3	711.4	0.7876019
49	NGO THI H	1990	HA bt	623.5	461.9	1.3498592
50	PHAM THI BE N	1987	HA bt	336.4	333.3	1.0093009
51	HA MAI LAN	1975	HA bt	2413	812.1	2.9713089
52	TRAN HOANG HAO D	1972	HA bt	1352	1126	1.2007105
53	THAI MY H	1983	HA bt	554.8	913.8	0.6071351
54	HUYNH THI NGOC TH	1978	HA bt	1354	766	1.767624
55	PHAM THI LE X	1978	HA bt	440.4	121.5	3.6246912
56	DO THUY PH	1985	HA bt	2429	583.9	4.1599588
57	NGUYEN THI MONG T	1983	HA bt	1310	428.8	3.0550373
58	NGUYEN THI HONG H	1980	HA bt	1325	552.4	2.3986242
59	LE TRINH NGOC TUYET H	1981	HA bt	1237	236.3	5.2348709

Số TT	HỌ VÀ TÊN	Năm sinh	KẾT CỤC	sFlt-1	PIGF	sFlt-1 /PIGF
60	PHAM THI KIM NG	1987	HA bt	2172	490.9	4.4245262
61	NGUYEN THI TH	1986	HA bt	572.5	436.8	1.3106685
62	NGUYEN THI L	1976	HA bt	1154	1253	0.9209896
63	VO THI THANH TH	1981	HA bt	521	426.3	1.222144
64	PHAM PHAN CAM T	1987	HA bt	1140	300.7	3.7911539
65	HO THI NHU S	1978	HA bt	886.5	479.4	1.8491865
66	TRAN THI NGOC QU	1984	HA bt	1387	534.6	2.5944631
67	NGUYEN THI KIM L	1981	HA bt	3389	1810	1.8723757
68	NGUYEN THI KIM NG	1984	Tiền sản giật	1332	518.6	2.5684536
69	PHAM THI THUY D	1982	Tiền sản giật	4045	770.8	5.2477946
70	DON THI PHUONG TH	1988	Tiền sản giật	1873	319.5	5.8622847
71	BUI THI THU C	1987	Tiền sản giật	2418	441.3	5.4792657
72	BUI HONG H	1980	Tiền sản giật	789.6	425.9	1.8539563
73	TRUONG THI MY L	1972	Tiền sản giật	860.2	111.9	7.6872206
74	VO THANH T	1990	Tiền sản giật	1554	123.4	12.593193
75	VU THI T	1984	Tiền sản giật	1911	308.1	6.2025318
76	NGUYEN THI MINH H	1985	Tiền sản giật	537.5	208.6	2.5767019
77	LE THUC TR	1988	Tiền sản giật	3453	382.3	9.0321741
78	PHAM VAN TH	1984	Tiền sản giật	3215	314.9	10.20959
79	LE THI NGOC D	1990	Tiền sản giật	1780	248.2	7.1716356
80	VO THI MAI H	1969	Tiền sản giật	2446	658.3	3.7156312
81	NGO THI TO NG	1982	Tiền sản giật	1468.9	372.6	3.9422975
82	DINH THI TO L	1977	Tiền sản giật	2202	323.4	6.8089056
83	NGUYEN SONG TH QU	1974	Tiền sản giật	1000	268.1	3.7299516
84	NGUYEN THU H	1977	Tiền sản giật	1038	512.3	2.0261567
85	NGUYEN THI LE H	1980	Tiền sản giật	2475	461.6	5.3617849
86	LE THI MY NH	1982	Tiền sản giật	931.6	383.1	2.431741
87	TRAN KIEU TH	1979	Tiền sản giật	3109	302.5	10.277686
88	NGUYEN NGOC ANH TH	1983	Tiền sản giật	590.4	189.4	3.1172123
89	NGUYEN THI MY PH	1988	Tiền sản giật	1707	686.1	2.4879756
90	DINH THI LAN A	1985	Tiền sản giật	922.7	296.7	3.1098752

Số TT	HỌ VÀ TÊN	Năm sinh	KẾT CỤC	sFlt-1	PIGF	sFlt-1 /PIGF
91	LE THI TR	1972	Tiền sản giật	1272	604.8	2.1031747
92	VO THI THU TR	1987	Tiền sản giật	2425	247.2	9.8098707
93	NGUYEN HOAI TH	1974	Tiền sản giật	732.5	411.5	1.7800729
94	TRAN THI BICH T	1978	Tiền sản giật	2463	518.6	4.7493253
95	NGUYEN LE THUY D	1986	Tiền sản giật	1364	142.4	9.5786514
96	DOAN THI PHUONG L	1983	Tiền sản giật	989.1	335.3	2.9498956
97	MAI THI H	1985	Tiền sản giật	1074	364.1	2.949739