

NGHIÊN CỨU TẾ BÀO ÂM ĐẠO NỘI TIẾT, LƯỢNG PROGESTERON VÀ β HCG Ở THAI PHỤ ĐẠO SẦY 3 THÁNG ĐẦU CỦA THAI KỲ

LÊ QUANG VINH - Bệnh viện Phụ sản Trung ương

TÓM TẮT

Mục tiêu: (1) Nghiên cứu các đặc điểm tế bào âm đạo nội tiết, nồng độ progesteron và β HCG của những thai phụ dọa sảy thai trong 3 tháng đầu; (2) Đối chiếu kết quả tế bào âm đạo nội tiết với nồng độ progesteron và β HCG ở những thai phụ này. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang đã thực hiện trên 100 thai phụ có dấu hiệu dọa sảy thai trong 3 tháng đầu đến khám và điều trị tại bệnh viện Phụ Sản trung ương từ tháng 1-2010 đến tháng 6-2010. Tất cả các thai phụ đều được định lượng progesteron, β HCG huyết thanh và xét nghiệm tế bào âm đạo nội tiết 2 lần cách nhau 3 ngày. Số liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm Epi-Info 6.04. **Kết quả:** Có 70.0% trường hợp có nồng độ β HCG bất thường và 30.0% có nồng độ bình thường, 70.0% có nồng độ progesteron thấp và 30.0% ở giới hạn bình thường. Số thai phụ có chỉ số IA từ 0-10% chiếm tỷ lệ cao nhất (58%) và tương tự

như vậy là tỷ lệ IP (62%). Số thai phụ có chỉ số IA, IP bất thường chiếm tỷ lệ thấp ở lần xét nghiệm tế bào lần đầu khi vào viện (42,0% và 38,0%). Chỉ số IA, IP trong giới hạn bình thường bị giảm (38,0% và 39,0%), trong khi chỉ số IA,IP bất thường đều tăng (62.0% và 61,0%) ở lần xét nghiệm thứ hai sau 3 ngày. Trên phiếu đồ có 30% các trường hợp có tế bào đáy, 35% trường hợp có tế bào hình thoi và chỉ có 14% các trường hợp tế bào rụng thành các đám nhỏ. Tỷ lệ chỉ số IA và IP trong giới hạn bình thường giảm ở những thai phụ có nồng độ HCG giảm so với các trường hợp HCG không thay đổi (giảm từ 62,0% xuống 38,0% và từ 63,0% xuống 37,0%). Những thai phụ có nồng độ progesteron máu giảm thì chỉ số IA, IP trong giới hạn bình thường cũng giảm (từ 65,0% xuống 35,0% và từ 61,0% xuống 39,0%). Các kết quả nghiên cứu đã được so sánh và bàn luận.

Từ khoá: Tế bào âm đạo nội tiết, IA, IP.

SUMMARY

Objectives (1) To investigate characteristics of hormonal vaginal cytology, progesteron and β HCG concentration in the patients with threatened miscarriage in the first trimester; (2) To compare hormonal vaginal cytology results with concentration of progesterone and β HCG in the same patient group.

Subject and methods: Descriptive cross-sectional study was conducted on 100 pregnant women with symptoms of threatened miscarriage in the first trimester, who had received check-up and treatment at the National OBGYN Hospital for the period from January 2010 to June 2010. All of the pregnant women were undergone two quantitative tests in three-day interval of serum progesteron, β HCG and hormonal vaginal cytology. Data was analyzed by Epi-Info 6.04. **Results:** There were 70% of the cases with abnormal β HCG concentration; and 70% with low progesterone concentration. Women with IA from 0-10% were majority with 58%; similarly, IP (62%). In the first check-up, number of women with abnormal IA, IP were low (respectively 42.0% and 38.0%). In the second test after three days, number of women with normal IA, IP was decreased (respectively 38.0% and 39.0%), while number with abnormal IA, IP was increased (62.0% and 61.0%). Cytology results shown that 30% of the cases were having basal cells, 35% having rhombus cells and only 14% having groups of detached cells. Percentage of women with normal IA and IP was lower in the women with decreased HCG, compared to the women with unchanged HCG (respectively from 62.0% to 38.0% and from 63.0% to 37.0%). In the women with decreased serum progesterone, percentage of women having normal IA, IP was also decreased (from 65.0% to 35.0% and from 61.0% to 39.0%). The results were compared and discussed.

