



HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA
VIỆT - PHÁP - CHÂU Á
THÁI BÌNH DƯƠNG

LẦN THỨ
22



GS. GIAN CARLO DI RENZO

*Tổng thư ký danh dự - Liên đoàn
Sản Phụ khoa Quốc tế (FIGO)
Giám đốc Trung tâm Sức khỏe Sinh sản
Perugia - Ý*





WAYNE STATE
UNIVERSITY



SINH NON: VẪN LÀ BÍ ẨN, NHƯNG CÓ THỂ PHÒNG NGỪA

GC DI RENZO, MD, PhD, FACOG, FRCOG, FICOG

University of Perugia, Italy

Wayne State University, Detroit, USA

**MỘT HỘI CHỨNG
SẢN KHOA LỚN**

The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, August 2009; 22(8): 633–635

EDITORIAL

The Great Obstetrical Syndromes

GIAN CARLO DI RENZO, M.D., Ph.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, Centre for Perinatal and Reproductive Medicine,
University of Perugia, Perugia, Italy*

Đặc điểm chính của hội chứng sản khoa

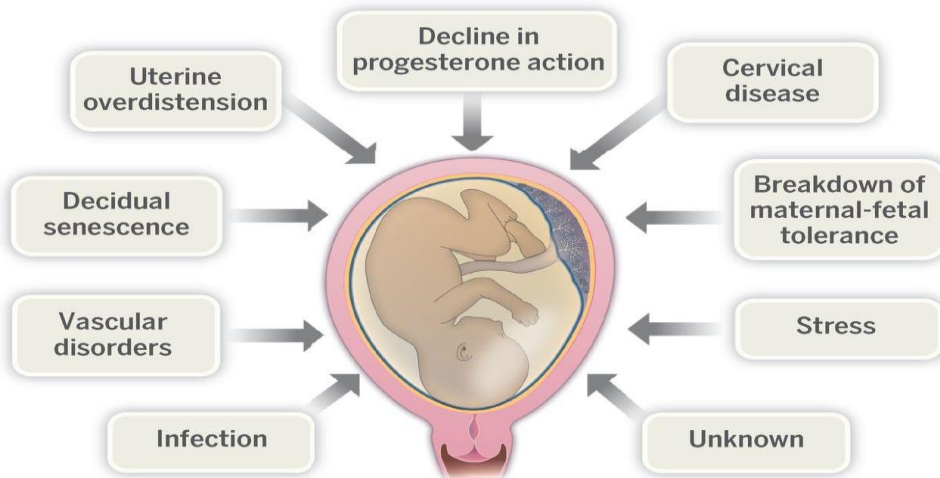
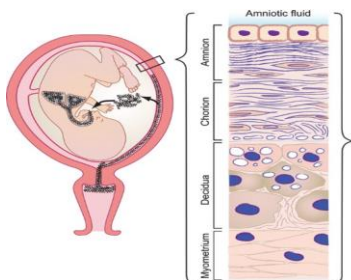
- 1. Đa bệnh nguyên**
- 2. Giai đoạn tiền lâm sàng kéo dài**
- 3. Ảnh hưởng nhiều đến thai/trẻ sơ sinh**
- 4. Khuynh hướng mắc một hội chứng cụ thể chịu ảnh hưởng của tương tác gen-môi trường và / hoặc tương tác gen-gen phức tạp liên quan đến kiểu gen của mẹ và / hoặc thai nhi**

Hội chứng sinh non

(theo các đặc điểm chính của các hội chứng này)

1. **Nhiều bệnh nguyên liên quan** đến sinh lý bệnh như nhiễm trùng / phản ứng viêm trong tử cung, thiếu máu cục bộ tử cung, tình trạng căng quá mức của tử cung, bệnh lý tại cổ tử cung, rối loạn nội tiết, nhận diện dị nguyên bất thường, phản ứng giống dị ứng
2. Tình trạng bệnh lý "**mạn tính**" của cổ tử cung ngắn
3. **Có liên quan đến thai nhi** ở những bệnh nhân có tình trạng xâm nhập của vi sinh vật vào khoang ối
4. Xu hướng sử dụng cơ chế bảo vệ của vật chủ có thể được xác định bởi "**tương tác gen-môi trường**"
5. "**Bản chất thích nghi**" của biểu hiện lâm sàng đã được đặt ra trong trường

màng ối-đệm



Cổ tử cung bất toàn



40% tổng số ca sinh non có liên quan đến nhiễm trùng
80% trường hợp sinh non <30 tuần có bằng chứng nhiễm trùng màng ối / khoang ối

**PHÒNG NGỪA SINH NON:
TRONG NHỮNG TRƯỜNG
HỢP NÀO?**

Sinh non: yếu tố nguy cơ

Trước mang thai

Gen & Di truyền

Chủng tộc

Tuổi

Bệnh lý cơ quan sinh sản

Bệnh nền mẹ

Yếu tố môi trường
và thượng di truyền

Tiền căn sinh non

Trong thai kỳ

stress và hormones

Cổ tử cung ngắn

Tử cung căng giãn quá mức

Nhồi máu tử cung-nhau

Viêm- Nhiễm

Thai nhi giới tính
nam

Tiền căn mổ lấy thai

➤ Kích hoạt cơ tử cung
sớm

➤ Chín mùi cổ tử
cung sớm

➤ Vỡ ối non

SINH NON

Sinh non và tiền căn gia đình



Cơ sở dữ liệu về khai sinh của 15 triệu trường hợp sinh:

- *Nguy cơ sinh non của mẹ bị sinh non cao hơn mẹ được sinh đủ tháng (OR 1,18)*
- *Nếu mẹ bị sinh non <30 tuần OR tăng lên 2,38*
- *Tiền sử sinh non của mẹ có liên quan đến tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh trong những lần mang thai tiếp theo (OR hiệu chỉnh: 1,47)*

Phòng ngừa sinh non

- **Phòng ngừa nguyên phát**

Mục tiêu

Giảm tần suất sinh non bằng cách cải thiện sức khỏe chung của người mẹ và giảm thiểu các yếu tố nguy cơ trước và trong thai kỳ

Biện pháp :

- 1- Ngưng hút thuốc**
- 2- Tư vấn dinh dưỡng, lối sống.**
- 3- Giảm gánh nặng công việc**



HARVARD
T.H. CHAN

SCHOOL OF PUBLIC HEALTH

Journal of Epidemiology and Community Health, 1985, 39, 27-32

High liveborn birth weights in the Faroes: a comparison between birth weights in the Faroes and in Denmark



The Faroe Islands are located between Norway and Iceland, and the population of about 45000.

Dr. Sjurður F. Olsen

Environmental determinants of birth weight may occur differently in the Faroes, where fishing and the fishing industry are predominant occupations, and in more industrialised and urbanised Denmark.

Ảnh hưởng của môi trường đến cân nặng lúc sinh

Excessive delivery in the Faroes could not explain this considerable difference. When standardisation is made with respect to discrepancies in maternal age and marital status in the two populations, the difference between their average birth weights is increased by 5% and 9% respectively. A matching for maternal parity yields a difference between the averages which is 23% below the one between the total populations. Other factors must be responsible. Both environmental and genetic factors plus the possibility of the Faroes being closer to having an optimal birth weight than other countries are discussed.

THE LANCET

1985



Abstract

THE LANCET



ORIGINAL ARTICLES | VOLUME 339, ISSUE 8800, P1003-1007, APRIL 25, 1992

Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration

S.F. Olsen, MD • J. Dalby Srensen, MD • Prof N.J. Secher, MD • M. Hedegaard, MD • T. Brink Henriksen, MD • H.S. Hansen, DSc

confidence interval 1.5-6.4) days longer than those in the olive-oil group; the difference in birthweight was 107 (1-214) g. The effect of supplementation on length of gestation was influenced by intake of fish and of fish oil: the difference between fish-oil and other groups was increased by a low fish intake at baseline. Fish-oil supplementation in the third trimester seems to prolong pregnancy without detrimental effects on the growth of the fetus or on the course of labour.

Docosahexaenoic acid (DHA, 22: 6n-3)

Có trong cá có hàm lượng mỡ cao, không có trong dầu thực vật
97% omega-3 ở não, 93% ở võng mạc

Thiếu hụt trong thai kỳ: sinh non, trầm cảm sau sinh

Nguồn cung cấp DHA của trẻ: thông qua nhau và sữa mẹ

> Phát triển thị giác và nhận thức của trẻ

< Dị ứng, nhiễm trùng

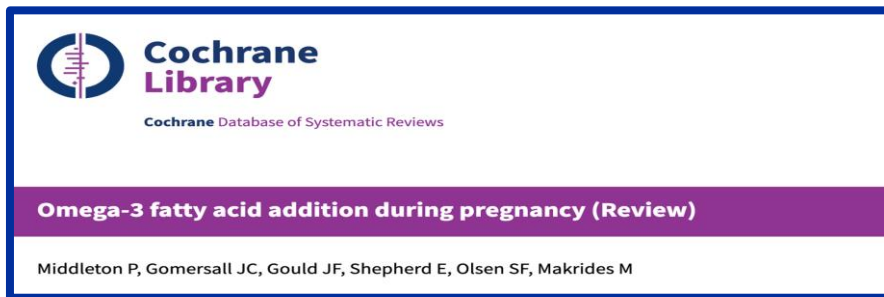


OMEGA 3 & SINH NON

Tỷ lệ sinh non giảm tuyến tính khi tăng hàm lượng sử dụng omega-3 lên ~ 600 mg / ngày. Phân tích hồi quy tuyến tính điều chỉnh theo thu nhập giữa các quốc gia chỉ ra rằng số sinh non trên 100 trẻ sinh sống giảm 1,5 (KTC 95% 2,8 xuống 0,3) cho mỗi lần tăng 1 SD trong định mức tiêu thụ omega-3 (383 mg / ngày).

Kết luận: theo các bằng chứng trước đó về mối liên hệ nhân quả ở mức độ cá nhân, nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng **sự thiếu hụt acid béo không bão hòa đa nối đôi Omega-3 có thể là một yếu tố góp phần phổ biến trong nguy cơ sinh non**. Việc xem xét các mức acid béo không bão hòa đa nối đôi Omega-3 ban đầu là rất quan trọng trong việc thiết kế các biện pháp can thiệp trong tương lai

CHỨNG CỨ



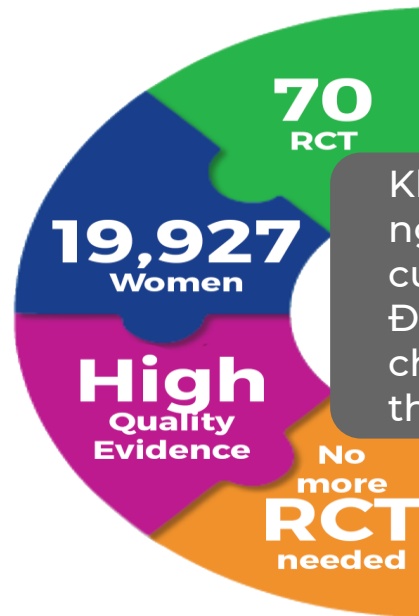
Giảm sinh non sớm 42%

Giảm sinh non 11%

Giảm nguy cơ tử vong chu sinh

Giảm tỷ lệ nhập hồi sức sơ sinh

Giảm nguy cơ cân nặng lúc sinh thấp



Không cần đòi hỏi thêm nghiên cứu: Các chứng cứ đã rất Thuyết phục. Đã đến lúc phải hiệu chỉnh lại các Hướng dẫn thực hành lâm sàng.