Keywords: Hormonal vaginal cytology, IA, IP.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Dọa sảy thai là hiện tượng ra máu âm đạo trước tuần lễ 20 của thai kỳ. Theo Charles Berkmann, tất cả những chảy máu của tử cung trong nửa đầu thai kỳ, không có nguyên nhân thực thể thì đều gọi là dọa sảy thai [1]. Tỷ lệ sảy thai có khả năng tăng gấp 2,6 lần ở những thai phụ có dọa sảy [2] và 17% trong số các trường hợp dọa sảy được dự đoán là sẽ có biến chứng trong giai đoạn muộn hơn của thai kỳ [3]. Tỷ lệ dọa sảy thai chiếm khoảng 20-40% các thai kỳ ở Việt Nam [4]. Theo Schneider, tỷ lệ dọa sảy thai ở Mỹ là 13%. Theo Kennon R.W tỷ lệ dọa sảy thai ở Anh là 15,53%. Chẩn đoán dọa sảy thai trên lâm sàng thường không gặp nhiều khó khăn, tuy nhiên để đánh giá tình trạng thai cũng như để chẩn đoán được các nguyên nhân gây dọa sảy thai phải dựa vào các xét nghiệm thăm dò. Năm 1847, Pouchet là người đầu tiên thực hiện xét nghiệm tế bào âm đạo nội tiết để đánh giá tình trạng nội tiết của thai phụ. Năm 1958, Ian Donald dùng siêu âm chẩn đoán phát hiện được thai trong bụng mẹ, từ đó kỹ thuật siêu âm chẩn đoán

đã giúp rất nhiều trong ngành Sản khoa trong đó có dọa sảy thai và sảy thai. Trong những năm gần đây, những trung tâm sản khoa lớn hầu như không còn dựa vào xét nghiệm tế bào nội tiết âm đạo mà chỉ dựa vào siêu âm, progesteron và β HCG để đánh giá tình trạng thai nghén. Song không phải trung tâm sản khoa nào cũng có xét nghiệm β HCG hoặc progesteron vì vậy xét nghiệm tế bào nội tiết âm đạo vẫn còn rất nhiều giá trị. Xuất phát từ những lý do trên, chúng tôi nghiên cứu đề tài này với 2 mục tiêu:

1. Nghiên cứu các đặc điểm tế bào âm đạo nội tiết, progesteron và β HCG của những thai phụ dọa sảy trong 3 tháng đầu tại BVPSTW.

2. Đối chiếu kết quả tế bào âm đạo nội tiết với nồng độ progesteron và β HCG ở những thai phụ này.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Bao gồm 100 trường hợp có thai trong 3 tháng đầu đã được khám, chẩn đoán, xét nghiệm và điều trị tại bệnh viện Phụ Sản Trung ương vì dọa sảy.

- Thời gian nghiên cứu: 1- 2010 đến 6-2010. Địa điểm nghiên cứu: BV Phụ Sản Trung ương.

1.1. Tiêu chuẩn chọn lựa

Thai phụ có thai đến khám, điều trị tại Bệnh viện PSTU có tiêu chuẩn sau:

- Có chu kỳ kinh nguyệt đều 28-30 ngày và nhớ rõ ngày đầu của kinh cuối cùng.

- Có thai còn sống trong buồng tử cung, tuổi thai từ 13 tuần trở xuống.

- Không loại trừ những trường hợp có tiền sử sảy thai hoặc tiền sử thai chết lưu, các trường hợp có thai do các biện pháp hỗ trợ sinh sản dọa sảy.

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Trường hợp đang sảy: Ra máu âm đạo nhiều, đỏ tươi. Đau bụng ngày càng tăng, co thắt từng cơn. Cổ tử cung mở, rau và thai nằm trong âm đạo hoặc ống cổ tử cung.

- Các trường hợp có thai ra máu vì các nguyên nhân khác: Thai chết lưu, chửa trứng, chửa ngoài tử cung, bất thường thân tử cung, cổ tử cung (polip cổ tử cung, ung thư cổ tử cung...).

- Dọa sảy do nguyên nhân cơ học.

- Đã sử dụng liệu pháp nội tiết trước khi đến khám và điều trị.

- Những trường hợp thai phụ từ chối và không hợp tác nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Thực hiện theo phương pháp mô tả cắt ngang.

2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Áp dụng theo công thức tính cỡ mẫu cho việc ước tính một tỷ lệ trong một quần thể:

$$N = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{p(1-p)}{\Delta^2}$$

Trong đó:

- N: Cỡ mẫu của nhóm nghiên cứu

- p: Tỷ lệ dọa sảy thai của một nghiên cứu trước đây. (Theo Nguyễn Thìn – Thanh Kỳ, tỷ lệ dọa sảy khoảng 10% [4]). α : Mức ý nghĩa thống kê (0,1). Δ :

Khoảng sai lệch mong muốn giữa tỷ lệ thu được từ mẫu (p) và tỷ lệ của quần thể (P), chọn $\Delta = 0,05$.

- Z : Hệ số tin cậy, chúng tôi chọn : Z= 95% với $\alpha = 0,1$ $Z^2_{1-\alpha/2} = (1,645)^2$

Thay vào công thức ta có :

$$N = \frac{1,645^2 \times 0,1 \times (1-0,1)}{0,05^2} = 97,4$$

Chúng tôi lấy tròn là 100 thai phụ vào nghiên cứu.

2.3. Cách chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ.

2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Định lượng β hCG (mIU/mL), progesteron (ng/mL) trên máy hệ thống sinh hoá miễn dịch Architect – CI 8200, USA. Giá trị của nồng độ β HCG và progesteron tương ứng với tuổi thai tính theo tuần trong huyết thanh thai phụ dựa vào giá trị chuẩn của hãng Abbott Laboratories.

- Xét nghiệm tế bào âm đạo nội tiết

+ Bệnh nhân không được giao hợp, thụt rửa hoặc đặt thuốc AD trong vòng 24 giờ trước khi lấy bệnh phẩm.

+ Lấy tế bào âm đạo ở túi cùng bằng que gạt Ayre.

+ Cố định phiến đồ bằng cồn: ether tỷ lệ 1:1.

+ Nhuộm phiến đồ tế bào âm đạo bằng phương pháp của Isaac Wurch.

- Nhận định kết quả trên kính hiển vi quang học.

+ Tế bào đáy: Hình tròn, bầu dục, bào tương ít, màu xanh đậm, đứng riêng rẽ. Nhân màu xanh đậm, hình tròn hay bầu dục.

+ Tế bào trung gian: Bào tương khá rõ bờ, màu xanh nhạt, bờ gấp màu xanh sẫm. Nhân màu xanh đậm, hình tròn hay bầu dục hoặc hình túi, chi tiết nhân rõ.

+ Tế bào bề mặt: Dẹt, kích thước lớn, bào tương xanh sáng, bờ ít gấp, nhân tròn nhỏ như một chấm, không phân biệt được khối nhiễm sắc thể của nhân.

- *Đánh giá phiến đồ*

+ Chỉ số IA: Là số các tế bào có bào tương ưa toan, bất màu hồng đồng đều, chỉ số ái toan được xác định bằng cách tính tỷ lệ% của các tế bào ưa toan trên 300 tế bào âm đạo.

+ Chỉ số IP: Là chỉ số tế bào nhân đồng được tính bằng tỷ lệ% của những tế bào có nhân đồng trên 300 tế bào âm đạo.

+ Cách rụng: Thành đám/Riêng rẽ

+ Tình trạng gấp bờ: Bờ bào tương tế bào gấp vào trong, tế bào không rõ hình đa diện hay tròn. Khi tế bào có hình đa diện hay hình tròn, bào tương trải rộng, đường viền đều đặn là các tế bào không gấp bờ.

+ Phiến đồ tế bào âm đạo nội tiết có kết quả tốt khi: không có tế bào bề mặt chỉ có tế bào trung gian, tế bào rụng thành đám, tế bào hình thoi bờ gấp, IA<10% và IP < 20%.

2.6. Đối chiếu kết quả tế bào âm đạo nội tiết với progesteron và β HCG.

2.7. Xử lý số liệu: Các số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học EPI- INFO 6.04. Các thuật toán sử dụng: Phương pháp thống kê tỷ lệ phần trăm. Kiểm định bằng Test khi bình phương để xác định sự khác nhau có ý nghĩa hay không khi so sánh

hai tỷ lệ. Để so sánh giữa các nhóm phân tầng khác nhau chúng tôi sử dụng tỷ suất chênh OR và khoảng tin cậy 95% cũng như giá trị P tương ứng để xác định ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Phân bố bệnh nhân dọa sảy theo định lượng HCG

Trong 100 thai phụ dọa sảy có 70,0% định lượng HCG bất thường, số có lượng HCG bình thường chiếm 30%. Sự khác biệt này có ý nghĩa với $p=0,001$.