Docosahexaenoic acid (DHA, 22: 6n-3)



Có nhiều trong mỡ cá, không có trong dầu thực vật
97% Omega-3 ở não, 93% ở võng mạc

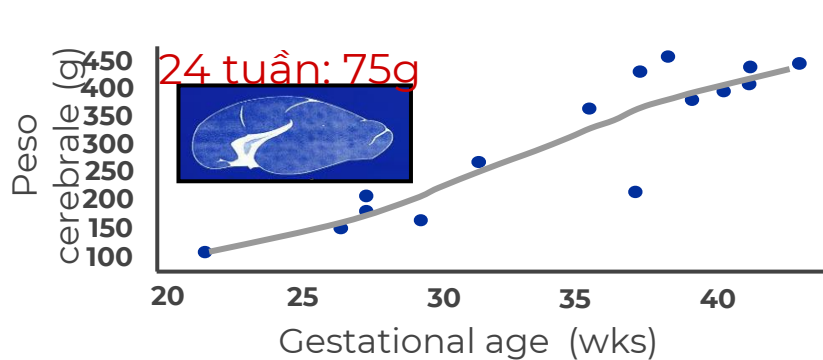
Thiếu hụt trong thai kỳ: sinh non, trầm cảm sau sinh

Nguồn cung cấp DHA của trẻ: thông qua nhau và sữa mẹ

> Phát triển thị giác và nhận thức của trẻ

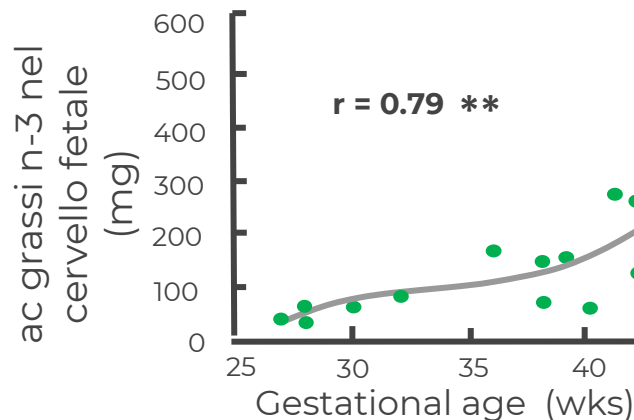
< Dự ứng, nhiễm trùng

...khối lượng não thai tăng dần theo tuổi thai ...



40 tuần: 400g

...DHA chiếm 60% thành phần Acid béo trong hệ thần kinh trung ương...



Ước tính nhu cầu acid béo thiết yếu của thai nhi trong quý III

Mô	nhu cầu acid béo (mg/tuần)	
	ω -6 fatty acids	ω -3 fatty acids
Não	40.9	21.8
Tiểu não	1.78	0.37
Gan	13.5	3.76
Mỡ nâu	203	19.6
Mỡ trắng	2580	367
Khác	817	34.1
Tổng/ tuần	3660	469
Tổng/ ngày	552	67

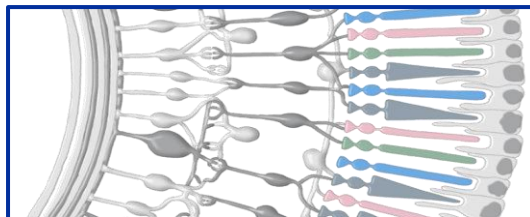
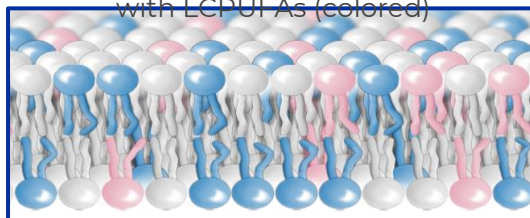
đã Clandinin, M. T. et al, Early Hum. Dev 1981

Acid béo không bão hòa đơn nối đôi chuỗi dài DHA

Quan trọng cho phát triển não

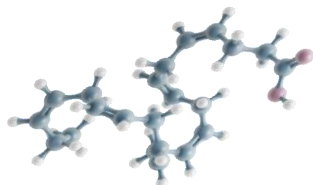
Màng Neuron thần kinh

with LCPUFAs (colored)



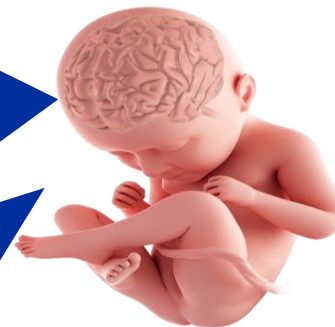
Võng mạc

with photoreceptors (colored)



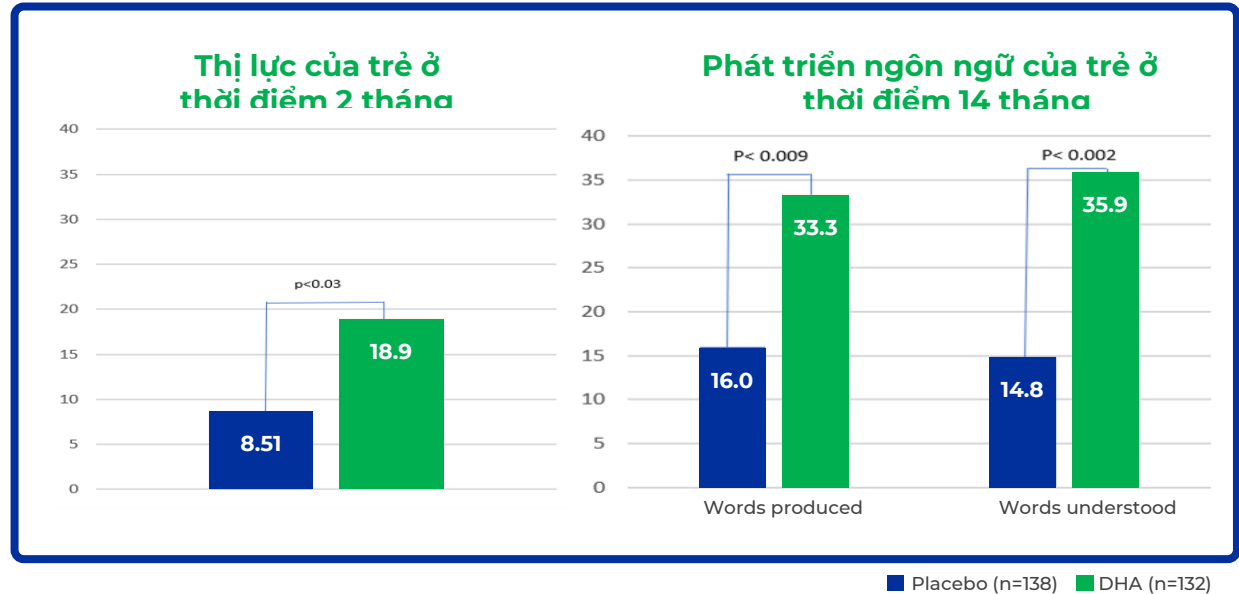
DHA

(22:6n-3)



Tác dụng của bổ sung DHA cho mẹ

Bằng chứng cho thấy bổ sung DHA trong quý II và III của thai kỳ cải thiện thị lực cho bé ở thời điểm 2 tháng và phát triển ngôn ngữ ở thời điểm 14 tháng



Adapted from Mulder et al. 2014 PLoS ONE



Tương quan giữa bổ sung acid béo cho mẹ với phát triển não của thai/trẻ nhỏ

- Lượng DHA trong chế độ ăn của người mẹ ảnh hưởng đến nồng độ DHA của thai nhi
- DHA là một thành phần cấu trúc của màng đặc biệt trong hệ thần kinh trung ương, ảnh hưởng đến sự phát triển của não và võng mạc
- Sự tích lũy DHA trong não của thai nhi chủ yếu diễn ra trong ba tháng cuối của thai kỳ và tiếp tục với tốc độ rất cao cho đến cuối năm thứ hai của cuộc đời
- Acid béo chuỗi dài có thể làm giảm chứng trầm cảm sau sinh ở mẹ và dị ứng ở trẻ nhỏ



**"Câu chuyện về loài cá" kết thúc
có hậu với những đứa trẻ được
sinh ra khỏe mạnh hơn!**



Hướng dẫn quốc gia của Úc về Omega- 3



Information for Health Care Professionals

Omega-3 long-chain fats to prevent preterm birth Findings from the 2018 Cochrane Systematic Review

11% reduction in births before 37 weeks of gestation
42% reduction in births before 34 weeks of gestation

In an updated Cochrane systematic review, scientists from the South Australian Health and Medical Research Institute (SAHMRI) have combined all published randomised controlled trials investigating the effect of omega-3 long-chain fats during pregnancy on outcomes for mothers and babies.

Omega-3 long-chain fats are those most commonly found in fish and fish oils and are known as docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA).

Key Results

The review showed high-quality evidence that supplementation with omega-3 long-chain fats during pregnancy:

- Lowers the risk of having a preterm baby before 37 weeks by **11%** (from 134 per 1000 to 119 per 1000 births).
- Lowers the risk of having an early preterm baby before 34 weeks by **42%** (from 46 per 1000 to 27 per 1000 births).



- Reduces the risk of having a low birth weight baby below 2500g by **10%** (from 156 per 1000 to 140 per 1000 births).

The daily dose associated with these benefits is 500 to 1000mg of DHA+EPA, where at least 500mg is from DHA.

The review includes all trials of omega-3 fats in any form or dose during pregnancy (including as supplements, food, or advice to consume foods rich in DHA and EPA). However, most trials used supplements containing both DHA and EPA. The doses tested in many of the studies were difficult to achieve using diet alone.

Most of the trials were conducted in high-income countries (e.g. Australia, USA, England, The Netherlands, Denmark) and included women who were both at normal and high risk for poor pregnancy outcomes. Almost all women studied had singleton pregnancies.

A total of 70 randomised controlled trials, involving almost 20,000 women, were included in the review.

Practice Points

- Women with singleton pregnancies should be offered supplementation with omega-3 long-chain fats.
- Use a supplement with at least 500mg of DHA. The supplement does not need to contain more than 1000mg DHA+EPA. There appears to be no extra benefit of higher doses.
- Start supplementation from 12 weeks of pregnancy.
- There is no need to continue supplementation after the birth.
- Currently available omega-3 supplements that contain the doses suggested by the review cost approximately \$25 for a 60-day supply (about 40c per day).
- For vegetarians, supplements that contain algal oils rather than fish oils are a good option.
- Currently available prenatal vitamin and mineral supplements usually contain less than 200mg DHA+EPA so they are not adequate on their own.



FURTHER INFORMATION www.sahmriresearch.org/omega3

Chiến lược phòng ngừa

Nhân diện yếu tố nguy cơ

- 1-Không tiền căn sinh non
- 2-Tiền căn sinh non
- 3-Song thai

PHƯƠNG TIỆN?

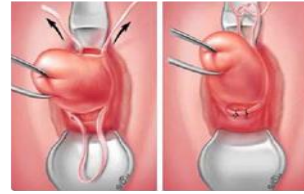


Chiến lược phòng ngừa

Progesterone



Cerclage



Pessary



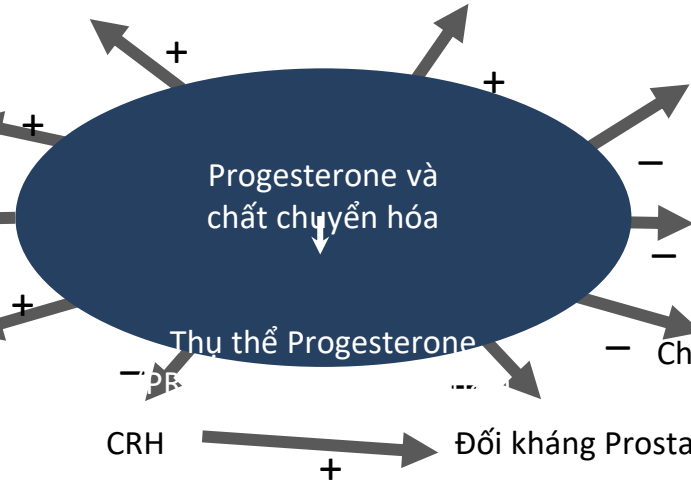
Progesterone tự nhiên dạng vi hạt có đặc tính dược động học đặc biệt giúp dưỡng thai

Bảo vệ thai nhi mang đặc điểm bán dị nguyên

Tăng tưới máu tử cung-nhau ³

Giảm tăng hoạt tử cung

Sự toàn vẹn của cổ tử cung ⁸

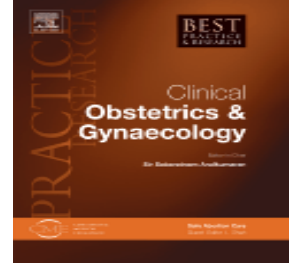


Ức chế phản ứng viêm miễn dịch tại nhau của thai ⁴

Giảm co bóp tử cung, ức chế thụ thể oxytocin ^{5,6}

Chín mùi cổ tử cung

thay đổi chế tiết nội mạc tử cung, màng rụng hóa, giãn mạch (giảm chế tế bào), thúc đẩy sự xâm nhập của nguyên bào nuôi ngoài lòng nhau (EVTs) vào màng rụng mẹ với sự tái tạo mạch máu tại chỗ ⁹



Piette P. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020; 69: 13-29.

1. Norwitz ER, et al. *N Engl J Med*. 2001;345:1400-1408.

2. Druckmann R, et al *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97:389-396.

3. Czajkowski K, et al. *Fertil Steril*. 2007;87:613-618.

4. Schwartz N, et al. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201:211.e1-9.

5. Fanchin R, et al. *Hum Reprod*. 2000;15 Suppl 1:90-100.

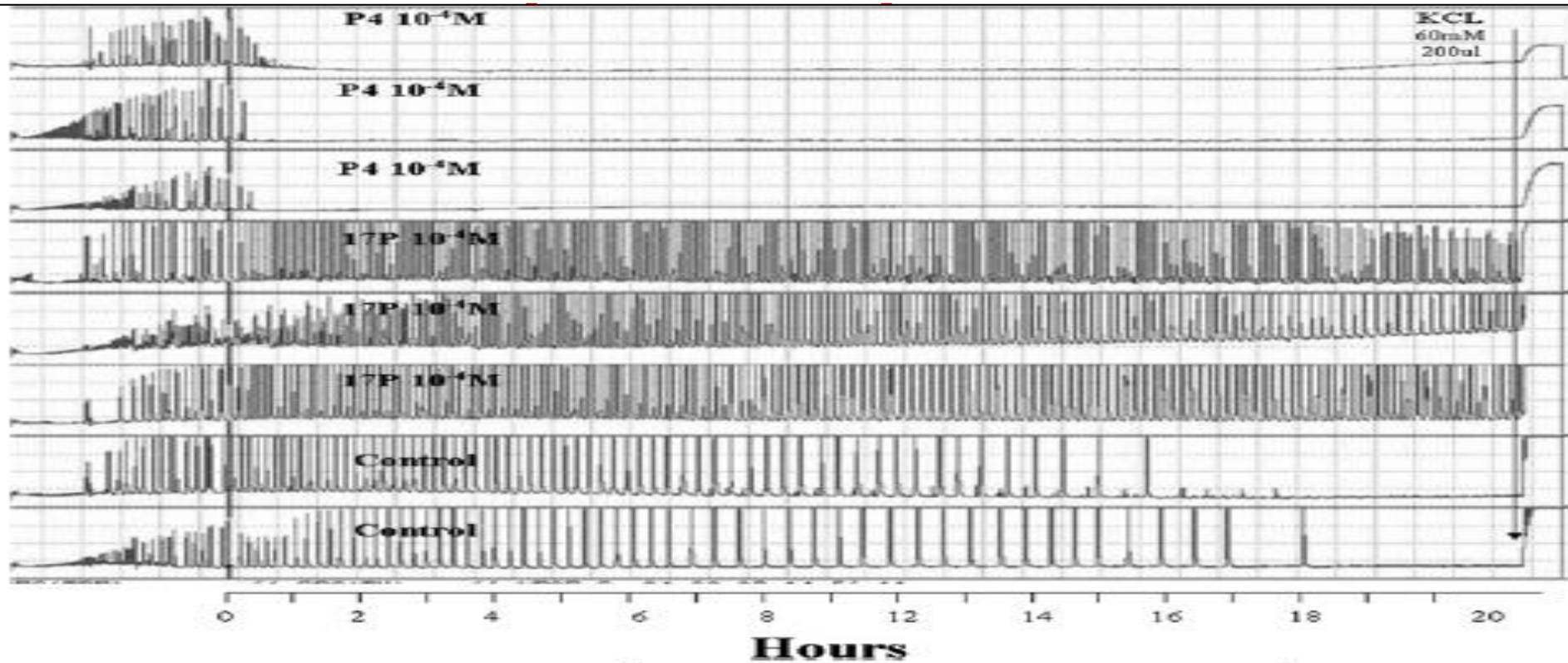
6. Perusquia M, Jasso-Kamel J. *Life Sci*. 2001;68:2933-2944.

7. Lovely LP, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2351-2356.

8. Iams JD, et al. *Lancet*. 2008;371:164-175

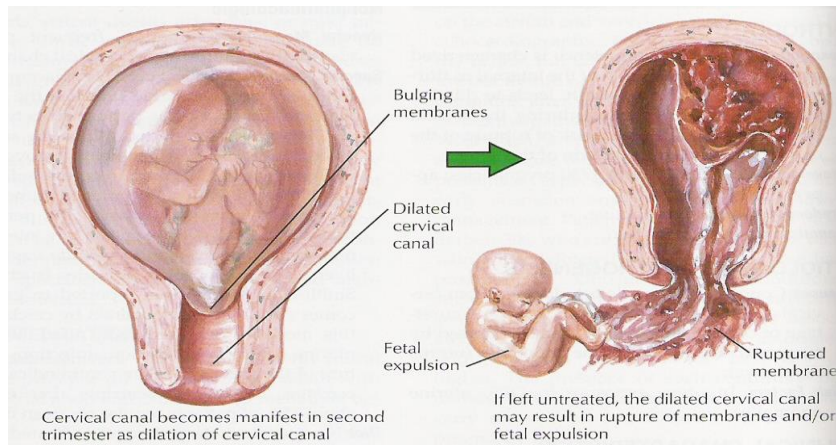
9. Vondra S, et al. *J Lip Res* 2019; 20:1922-1934..

Thay đổi cơn gò ở nhóm chứng và nhóm được điều trị với P4

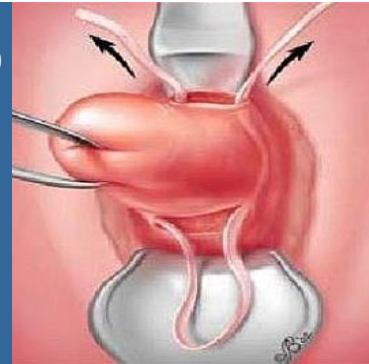


Cổ tử cung bất toàn

Cổ điển, cụm từ “cổ tử cung bất toàn” được dùng để chỉ tình trạng xóa mờ cổ tử cung không đau, dẫn đến sảy thai liên tiếp ở quý II của thai kỳ hoặc sinh cực



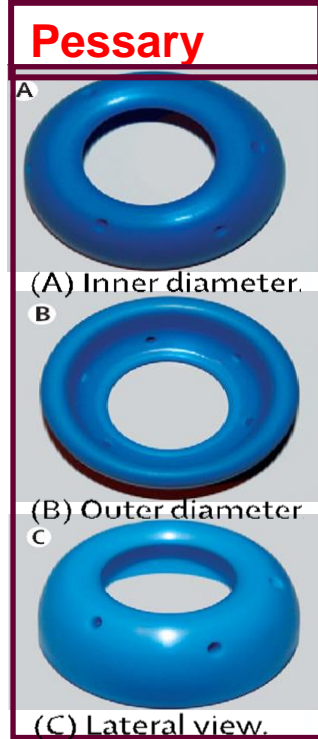
Treatment
Cerclage



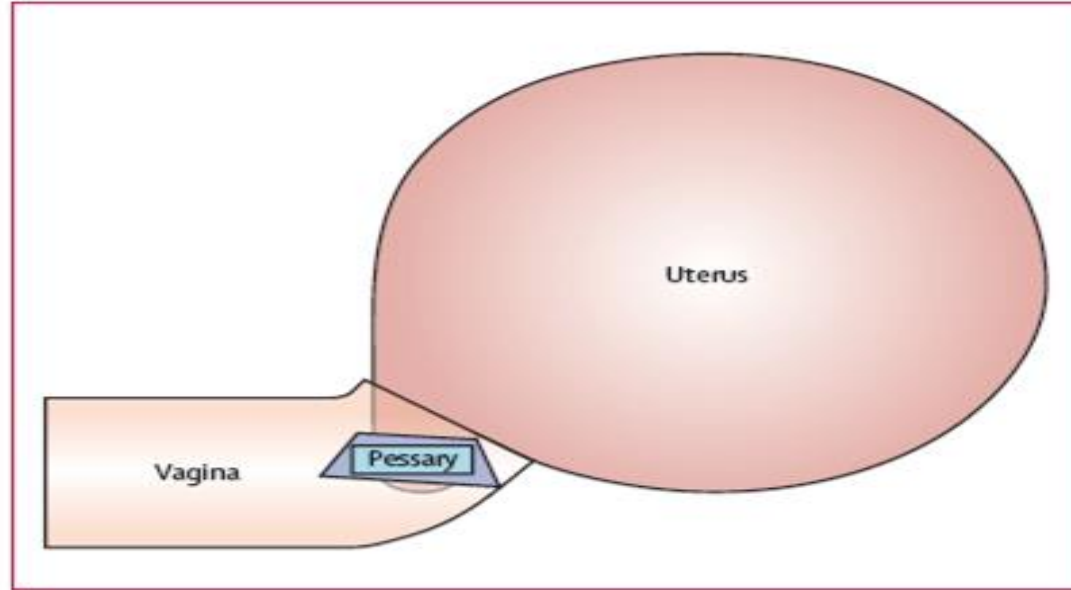
- Dựa vào tiền sử
- Dựa vào dấu hiệu siêu âm

Suhag et al. **Obstet Gynecol.** 2015; 126:962-8.
To et al. **UOG.** 2002;19:475-7.

Cơ sở của việc đặt vòng nâng?



The smaller diameter of the pessary is fitted around the cervix and the larger diameter faces the pelvic floor, thus rotating the cervix to the posterior vaginal wall and correcting the cervical angle.



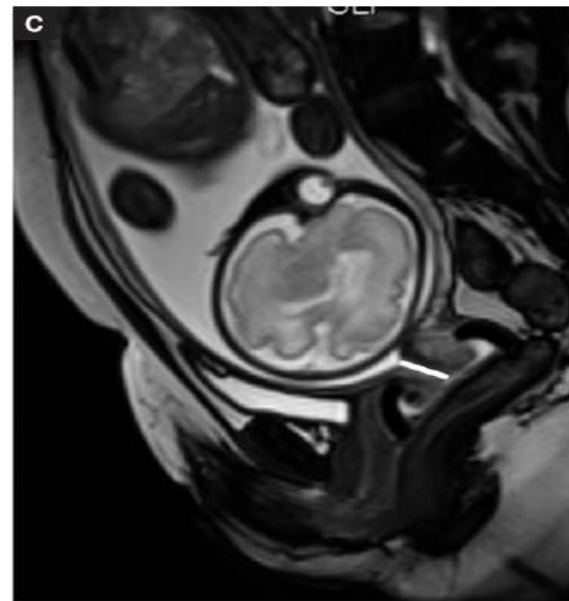
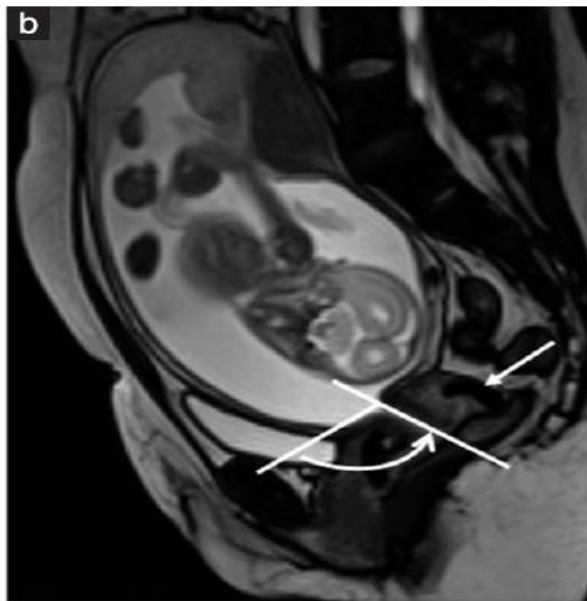
Tác dụng dựa vào khả năng cơ học của vòng Pessary để uốn cong cổ tử cung về phía sau, hơi kéo dài cổ tử cung và cũng có thể thay đổi góc tử cung-cổ tử cung.

Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study

M. M. CANNIE*†, O. DOBRESCU‡, L. GUCCIARDO‡, B. STRIZEK‡, S. ZIANE‡, E. SAKKAS‡, F. SCHOONJANS*, L. DIVANO* and J. C. JANI‡

*Department of Radiology, University Hospital Brugmann, Brussels, Belgium; †Department of Radiology, UZ Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium; ‡Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Brugmann, Brussels, Belgium

Cervical pessary use and preterm birth: how little we know



Thai phụ với tiền căn sinh non

Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth (Review)

Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA



Kết cục chính

36 RCTs

8523 Thai phụ

12515 Trẻ

➤ Progesterone so với giả dược đối với thai phụ có tiền căn sinh non tự phát

Tử vong chu sinh	6 studies	N =1453	RR 0.50	[95% CI 0.33 to 0.75)]
Sinh non < 34 tuần	5 studies	N = 602	RR 0.31	[95% CI 0.14 to 0.69)]
Sinh non < 37 tu	10 studies	N =1750	RR 0.55	[95% CI 0.42 to 0.74)]
Cân nặng trẻ < 2500 g	4 studies	N = 692	RR 0.58	[95% CI 0.42 to 0.79)]
Thông khí hỗ trợ	3 studies	N = 633	RR 0.40	[95% CI 0.18 to 0.90)]
Viêm ruột hoại tử	3 studies	N =1170	RR 0.30	[95% CI 0.10 to 0.89)]
Tử vong sơ sinh	6 studies	N =1453	RR 0.45	[95% CI 0.27 to 0.76)]
Nhập NICU	3 studies	N = 389	RR 0.24	[95% CI 0.14 to 0.40)]

Statistically significant reduction

1 study N= 148 **MD** 4.47** [95% CI 2.15 to 6.79)].

Dodd, JM et al. *Coch Data Syst Rev* 2015, Issue 7. DOI:10.1002/14651858.CD004947.pub3.

Hiệu quả của P4 vi hạt đường đặt âm đạo so với tiêm bắp trong hiệu quả giảm tần suất sinh non nguyên phát ở thai phụ nguy cơ cao

Pregnancy outcome	Before 37 week (preterm)		After 37 week (full term)		Total		χ^2	p Value
	n	%	n	%	n	%		
Group A	16	20	64	80	80	100	1.42	0.265 5
Group B	22	27.5	58	72.5	80	100		

Group A: vaginal P4 200 mg/day

Group B: I.M. P4 100mg every 3rd day

Tác dụng ngoại ý của Progesterone đường âm đạo so với progesterone tiêm bắp

Vaginal progesterone	Number	Percentage
Side effects	(n=80)	
Vaginal discharge	8	10,0%
Vaginal pruritus	4	8,0%
Nausea & vomiting	2	2,5%
	Number	Percentage
Intramuscular progesterone	(n=80)	
Bruises at site of injection	12	15,0%
pruritus at site of injection	10	10,0%
Nausea & vomiting	6	7,5%
Hot flushes	6	7,5%

Progesterone đặt âm đạo có tác dụng gần tương đồng với Progesterone tiêm bắp trong dự phòng chuyển dạ sinh non thai phụ nguy cơ cao và đồng thời có **ít tác dụng phụ hơn**.

Progesterone đặt âm đạo trong dự phòng sinh non liên tiếp

- **Hiệu quả hơn Progesterone tiêm bắp**
- **Ít tác dụng phụ hơn**

17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial

Sean C. Blackwell, Cynthia Gyamfi-Bannerman, Joseph R. Biggio Jr., Suneet P. Chauhan, Brenna L. Hughes, Judette M. Louis, Tracy A. Manuck, Hugh S. Miller, Anita F. Das, George R. Saade, Peter Nielsen, Jeff Baker, Oleksandr M. Yuzko, Galyna I. Reznichenko, Nataliya Y. Reznichenko, Oleg Pekarev, Nina Tatarova, Jennifer Gudeman, Robert Birch, Michael J. Jozwiakowski, Monique Duncan, Laura Williams, Julie Krop

Am J Perinatol 2019

AMAG Pharm

(Nghiên cứu được tài trợ)

- Trong và ngoài nước Mỹ
- RCT 2:1; 1130 (17-hydr prog) vs 578 (nhóm chứng)
- sinh non < 35 tuần 11 vs 11.5%*
- Bệnh suất sơ sinh 5.6 vs 5.0%

* Không khác biệt ở các điểm nghiên cứu tại Mỹ Online 25-10-2019

DỰ PHÒNG SINH NON: VÒNG NÂNG CTC

Preterm birth	Singleton pregnancies (n=24)			Twin pregnancies (n=46)		
	Pessary (n=12)	No pessary (n=12)	Significance* (n=23)	Pessary (n=23)	No pessary	Significance*
< 28 weeks (n,%)	0	2 (17%)	ns	0	1 (4%)	ns
< 32 weeks (n,%)	0	3 (25%)	ns	0	7 (30%)	p<0.001
< 36 weeks (n,%)	0	6 (50%)	p<0.001	8 (35%)	12 (52%)	ns
Interval (days, mean/range) between TVS before treatment or controls and delivery	99 (70–134)	67 (2–130)	p=0.0184	85 (43–129)	67 (21–100)	p=0.001
Gestational age (weeks+days) at delivery (mean/range)	38 (36+6–41)	33+4 (26–38)	p=0.02	35+6 (33–37+4)	33+2 (24+4–37+2)	p=0.02

*Test: Mann-Whitney

Thai kỳ có hỗ trợ sinh sản là thai kỳ có nguy cơ cao khi xét về kết cục của mẹ và thai

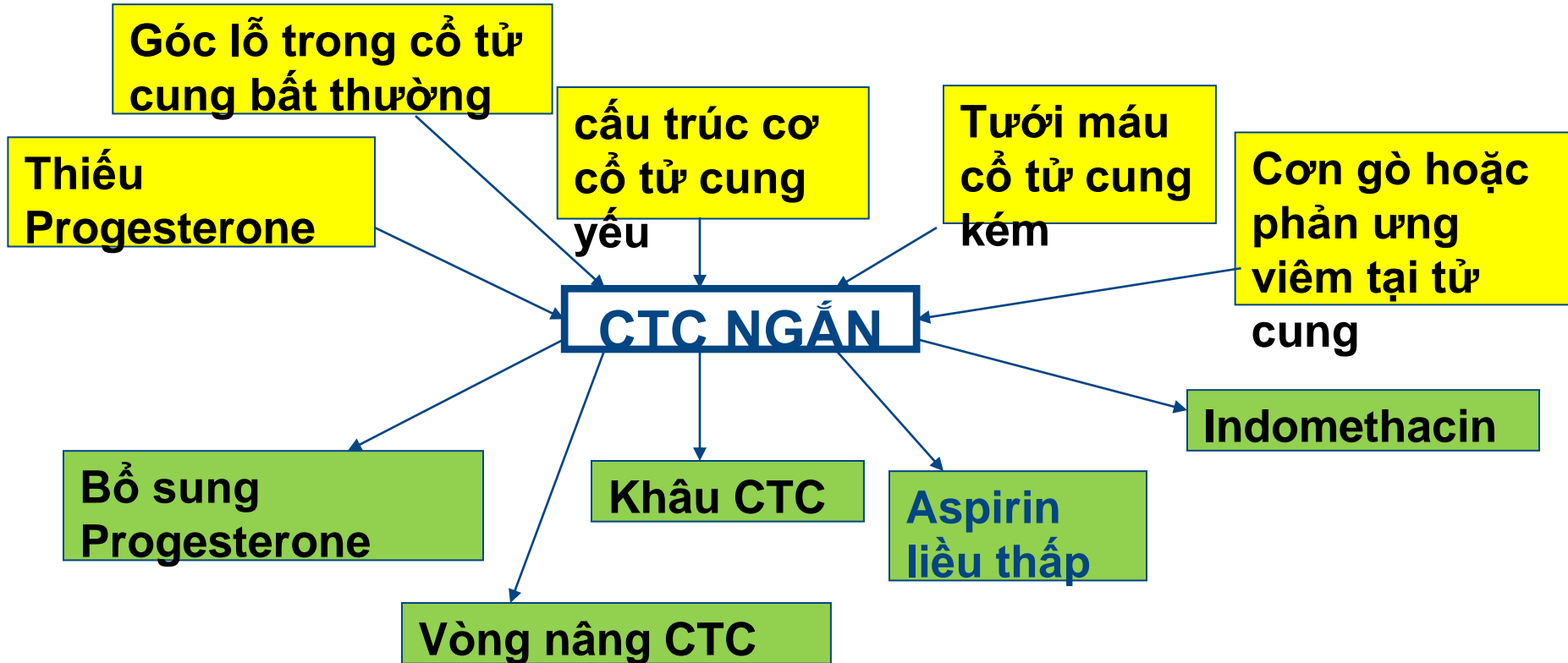
- Tất cả các thai kỳ hỗ trợ sinh sản, bất kể thông qua IVF/ICSI hay không IVF, đều được xem là thai kỳ nguy cơ cao, bất kể số lượng thai¹.
- Tần suất xuất hiện tăng huyết áp, tiền sản giật, ra huyết âm đạo cao hơn so với thai kỳ tự nhiên².
- Tần suất sinh non cao hơn nhiều so với mức trung bình của tất cả thai kỳ².

1. Ombelet W, Martens G, Bruckers L. Pregnant after assisted reproduction: a risk pregnancy is born! 18-years perinatal outcome results from a population-based registry in Flanders, Belgium. Facts Views Vis Obgyn. 2016;8(4):193-204.

2. Zollner U, Dietl J. Perinatal risks after IVF and ICSI. J Perinat Med. 2013 Jan;41(1):17-22. doi: 10.1515/jpm-2012-0097.

**Thai phụ với chiều dài cổ tử cung
“ngắn”**

Các nguyên nhân khác nhau của cổ tử cung ngắn



Preterm labor: One syndrome, many causes

Roberto Romero,^{1,2,3*} Sudhansu K. Dey,⁴ Susan J. Fisher⁵

Science

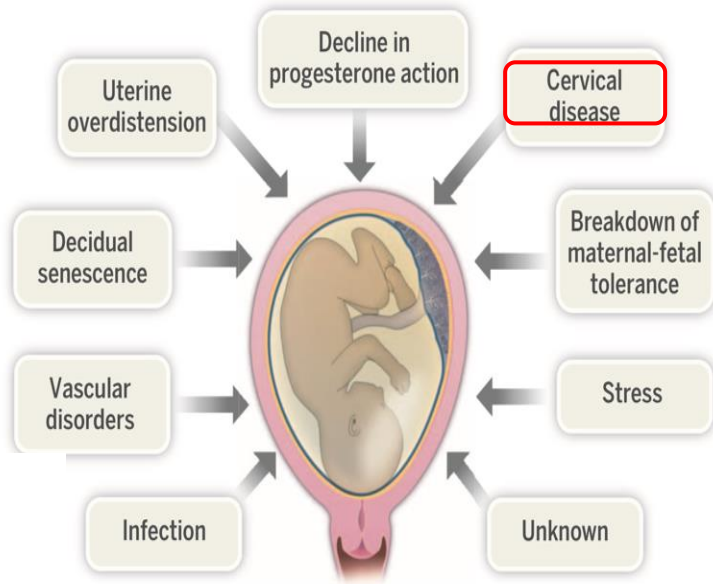
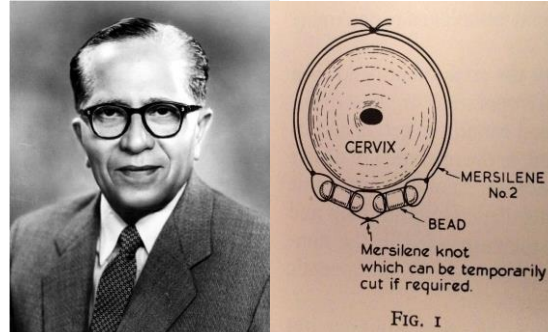


Fig. 2. Proposed mechanisms of disease implicated in spontaneous preterm labor. Genetic and environmental factors are likely contributors to each mechanism.