2. Phân bố bệnh nhân dọa sảy theo định lượng progesteron

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo định lượng progesteron

Kết quả progesteron	Số lượng	Tỷ lệ (%)	P
Bình thường	30	30,0	0,001
Giảm	70	70,0	
Tổng	100	100,0	

Nhận xét: Phân bố thai phụ dọa sảy theo kết quả định lượng progesteron cho thấy số thai phụ có kết quả định lượng progesteron bình thường chỉ chiếm tới 30,0%, số có nồng độ progesteron giảm chiếm 70%. Sự khác biệt giữa hai nhóm này có ý nghĩa với $p=0,001$.

3. Phân bố bệnh nhân dọa sảy theo chỉ số IA, IP khi vào viện

Bảng 2. Phân bố bệnh nhân dọa sảy theo chỉ số IA, IP khi vào viện

Chỉ số	IA		Chỉ số	IP	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)		Số lượng	Tỷ lệ (%)
0 - 10%*	58	58,0	0- 20%**	62	62,0
11-20%	27	27,0	21-30%	26	26,0
> 20%	15	15,0	31-50%	12	12,0
	100	100,0		100	100,0

* Chỉ số tế bào ái toan (IA) bình thường ở tuổi thai quý I (0%-10%). ** Chỉ số tế bào nhân đồng bình thường ở tuổi thai quý I (0% – 20%).

Nhận xét: Số thai phụ có chỉ số IA từ 0-10% chiếm tỷ lệ cao nhất (58%) và tương tự như vậy là tỷ lệ IP (62%). Số thai phụ có chỉ số IA, IP bất thường chiếm tỷ lệ thấp ở lần xét nghiệm tế bào lần đầu khi vào viện (theo thứ tự 42,0% và 38,0%).

Bảng 3. Phân bố bệnh nhân dọa sảy theo chỉ số IA, IP sau 3 ngày

Chỉ số	IA		Chỉ số	IP	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)		Số lượng	Tỷ lệ (%)
0 - 10%	38	38,0	0- 20%	39	39,0
11- 20%	36	36,0	21-30%	40	40,0
> 20%	26	26,0	31-50%	21	21,0
	100	100,0		100	100,0

Nhận xét: Xét nghiệm lại tế bào âm đạo nội tiết sau 3 ngày kể từ lần xét nghiệm thứ nhất, kết quả cho thấy chỉ số IA, IP trong giới hạn bình thường bị giảm (lần lượt 38,0% và 39,0%), trong khi chỉ số IA,IP bất thường đều tăng (62.0% và 61,0%). Điều này cho thấy, sự biến đổi về các chỉ số A, IP diễn ra chậm và

cần có thời gian.

Bảng 4. Phân bố bệnh nhân dọa sảy theo hình thái tế bào trên phiếu đồ

Loại tế bào	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tế bào đáy	30	30,0
Tế bào hình thoi, bờ gấp	35	35,0
Tế bào rụng riêng lẻ	21	21,0
Tế bào rụng đám nhỏ	14	14,0
Tổng	100	100,0

Nhận xét: Có 30% các trường hợp trên phiếu đồ có tế bào đáy, 35% các trường hợp có tế bào hình thoi và chỉ có 14% các trường hợp tế bào rụng thành các đám nhỏ.

4. Đối chiếu tế bào âm đạo nội tiết với giá trị progesteron và β HCG. Bảng 5.

Tỷ lệ IA,IP Giá trị β HCG	IA \leq 10%		IP \leq 20%		P
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Bình thường	62	62,0	63	63,0	0,001
Giảm	38	38,0	37	37,0	
Tổng	100	100,0	100	100,0	

Nhận xét: Tỷ lệ chỉ số IA và IP trong giới hạn bình thường giảm rõ ở những thai phụ có nồng độ HCG giảm so với các trường hợp HCG không thay đổi (giảm từ 62,0% xuống 38,0% và từ 63,0% xuống 37,0%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$.

Bảng 6. Đối chiếu tế bào âm đạo nội tiết với giá trị progesteron

Tỷ lệ IA,IP Giá trị pro	IA \leq 10%		IP \leq 20%		P
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Bình thường	65	65,0	61	61,0	0,005
Giảm	35	35,0	39	39,0	
Tổng	100	100,0	100	100,0	

Nhận xét: Số thai phụ có nồng độ progesteron máu giảm thì chỉ số IA, IP trong giới hạn bình thường cũng giảm (từ 65,0% xuống 35,0% và từ 61,0% xuống 39,0%). Sự khác biệt về thay đổi tỷ lệ IA,IP là có ý nghĩa với $p=0,005$.

BÀN LUẬN

1. Về nồng độ β HCG

Beta Human Chorionic Gonadotropin được chế tiết từ các nguyên bào nuôi nên hàm lượng của nó phản ánh chức năng hoạt động của lá nuôi trong giai đoạn sớm của thai kỳ. Định lượng β HCG có giá trị trong chẩn đoán và theo dõi sự phát triển của thai. β HCG có thể xuất hiện trong máu và nước tiểu chỉ 8 - 9 ngày sau khi thụ tinh khi các dấu hiệu lâm sàng chưa xuất hiện [5]. Bảng so sánh nồng độ β HCG với một số nghiên cứu khác

Tuổi thai	Nồng độ β HCG của các nghiên cứu (U/mL)		
	Braunstein D (1996) [7]	Nguyễn Thị Thu Hà (2009) [8]	Nghiên cứu này
4			16.631,2
5	75 - 2.600	9.641,3	39.253,1
6	850 - 20.800	19.164,2	
7	4.000 - 100.000	52.655,1	57.986,3
8	50.000 - 100.000	69.866,3	
9		111.864,4	
10		108.708,2	115.954,4
\geq 11		112.106,2	

Theo Ball, kết hợp siêu âm và định lượng β HCG là phương pháp tốt nhất theo dõi sự phát triển bình thường của thai. Nếu siêu âm có hình ảnh thai tiếp tục phát triển, β HCG tăng từ từ là tốt [6]. Nếu β HCG giảm và qua siêu âm thai không phát triển thì tiên lượng xấu. Trong nghiên cứu này chúng tôi đã ghi nhận được hơn 200 lần kết quả định lượng β HCG. Mỗi thai phụ vào viện được định lượng β HCG, sau đó cứ mỗi 48 giờ định lượng lại một lần cho đến khi hàm lượng β HCG vượt trên mức 100.000 mIU/ml. Chúng tôi dựa vào kết quả β HCG và siêu âm để tiên lượng thai nghén và đánh giá hiệu quả điều trị. Nếu lượng β HCG quá thấp so với tuổi thai, mức tăng β HCG trong 48 giờ tăng ít, không tăng hoặc giảm đều là dấu hiệu của thai nghén ngừng phát triển. Kết quả β HCG trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà [8] và cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Braunstein [7]. Sở dĩ có sự khác biệt này là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đã và đang điều trị dọa sảy thai, trong đó có β HCG sử dụng cách ngày (β HCG ngoại lai), còn kết quả của Braunstein D làm ở quần thể thai nghén bình thường.

2. Về nồng độ Progesterone: Progesterone giúp cơ thể chuẩn bị để thụ thai và mang thai, điều hòa chu kỳ kinh nguyệt hằng tháng. Nồng độ progesterone tăng lên ở nửa sau của chu kỳ kinh nguyệt. Một trong những chức năng quan trọng của progesterone là làm dày lên của lớp niêm mạc tử cung vào mỗi tháng. Sự dày lên này giúp lớp nội mạc tử cung sẵn sàng đón nhận và nuôi dưỡng trứng đã được thụ tinh. Nếu có thai, progesterone sẽ được sản xuất bởi rau thai và nồng độ của nó vẫn giữ ở mức cao trong suốt thai kỳ. Sự kết hợp giữa estrogen và progesterone nồng độ cao làm ức chế sự rụng trứng tiếp theo trong suốt thời gian mang thai. Progesterone cũng thúc đẩy sự phát triển của các tuyến sản xuất sữa ở vú trong thai kỳ. Nếu sự thụ thai không xảy ra, nồng độ estrogen và progesterone hạ thấp xuống, làm lớp nội mạc tử cung bị bong tróc và tống ra ngoài gây ra hiện tượng hành kinh. Khi đang có thai, nếu hàm lượng progesteron giảm có thể coi là một triệu chứng của dọa sảy thai. Theo các nghiên cứu đã được công bố thì 30% tới 40% thai phụ dọa sảy được chỉ định sử dụng progesterone. Progesterone là sản phẩm chính của hoàng thể, khi cho thai phụ dùng progesterone là với hi vọng hỗ trợ cho hoạt động nội tiết của hoàng thể thai nghén có khả năng bị thiếu hụt và làm cho cơ tử cung mềm và giãn ra. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100 thai phụ dọa sảy có 70% các trường hợp xét nghiệm progesteron máu giảm. Kết quả nghiên cứu này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Ducsay, và của Wilcox [9, 10].