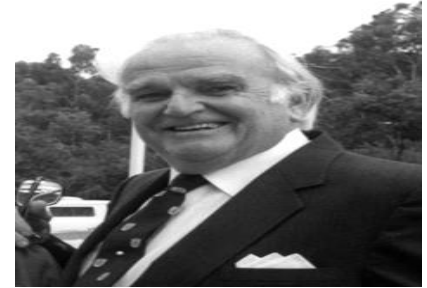
INCOMPETENT CERVIX AS A CAUSE OF RECURRENT ABORTION*



CONTRIBUTIONS TO OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

BY

V. N. SHIRODKAR
M.D.(Bombay), F.R.C.S.(Eng.), F.A.C.S.
Emeritus Professor of Obstetrics and Gynaecology
Grant Medical College
Bombay



INCOMPETENT CERVIX AS A CAUSE OF RECURRENT ABORTION*

BY

IAN A. McDONALD, M.B., B.S.(Melb.), F.R.C.S.(Eng.), M.R.C.O.G., F.R.A.C.S.
Assistant Gynaecologist, Royal Melbourne Hospital
Honorary Obstetrician, Footscray and District Hospital

INCOMPETENCE of the sphincter mechanism of the uterus is now a well-established cause of habitual miscarriage in the middle trimester. Since 1957 much literature has accumulated and many series have been recorded, notably Barter *et al.* (1958), Taylor and Hansen (1959), Lash (1961) and Brandy and Peterson (1961).
The author (McDonald, 1957) reported 70 cases of cervical incompetence treated by a purse-string suture of silk inserted at the level of the internal os after dilatation had commenced and the products of conception were expelled. A success rate of 47 per cent was achieved. Since then 25 further ligations have been performed from which 20 infants have survived. A reason for this significant improvement is early ligation before cervical dilatation commences. Briggs and Thompson (1960) report similar findings. In the latter series the operation has been performed at the fourteenth week of gestation. Of 13 cases recorded in both series, 7 had successful and 6 unsuccessful ligations. Four patients operated upon unsuccessfully after extrusion of the ovum had commenced, were uterus rather than the internal os widens in cases of late habitual abortion. Insertion of the constricting ligature at a higher level than is usual should improve results.
Doubt has been cast on surgical intervention altering the outcome of pregnancies attributed to incompetence. Dunn and Dams (1961) studied 398 patients with middle-trimester abortions at the Sluane Hospital for Women. They found that 50 per cent had carried to term in a subsequent pregnancy without any special treatment. These results they say approach those achieved by cervical ligation. Unfortunately they do not exclude the many causes other than incompetence which produce late miscarriage. Only 30 of their cases had two miscarriages or more, which suggests that the vast majority were not due to laxity of the cervix at all. The author on several occasions has ligated successfully the incompetent cervix of patients who have miscarried in a previous pregnancy despite complete bed-rest, and he is convinced that in selected cases it offers the only hope for a woman to have a baby.

Preterm labor: One syndrome, many causes

Roberto Romero,^{1,2,3,*} Sudhansu K. Dey,⁴ Susan J. Fisher⁵

Science

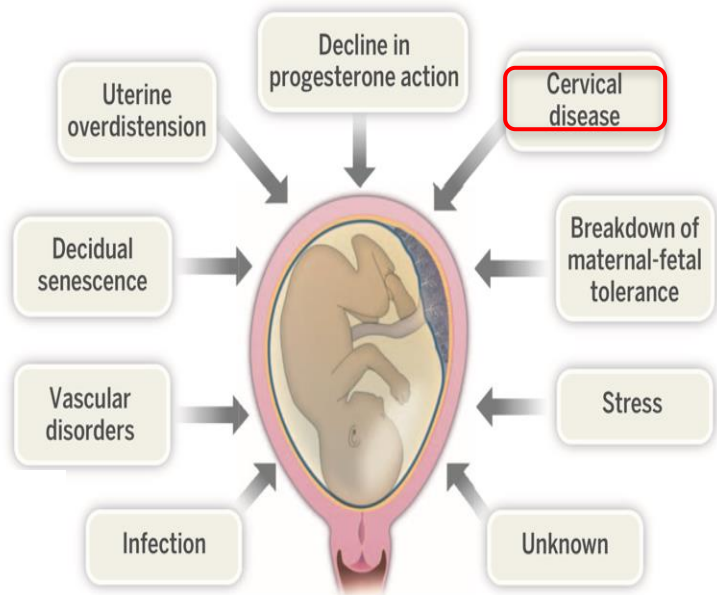
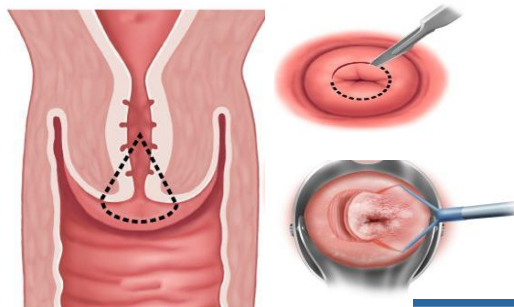


Fig. 2. Proposed mechanisms of disease implicated in spontaneous preterm labor. Genetic and environmental factors are likely contributors to each mechanism.



RESEARCH

Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis

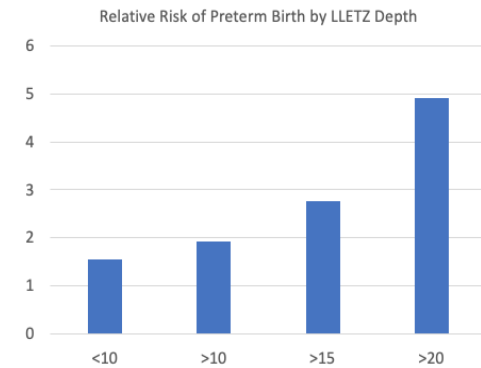
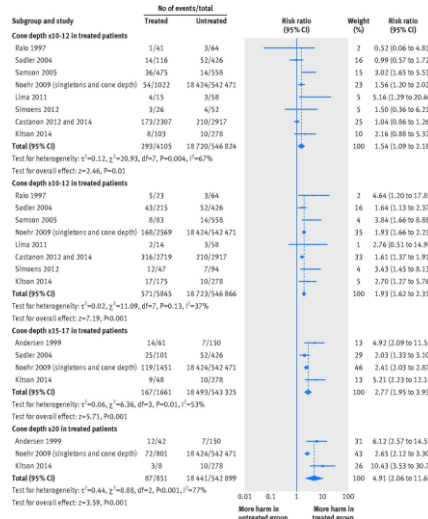
Authors: *Antonia Katsirou*, honorary consultant gynaecologic oncologist; *Anita Mitra*, Marc Arbyn coordinator; *Sofia Melina Stasinou*, consultant in infertility and Pierre Martin-Hirsch, consultant gynaecologic oncologist, honorary H; professor of obstetrics and gynaecology; *Evangelos Paraskevasidis* of gynaecology



RESEARCH

Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis

María Kyrgiou,^{1,2} Antonios Athanasiou,³ Maria Paraskevasidi,¹ Anita Mitra,^{1,2} Ilkka Kalliala,¹ Pierre Martin-Hirsch,^{4,5} Marc Arbyn,⁶ Phillip Bennett,^{1,2} Evangelos Paraskevasidis³



Preterm labor: One syndrome, many causes

Roberto Romero,^{1,2,3*} Sudhansu K. Dey,⁴ Susan J. Fisher⁵

Science

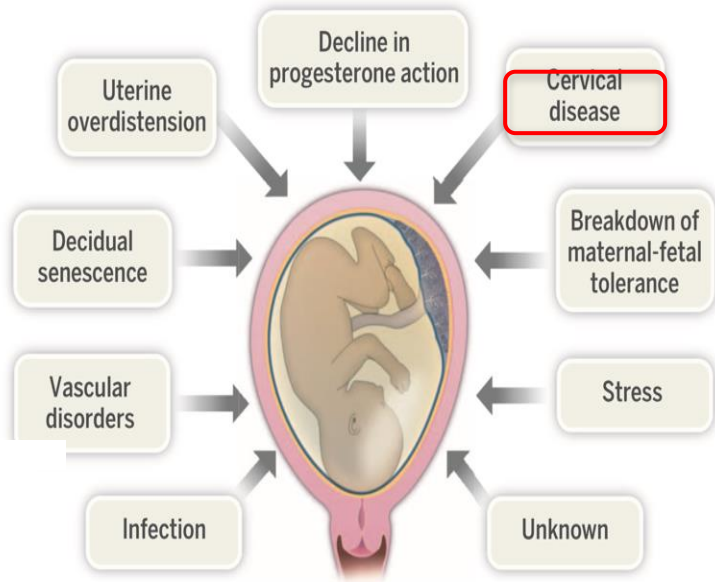
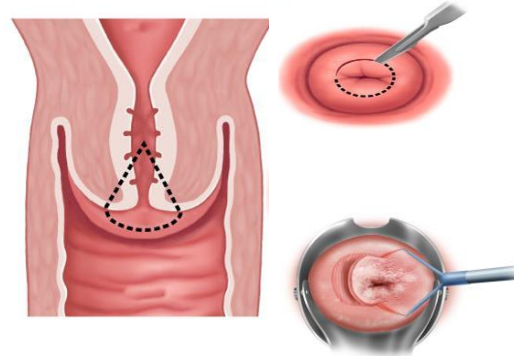


Fig. 2. Proposed mechanisms of disease implicated in spontaneous preterm labor. Genetic and environmental factors are likely contributors to each mechanism.



RESEARCH

Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis

OPEN ACCESS

Maria Kyrgiou clinical senior lecturer, honorary consultant gynaecological oncologist¹, Anita Mitra clinical research fellow², Marc Arbyn coordinator³, Sofia Melina Stasinou consultant in infertility and reproductive medicine⁴, Pierre Martin-Hirsch consultant gynaecological oncologist, honorary professor⁵, Phillip Bennett professor of obstetrics and gynaecology⁶, Evangelos Paraskevaidis professor of obstetrics and gynaecology⁷



Does stage of labor at time of cesarean affect risk of subsequent preterm birth?

Lisa D. LEVINE, MD, MSCE^{1*}, Mary D. SAMMEL, ScD², Adi HIRSHBERG, MD¹, Michal A. ELOVITZ, MD¹, and Sindhu K. SRINIVAS, MD, MSCE¹

¹Maternal and Child Health Research Program, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, USA

²Department of Biostatistics and Epidemiology, Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, USA

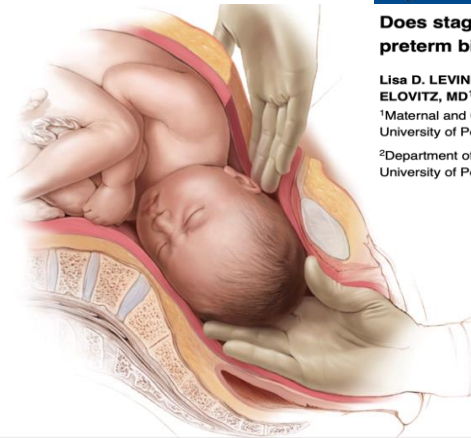


AOGS ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Full dilation cesarean section: a risk factor for recurrent second-trimester loss and preterm birth

HELENA A. WATSON¹, JENNY CARTER¹, ANNA L. DAVID², PAUL T. SEED¹ & ANDREW H. SHENNAN¹

¹Division of Women's Health, King's College London, St Thomas' Hospital, London, and ²Institute for Women's Health, University College London, London, UK



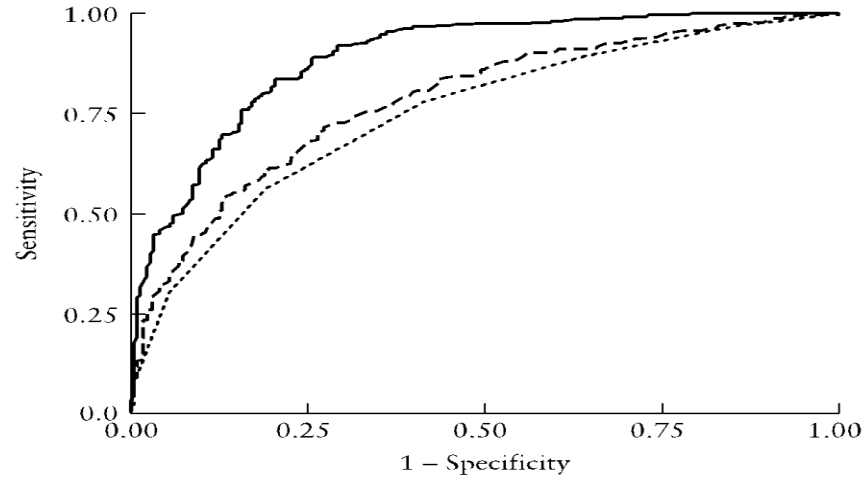
Khám bằng tay



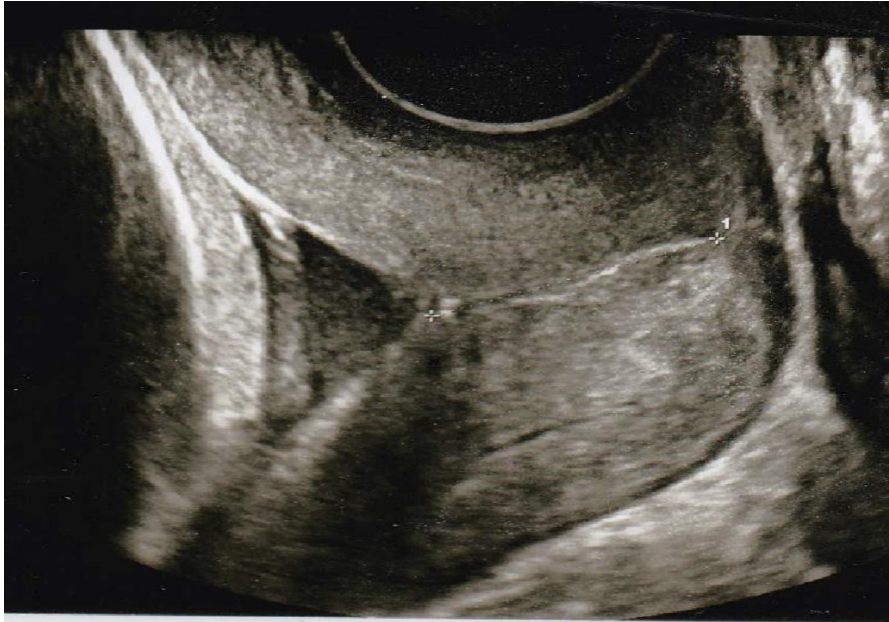


Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes

Ricardo Gomez, MD¹, *, Maurizio Galasso, MD², Roberto Romero, MD³, ⁴, Moshe Mazor, MD⁵, Yoram Sorokin, MD⁶, Luis Gonçalves, MD⁷, Marjorie Treadwell, MD⁸



CỔ TỬ CUNG NGẮN



CỔ TỬ CUNG HÌNH PHỄU



So sánh các chiến lược tầm soát trong Y khoa

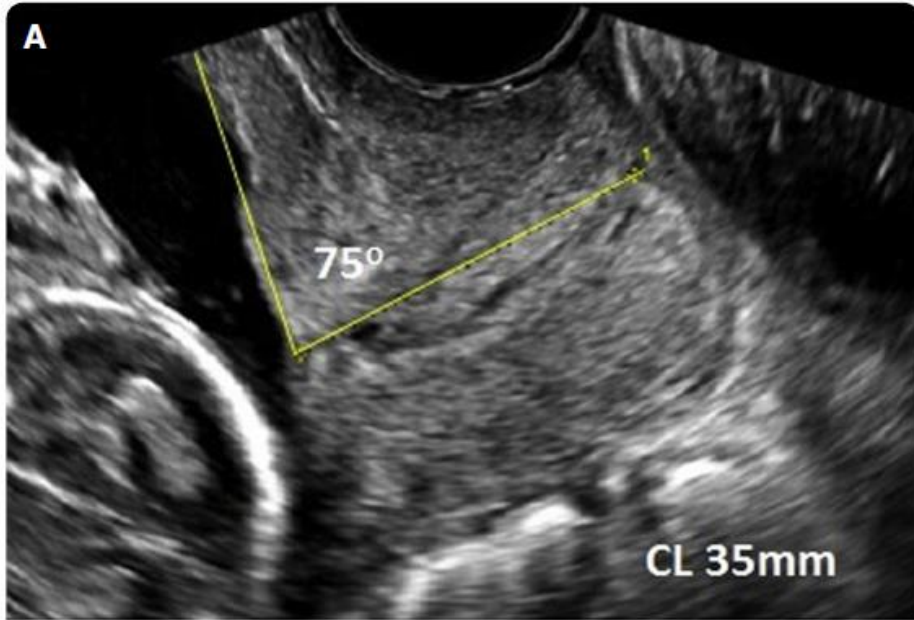
Test	Number needed to screen
Pap Smear cho ung thư cổ tử cung	1140
Nhũ ảnh cho phụ nữ >50 tuổi	543
Nhũ ảnh cho phụ nữ từ 40 đến 49 tuổi	3125
PSA cho ung thư tiền liệt tuyến	1254
Siêu âm đo chiều dài CTC để dự phòng một trường hợp sinh non < 33 tuần (<25 mm)	357
Siêu âm đo chiều dài CTC để dự phòng một trường hợp bệnh/tử vong sơ sinh (<25 mm)	218

1. Gates TJ, et al. *Am Fam Physician* 2001;63:513-22

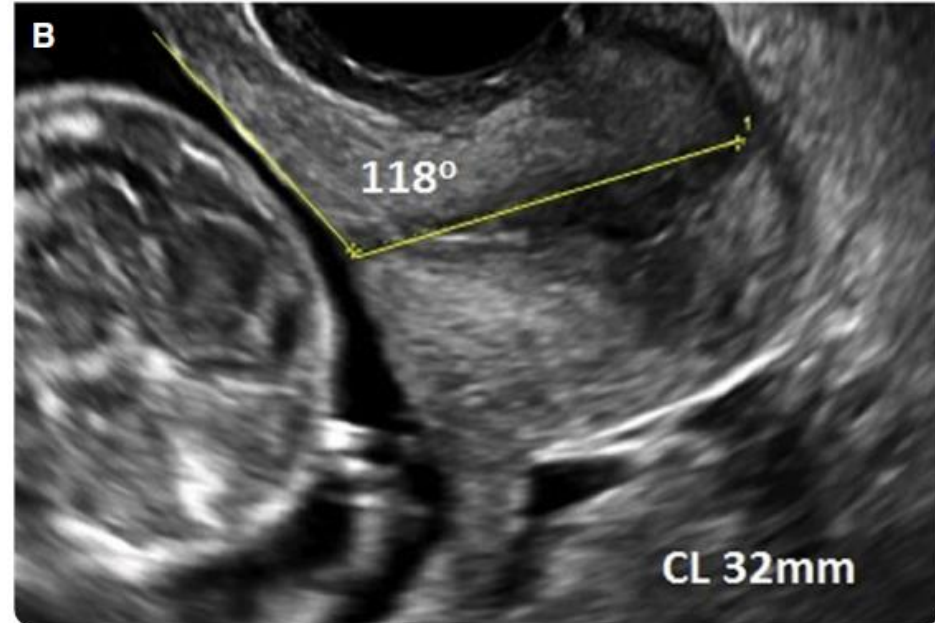
2. Loeb S, et al. *J Clin Oncol* 29:464-467

3. Romero R, Gando A, Ayudola A. unpublished

GÓC TỬ CUNG-CỔ TỬ CUNG

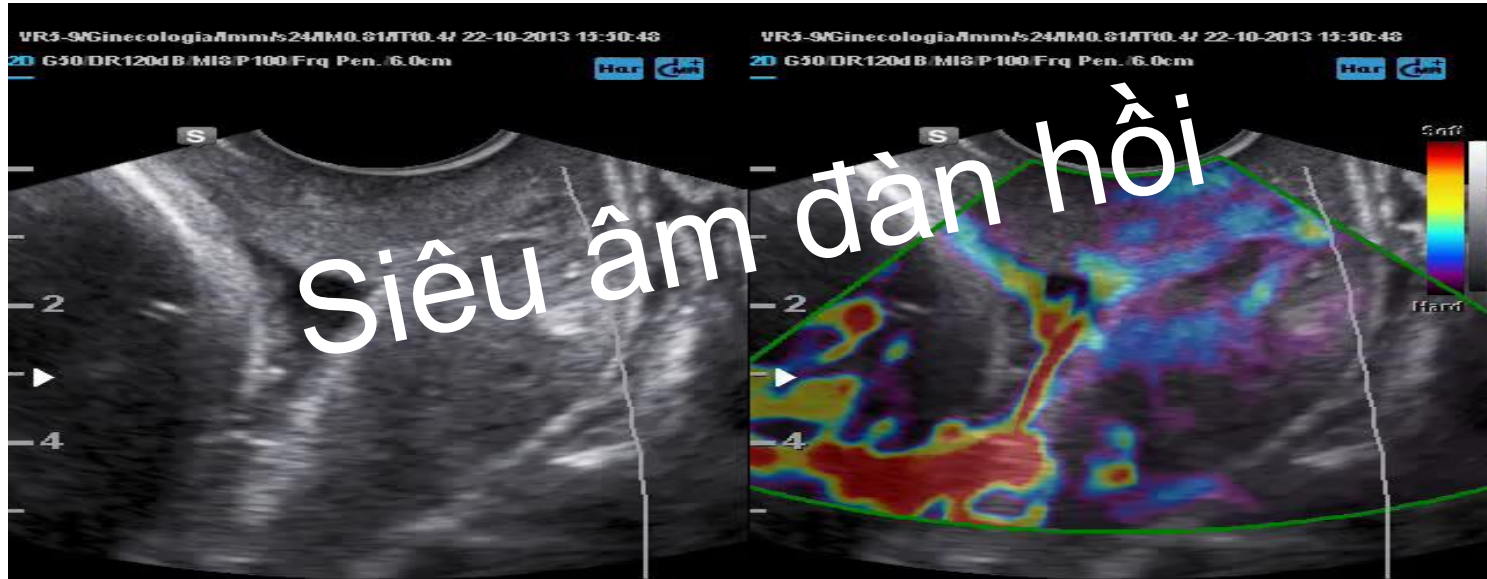


GÓC NHỌN

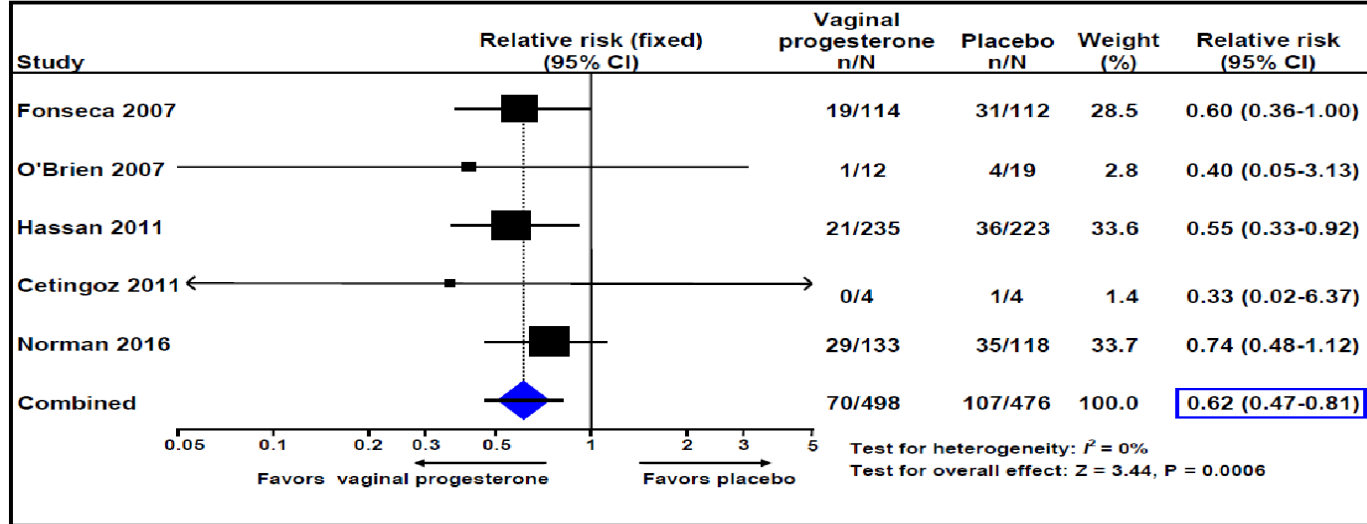


GÓC TÙ

Chín mùi cổ tử cung



Tác dụng của progesterone đặt âm đạo trên sinh non ≤ 33 tuần



KẾT LUẬN: Sử dụng progesterone đặt âm đạo cho phụ nữ đơn thai không có biểu hiện dọa sinh non có cổ tử cung ngắn trên siêu âm làm giảm nguy cơ sinh non ≤ 33 tuần, đồng thời cải thiện kết cục chu sinh, mà không có bất kỳ ảnh hưởng có hại nào đối với sự phát triển thần kinh của trẻ nhỏ.