3. Phân bố hình thái tế bào âm đạo nội tiết trên phiếu đồ

Những thay đổi nồng độ kích thích tố estrogen và progesterone cũng có đặc tính ảnh hưởng đến biểu mô âm đạo. Trong giai đoạn nang sớm, các tế bào biểu mô âm đạo bề mặt có nhân to và ưa bazơ. Trong giai đoạn nang cuối, các tế bào biểu mô âm

đạo có nhân đông. Khi progesterone tăng lên trong giai đoạn hoàng thể, các tế bào ưa toan giảm về số lượng và được thay thế bởi một số lượng ngày càng tăng của bạch cầu. Chính phiên đồ âm đạo là xét nghiệm được tiến hành rộng rãi trong việc theo dõi sự phát triển của thai và đánh giá kết quả điều trị đơn giản, hiệu quả và rẻ tiền. Phiên đồ âm đạo chủ yếu dựa vào chỉ số tế bào ái toan (I.A) và tế bào nhân đông (I.P). Trong thời kỳ có thai bình thường theo Raun Pame [11] phiên đồ âm đạo có hình thể riêng biệt sau 10 ngày chậm kinh. Tỷ lệ tế bào ưa acid giảm xuống dưới 10% và nhân đông không quá 40%. Tế bào trung gian rụng tăng, xuất hiện ngày càng nhiều các tế bào hình thoi của thời kỳ thai nghén. Theo Jing, B. J., Kaufmann, R. H. and Franklin, R. R.(1967) trong 2 tháng đầu thường có những đợt tăng tế bào ưa acid tới 20%, tế bào nhân đông tăng 30 – 50%, các đợt tăng này thường tương ứng với thời điểm sẩy thai tự nhiên. Sang tháng thứ 3, phiên đồ âm đạo của người mang thai bình thường mang tính chất đặc biệt và thăng bằng. Nó bao gồm hầu hết các tế bào trung gian, đa số là tế bào hình thoi thai nghén. Có hiện tượng tế bào rụng nhiều thành đám dày, bờ tế bào gấp rõ. Theo Osmond, Murray and Wood (1964) và Aikat (1973), chỉ số ái toan dưới 6% và chỉ số nhân đông không quá 15%, trừ khi tình trạng tế bào ưa acid tăng không bình thường do viêm nhiễm âm đạo [12]. Trên thực tế khi đánh giá phiên đồ âm đạo nội tiết, việc tính chỉ số IA và IP là rất cần thiết và được coi như là yếu tố quan trọng để theo dõi thai. Trong trường hợp có thai, khi chỉ số ưa acid tăng trên 20%, chỉ số nhân đông tăng trên 50% thì có thể xác nhận là có sự rối loạn thăng bằng nội tiết và coi đó là một dấu hiệu dọa sẩy thai. Những thay đổi bệnh lý của phiên đồ âm đạo có trước sự thay đổi lâm sàng từ 10 ngày tới 3 tháng. Theo đánh giá của Pundel và Raun Pame [11] sự tăng cao của các chỉ số IA,IP (IA>20% và IP> 50%) cũng như theo Weid-Bibbo và Engineer, Tandon, and Ramchandran (1967), xuất hiện tế bào đáy kiểu hậu sản là dấu hiệu đáng lo ngại của thai nghén. Khi sản phụ có biểu hiện dọa sẩy thai, thì việc điều trị bằng nội tiết là vô cùng cần thiết. Để đánh giá tác dụng của liệu pháp điều trị này cần làm ít nhất hai phiên đồ âm đạo nội tiết trước và sau điều trị. Theo Raun Pame [11]: Tiên lượng tốt: khi trên phiên đồ âm đạo sau điều trị biểu hiện hình thái có thai bình thường, kèm theo sự xuất hiện của các tế bào hình thoi thai nghén. Tiên lượng xấu: phiên đồ thể hiện tác động của estrogen chiếm ưu thế, không có sự xuất hiện của các tế bào hình thoi, đặc biệt là thấy tế bào đáy kiểu hậu sản. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân có chỉ số IA từ 0-10% chiếm tỷ lệ cao nhất (58%) và tương tự như vậy là tỷ lệ IP (62%). Như vậy, mặc dù bệnh nhân có dấu hiệu dọa sẩy thai song xét nghiệm tế bào âm đạo nội tiết ngay sau đó chưa có sự thay đổi rõ rệt. Tuy nhiên, tất cả các trường hợp này được lặp lại xét nghiệm tế bào âm đạo nội tiết sau 3 ngày đều cho thấy các chỉ số IA, IP đều tăng. Như vậy, sự thay đổi