Ảnh hưởng của progesterone đặt âm đạo trên kết cục bất lợi của chu sinh và phát triển thần kinh

Điều trị bằng progesterone đặt âm đạo liên quan đến việc **giảm đáng kể nguy cơ RDS, tỷ lệ mắc và tử vong sơ sinh tổng hợp, cân nặng lúc sinh <1500 và <2500 g, và nhập NICU** (RR từ 0,47 đến 0,82; I2 = 0 cho tất cả kết cục; mức chứng cứ cao cho tất cả kết cục). Tần suất tử vong sơ sinh là 1,4% (7/498) ở nhóm Progesterone đặt âm đạo và 3,2% (15/476) ở nhóm giả dược.

THE EPPPIC STUDY: Lancet 2021

Nhóm nghiên cứu **EPPPIC** đã báo cáo kết quả phân tích gộp gồm 31 thử nghiệm lâm sàng. Các tác giả đã đánh giá các nghiên cứu trên cả đơn thai và đa thai nhằm so sánh việc sử dụng progesterone âm đạo, tiêm bắp và uống với nhóm chứng hoặc giữa các nhóm với nhau. So với nhóm chứng, cả progesterone đặt âm đạo và 17-OHPC tiêm bắp đều làm giảm nguy cơ sinh non trước 34 tuần đối với các trường hợp đơn thai nguy cơ cao, giảm 22% (RR) đối với các thai kỳ sử dụng progesterone qua đường âm đạo (9 nghiên cứu, 3769 thai phụ), và giảm 17% đối với những người sử dụng 17-OHPC (5 nghiên cứu, 3053 thai phụ)

THE EPPPIC STUDY: Lancet 2021

Điều quan trọng là ngưỡng trên của khoảng tin cậy vượt qua mức không có hiệu quả, hàm ý rằng 17-hydroxyprogesterone caproate (17-OHPC) “giảm sinh non trước 34 tuần ở những trường hợp đơn thai nguy cơ cao” **không được chấp thuận** vì **không đủ ý nghĩa thống kê**. Kết luận sai lầm này có thể đưa đến hậu quả nghiêm trọng, vì 17-OHPC **không đủ an toàn**. Nhiều bằng chứng cho thấy, bao gồm cả các nghiên cứu ngẫu nhiên, 17-OHPC đưa đến đái tháo đường thai kỳ với kết cục xấu của mẹ và con. 17-OHPC cũng làm tăng khả năng xâm nhập của liên cầu nhóm B (GBS) ở mẹ (một nguyên nhân phổ biến gây ra bệnh tật và tử vong ở trẻ sơ sinh) so với việc dùng progesterone âm đạo. Cũng có sự gia tăng ung thư ở con của những mẹ được điều trị bằng 17-OHPC, như được báo cáo tại hội nghị thường niên gần đây của Hiệp hội Nội tiết (Am J ObGyn 2021)

Tính an toàn của Progesterone tiêm bắp trong thai kỳ? chỉ định của 17-OHP4 caproate tiêm bắp cho sinh non



- **Được FDA chấp thuận** sử dụng ở thai phụ có tiền căn sinh non, nguy cơ phát
- Đau nơi tiêm được báo cáo > 30% bệnh nhân
- **Rất tốn kém:** Tiêm mỗi tuần, thực hiện bởi nhân viên y tế (Chi phí trung bình cho mỗi thai kỳ: 10,917 USD) ¹
- **Tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ ^{2,3} và nguy cơ ung thư khởi phát sớm**
- Phản ứng nơi tiêm (sưng, đau, nổi hạch*) ⁴
- Ảnh hưởng đến nồng độ Progesterone nội sinh và tổng hợp 17 OHP4⁵
- **Pha khẳng định 3/4 của nghiên cứu PROLONG kết quả âm tính ^{6,7}**
- * presence of castor oil
- **Các quan ngại về sự an toàn dài hạn cho trẻ⁸**

1. **Fried et al.** *JAMA Intern Med* 2017; DOI:10.1001/jamainternmed.2017.5017.
2. **Rebarber et al.** *Diabetes Care* 2007; **30**: 2277-2280.
3. **Nelson et al.** *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(6): 600.e1-600.e9.
4. **Makena®** PI Product Information.
5. **Cuppert CD et al.** *Am J Obstet Gynecol* 2013; **208**: 86.e1-6.
6. **Blackwell et al.** *Am J Perinatol* 2020; **37(02)**: 127-136
7. **Nelson et al.** *Am J Obstet Gynecol.* 2021 ; **224(2)**: 175-186
8. **Murphy et al.** *J Endocrine Soc* 2021; **5, Suppl 1**: A496-497

Endocrine Disruption
ENVIRONMENTAL ENDOCRINE DISRUPTION IN DEVELOPMENT AND DISEASE
In Utero Exposure to 17 α -Hydroxyprogesterone Caproate May Contribute to Increasing Incidence Rates of Early-Onset Cancer
Caitlin C. Murphy, PhD, MPH¹, Piera M. Cirillo, MPH², Nichilou Y. Krigbaum, MPH², Barbara Cohn, PhD².
¹University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA, ²Public Health Institute, Berkeley, CA, USA.



Vòng nâng CTC, đơn thai, CTC ngắn

- | | | |
|-------------------|-----------|---|
| • Goya 2012 | Spain | + |
| • Hui, 2013 | Hong Kong | - |
| • Nicolaides 2016 | UK/Spain | - |
| • Saccone 2017 | Italy | + |
| • Dugoff 2018 | USA | - |

Các Hướng dẫn thực hành lâm sàng tại châu Âu khuyến cáo cần phải đào tạo kỹ lưỡng trước khi các nhà lâm sàng sử dụng Vòng nâng CTC

THE JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE, 2017
<https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1323860>



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

GUIDELINES



Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine

G. C. Di Renzo^a, L. Cabero Roura^b, F. Facchinetti^c, H. Helmer^d, C. Hubinont^e, B. Jacobsson^f, J. S. Jørgensen^g, R. F. Lamont^{h,i}, A. Mikhailov^j, N. Papantoniou^k, V. Radzinsky^l, A. Shennan^m, Y. Villeⁿ, M. Wielgos^p and G. H. A. Visser^o



PREIS

Permanent International and
European School in Perinatal,
Neonatal and Reproductive Medicine

Thời kỳ đơn thai với cổ tử cung ngắn:

Strategy in the prevention

- Progesterone làm giảm tỷ lệ sinh non.
- Progesterone làm giảm tử vong chu sinh & bệnh suất sơ sinh
- ~~Khâu CTC không giảm tần suất sinh non~~



- Vòng nâng CTC: Bài tổng quan chỉ có một RCT
- → Cần phải có nhiều RCT ở nhiều điểm NC hơn.

Abdel-Aleem H. et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 5:CD007873. doi: 10.1002/14651858.CD007873.pub3.



Tiền căn sinh non và CTC ngắn

Progesterone đặt âm đạo hoặc khâu cổ tử cung để ngừa sinh non tái phát ở phụ nữ có cổ tử cung ngắn dưới 25mm?

Các bằng chứng gần đây cho thấy việc sử dụng trứng đích progesterone đặt âm đạo hoặc khâu cổ tử cung có thể giảm nguy cơ sinh non ở nhóm phụ nữ có nguy cơ sinh non rất cao có cả 3 yếu tố sau:

• Thai kỳ hiện tại là đơn thai **và**

• Tiền căn sinh non nguyên phát (<34 tuần) **và**

• Cổ tử cung ngắn (<25 mm) trước 24 wks ở thai kỳ hiện tại.

Nếu không can thiệp

Nguy cơ sinh non lần lại:

<28 tuần: 15-20%.

<32 tuần: 25-30%.



Tiền căn sinh non và CTC ngắn



Vaginal progesterone vs cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis

	Khâu CTC	Progesterone
Sinh non <35 wks	↓ 33%	↓ 41%
Bệnh suất và tử suất chu sinh tổng hợp	↓ 40%	↓ 70%
	↓ 35%	↓ 27%

Việc lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu có thể phụ thuộc vào tác dụng phụ, chi phí và lựa chọn của bệnh nhân / bác sĩ.



Phân tích gộp mạng lưới

(Jarde et al, BJOG 2019)

Sinh non <34 tuần <37 tuần Sơ sinh sống
thai kỳ nguy cơ (tổng hợp)

- **Progesterone đặt âm đạo** 0.43 (0.20-0.81) 0.51 (0.34-0.74) 0.41 (0.20-0.74)

Tiền căn sinh non

- **Progesterone đặt âm đạo** 0.29 (0.12-0.68) 0.43 (0.23-0.74)

- **Progesterone đặt âm đạo** 0.45 (0.24-0.84)
CL < 25 mm

An updated systematic review and meta-analysis of 40 trials

Interventions: Vaginal progesterone, oral progesterone, 17 OH PC, cerclage, and pessaries to prevent PTB (N=11 361)



Progesterone đặt âm đạo là biện pháp can thiệp duy nhất có hiệu quả nhất quán để phòng ngừa sinh non ở những trường hợp đơn thai có nguy cơ nói chung và ở những thai phụ đã sinh non trước đó.

- **Giảm sinh non <34 tuần 57% (OR 0.43, 95% CI 0.20–0.81)**
- **Giảm sinh non <37 tuần 49% (OR 0.51, 95% CI 0.34–0.74)**
- **GIẢM TỬ VONG SƠ SINH 59% (OR 0.41, 95% CI 0.20–0.83).**

Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald SD. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. BJOG 2019; 126:556–567.

Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis


Angharad Care,¹ Sarah J Nevitt,² Nancy Medley,¹ Sarah Donegan,² Laura Goodfellow,¹ Lynn Hampson,³ Catrin Tudur Smith,² Zarko Alfirevic¹

Các biến chứng của sinh non là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong sơ sinh và là nguyên nhân gây ra 35% trong số 2,5 triệu ca tử vong trên thế giới vào năm 2018. Nhiều trẻ sống sót có thể bị tàn tật lâu dài. Các tác giả cho rằng progesterone âm đạo nên trở thành tiêu chí vàng để so sánh.


Progesterone đặt âm đạo hiện là phương pháp điều trị dự phòng sinh non tốt nhất cho phụ nữ đơn thai không có triệu chứng nhưng có nguy cơ sinh non cao. Không có phương pháp điều trị nào khác tốt hơn.


Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, Tudur Smith C, Alfirevic Z. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2022 Feb 15;376:e064547. doi: 10.1136/bmj-2021-064547.

Prevention of preterm birth <34 weeks (vs placebo or no treatment)

Total studies: 40 RCTs Total participants: 13 310	Relative effect (95% CrI) Network estimate	Anticipated absolute effect (95% CrI)			Certainty of evidence	Interpretation of findings
		Without intervention	With intervention	Difference		
Vaginal progesterone (9 RCTs; 3023 participants)	0.50 (0.34 to 0.70) Network estimate	191 per 1000*	96 per 1000	95 fewer per 1000 (126 fewer to 57 fewer)	High	

Perinatal death (vs placebo or no treatment)

Total studies: 30 RCTs Total participants: 12 119	Relative effect (95% CrI) Network estimate	Anticipated absolute effect (95% CrI)			Certainty of evidence	Interpretation of findings
		Without intervention	With intervention	Difference		
Vaginal progesterone (7 RCTs; 3499 participants)	0.66 (0.44 to 0.97) Network estimate	47 per 1000*	31 per 1000	16 fewer per 1000 (26 fewer to 1 fewer)	Moderate due to imprecision†	

 Clear evidence of benefit; evidence graded moderate or high quality

Chỉ có Progesterone đặt âm đạo có liên quan đến việc giảm hội chứng suy hô hấp, nhiễm trùng huyết, viêm ruột hoại tử và nhập NICU cho trẻ sơ sinh so với nhóm chứng.