của các chỉ số này không thể diễn ra đồng thời, ngay lập tức mà cần có một khoảng thời gian nhất định. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như của Lichtfus (1959) và của Soule (1964). Theo các tác giả này, chỉ số IA, IP tăng tỷ lệ thuận với mức độ nguy hiểm của tình trạng dọa sẩy thai và thường xuất hiện muộn hơn so với các dấu hiệu khác.

4. Mối liên quan giữa tế bào âm đạo nội tiết với giá trị β hCG và progesteron: Nhiệm vụ chính của β hCG là thông qua sự kích thích lên hoàng thể đảm bảo sự tồn tại và phát triển của phôi thai, kích thích hoàng thể sinh tổng hợp 17- b estradiol và progesteron, qua sự tăng 2 hormon này mà nội mạc tử cung tăng chế tiết và phát triển lớn lên khoảng tuần thứ 8 đến tuần thứ 10 thì chức năng của hoàng thể giảm dần và bán rau sẽ đảm nhận chức năng bài tiết progesteron. Theo Stein (1976), β hCG có thể đẩy lùi các tế bào miễn dịch của người mẹ, bảo vệ bào thai trong 3 tháng đầu tiên [13]. Ngay trước khi làm tổ, phôi bào người có khả năng tổng hợp β hCG nhưng chỉ với lượng rất ít, sau khi hoàn thành sự làm tổ β hCG được sản xuất từ các hợp bào nuôi được đưa vào tuần hoàn máu mẹ với một lượng lớn đáng kể (95%). Trong máu mẹ có thể xác định được β hCG trong khoảng 6-8 ngày sau khi phóng noãn. Nồng độ β hCG trong huyết tương người mẹ vào tuần thứ 10 đạt giá trị tối đa vào khoảng 100.000UI/l, sau đó giảm xuống đến 10.000 – 20.000UI/l và kéo dài thành dạng cao nguyên trong khoảng từ tuần tuổi 16 đến lúc sinh. Theo Cole (2009), sự giảm đột ngột lượng β hCG trong huyết thanh là một dấu hiệu chỉ điểm của tình trạng dọa sẩy và/hoặc sẩy thai [14]. Progesteron ở thời kỳ đầu thai nghén được sản xuất bởi thể vàng (từ ngày thứ 12-16 của chu kỳ kinh nguyệt, nếu không có thai) và khi trứng được thụ tinh thì thể vàng sẽ tiếp tục sản xuất progesteron cho tới khoảng tuần thứ 10. Khi thể vàng suy hoặc teo dần tới lượng progesteron giảm và có thể gây sẩy thai. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi định lượng progesteron cho kết quả có 70% các trường hợp có chỉ số bất thường (giảm), chỉ có 30% xét nghiệm có kết quả bình thường. Tương tự như vậy, nồng độ β hCG cũng có trị số trung bình giảm. Kết quả này gần tương tự như một số kết quả nghiên cứu của các tác giả khác [13]. Tuy nhiên kết quả xét nghiệm tế bào học nội tiết ngay khi đó lại chưa có mối tương quan thuận với mức độ giảm lượng β hCG. Sự chưa tương quan này phản ánh sự biến đổi về hình thái tế bào âm đạo đến chậm hơn so với sự thay đổi về nồng độ của các hormon trong thai nghén. Do vậy, mặc dù vẫn có sự biến đổi tương đồng giữa chỉ số IA, IP với nồng độ hormon (β hCG và progesteron) song sự biến đổi tế bào diễn ra chậm hơn so với sự thay đổi nội tiết tố và đương nhiên khi nồng độ các nội tiết tố trong huyết thanh đã về bình thường thì sự biến đổi về hình thái tế bào âm đạo không vì thế ngừng ngay lại mà còn tiếp tục biến đổi thêm một thời gian ngắn nữa. Bởi vậy, để có thể sử dụng kết quả xét nghiệm tế bào âm đạo nội tiết để chẩn đoán,

theo dõi tình trạng thai nghén (ở những nơi không có điều kiện làm xét nghiệm sinh hóa các hocmon và khi siêu âm chưa thể đánh giá chính xác) cần biết giới hạn này để có chỉ định và đánh giá phù hợp.