Bạn đang nói
rằng
progesterone tự
nhiên có thể
NGĂN NGỪA
sinh non?



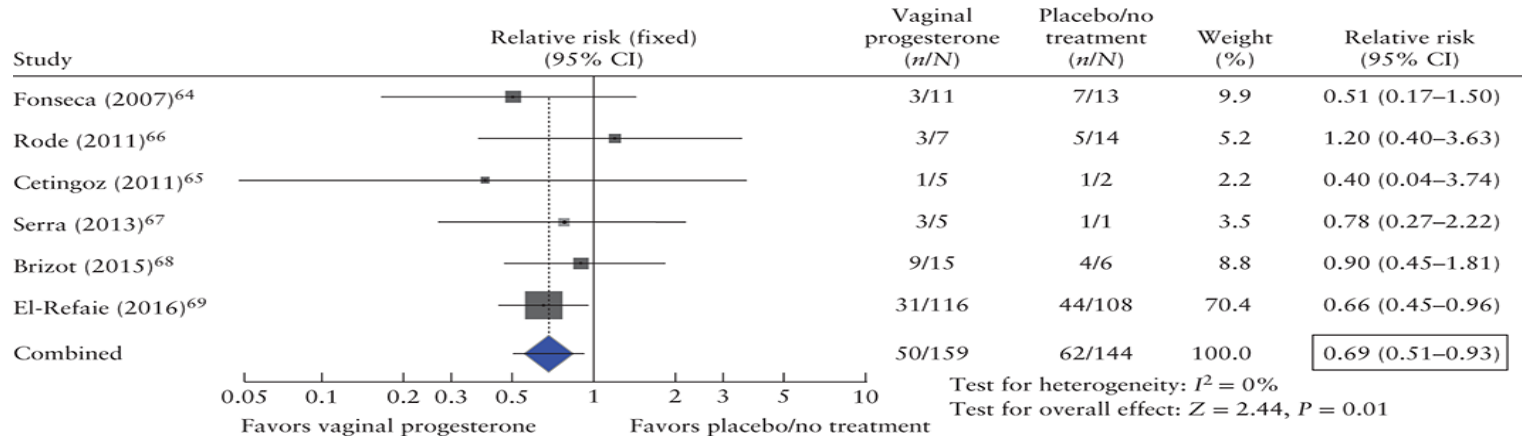
So sánh với các can thiệp khác trong Y học chu sinh / Sản khoa

Can thiệp	Phòng ngừa	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Magnesium sulfate	Sản giật	0.41 (0.29-0.58)	100 (50-100)
Magnesium sulfate	Bại não	0.69 (0.55-0.88)	52 (31-154)
Corticosteroids trước sinh	Suy hô hấp	0.66 (0.59-0.73)	11 (9-14)
	Tử vong sơ sinh	0.69 (0.58-0.81)	22 (16-36)
Progesterone âm đạo cho CTC ngắn	Sinh non <33 tuần	0.55 (0.33-0.92)	14 (8-87)
	Suy hô hấp	0.39 (0.17-0.92)	22 (12-186)

NNT: Number Needed to Treat

Song thai

Tác dụng của progesterone đặt âm đạo trên sinh non trong song thai



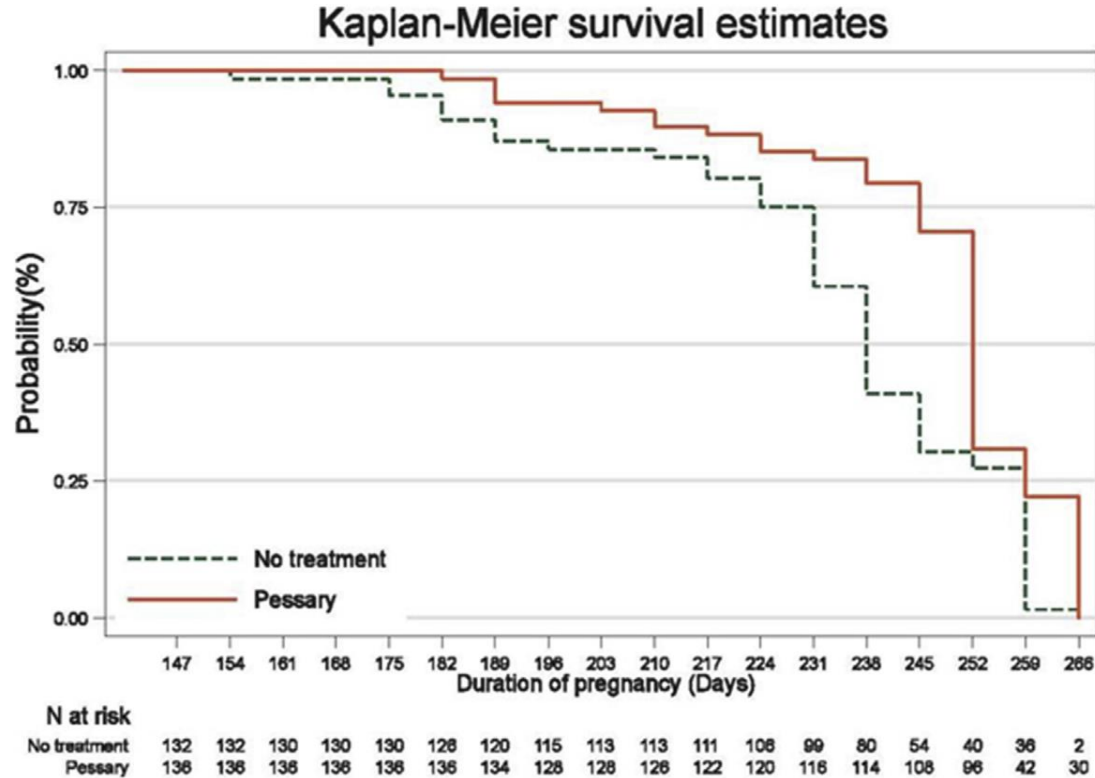
KẾT LUẬN: Sử dụng Progesterone đặt âm đạo trên thai phụ song thai không có triệu chứng nhưng có cổ tử cung ngắn trên siêu âm trong ba tháng giữa thai kỳ làm giảm nguy cơ sinh non ở thời điểm <30 đến <35 tuần, giảm tử vong và bệnh tật sơ sinh, không có bất kỳ ảnh hưởng có hại đối với sự phát triển thần kinh ở trẻ em.

Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins)

Maria Goya, MD, PhD; Maria de la Calle, MD; Laia Pratcorona, MD; Carme Merced, MD; Carlota Rodó, MD; Begoña Muñoz, MD, PhD; Miquel Juan, MD; Ariadna Serrano, MD; Elisa Llurba, MD, PhD; Teresa Higuera, MD, PhD; Elena Carreras, MD, PhD; Luis Cabero, MD, PhD, on behalf of the PECEP-Twins Trial Group



FIGURE 2



print & web 4C/FPO

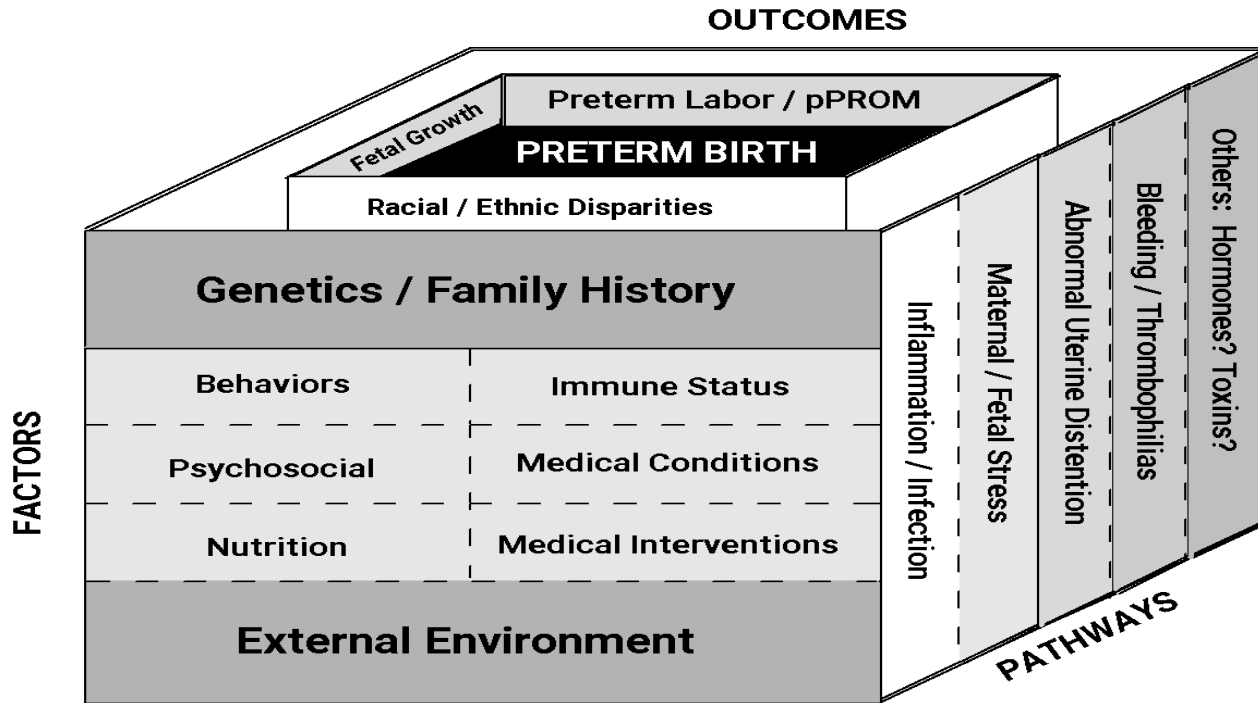
Kaplan-Meier plot of probability of continued pregnancy without delivery among patients receiving cervical pessary compared with expectant management group.

Goya et al. RCT of cervical pessary in twin gestations with short cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2015.



KẾT LUẬN

“Khái niệm hóa”



18 báo cáo trên yếu tố

- Tiền căn sinh non
- Tăng huyết áp/ Tiền sản giật
- Đái tháo đường
- Tuổi mẹ
- BMI
- Chăm sóc tiền sản
- Học vấn- đói nghèo
- thai giới tính nam
- Mổ lấy thai

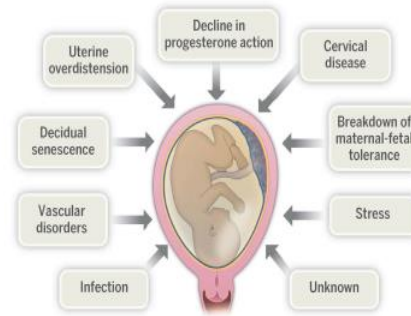
Nguy cơ cá nhân cao
Tần suất thấp hơn trong dân số

Nguy cơ cá nhân thấp
Tần suất cao hơn trong dân số

- Poorly understood mechanism
- 2/3 associated with risk factors without biological basis
- Factors that are not amenable to clinical factors
- Prediction only picks up <50%



Preterm Labour



- EARLY IDENTIFICATION OF RISK FACTORS
- TIMELY DIAGNOSIS
- IDENTIFYING ETIOLOGY

Evidence Based Practice

- Eliminate early elective deliveries
- Progesterone for previous preterm birth
- Regulated ART and SET
- Eliminate maternal smoking
- Pregnancy spacing > 18 months



- PROPHYLACTIC PHARMACOLOGICAL THERAPY
- ROLE FOR TOCOLYSIS
- ESTABLISHING A PLAN TO OPTIMIZE OUTCOMES

- FIGO Best Practice
 - Vaginal Progesterone for short cervix
 - Aspirin for pre eclampsia and preterm birth

**Omega 3
supplementation**



Phòng kết cục xấu cho thai kỳ với Progesterone
Caution with progesterone

**Hành trình khám phá thực sự không phải ở chỗ tìm
kiếm những miền đất mới mà là có cặp mắt nhìn mới**

Marcel Proust, 1923