KẾT LUẬN:

Nghiên cứu 100 trường hợp thai phụ dọa sảy trãi 3 tháng đầu tại BV Phụ sản TW về tế bào âm đạo nội tiết và nồng độ β hCG và progesteron từ 1- 2010 đến 6-2010, chúng tôi rút ra các kết luận sau:

- Trong 100 thai phụ dọa sảy có 70,0% định lượng HCG bất thường, số có lượng HCG bình thường chiếm 30%. Số thai phụ có kết quả định lượng progesteron bình thường chỉ chiếm tới 30,0%, số có nồng độ progesteron giảm chiếm 70%.

- Số bệnh nhân có chỉ số IA từ 0-10% chiếm tỷ lệ cao nhất (58%) và tương tự như vậy là tỷ lệ IP (62%). Xét nghiệm lại tế bào âm đạo nội tiết sau 3 ngày kể từ lần xét nghiệm thứ nhất, kết quả cho thấy chỉ số IA, IP trong giới hạn bình thường bị giảm và các chỉ số này đều tăng. Điều này cho thấy, sự biến đổi về các chỉ số A, IP cần có thời gian.

- Tỷ lệ chỉ số IA và IP trong giới hạn bình thường giảm rõ ở những thai phụ có nồng độ HCG giảm so với các trường hợp HCG không thay đổi. Số thai phụ có nồng độ progesteron máu giảm thì chỉ số IA, IP trong giới hạn bình thường cũng giảm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Charles R.B. Beckmann (2006). Abortion. *Obstetris and Gynecology*, p153-159
2. Makrydimas G, Sebire NJ, Lolis D, Vlassis N, Nicolaidis KH (2003). Fetal loss following ultrasound diagnosis of live fetus at 6-8 weeks of gestation. *Ultrasound*

Obstet Gynaecol, 22: 368-72.

3. John J, Hyett J, Jauniaux E (2003). Obstetric outcome after threatened miscarriage with and without a hematoma on ultrasound. *Obstet Gynaecol*, 102:483-7

4. Nguyễn Thịn – Thanh Kỳ (1978). Một vài nhận xét qua 548 trường hợp sảy thai. *Nội san phụ khoa* 1978.

5. Sở Y tế TP. Hồ Chí Minh, Bệnh viện Hùng Vương, Siêu âm Sản khoa.

6. Ball RH và cs (1996). The clinical significance of ultrasonographically detected subchorionic hemorrhages. *Am J Obstet and Gynecol*, 174(3): 996-1002

7. Braunstein D (1996). HCG testing: a clinical guide for the testing of Human chorionic gonadotropin. *ABBOTT Laboratories*.

8. Nguyễn Thị Thu Hà (2009). Nghiên cứu mối tương quan lâm sàng, β hCG, siêu âm với kết quả điều trị dọa sảy thai trong 3 tháng đầu tại bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 01-6/2009. *Luận văn thạc sĩ y học*, Đại học Y Hà Nội.

9. Ducsay CA, Seron-Ferre M, Germain AM, et al (1993). Endocrine and uterine activity rhythms in the perinatal period. *Semin Reprod Endocrinol* 11:285.

10. Wilcox A., Weinberg C., O'Connor J., et al (1988). Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 28; 319(4): 189-94.

11. Raun Pame Abrams, R. Y. and Abrams, J. (1962). Vaginal cytology during the final week of pregnancy. *Acta Cytol.*, 16: 359-364.

12. Osmond-Clarke, F., Murray, M. and Wood, C. (1964). Endocrine cytology in pregnancy. Cytological changes before normal and premature labour. *J. Obstet. Gynaecol.* 71: 231-236.

13. Stein MR, Julis RE, Peck CC, Hinshaw W, Sawicki JE, Deller JJ (1976). Ineffectiveness of human chorionic gonadotropin in weight reduction: a double-blind study. *Am. J. Clin. Nutr.* 29 (9): 940–8. PMID 786001.