

NGHIÊN CỨU VAI TRÒ CỦA SIÊU ÂM DOPPLER ĐỘNG MẠCH TỬ CUNG Ở BA THÁNG GIỮA THAI KÌ TRONG DỰ ĐOÁN TIỀN SẢN GIẬT

Ts Huỳnh Thị Thu Thủy – Bs Huỳnh Thanh Phương Thảo

Tóm tắt

Mục đích nghiên cứu:

1. Xác định độ nhạy, độ chuyên biệt, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của siêu âm Doppler động mạch tử cung trong dự đoán tiền sản giạt ở những thai phụ có tuổi thai 20 – 24 tuần đến khám thai và sanh tại bệnh viện Từ Dũ.
2. Khảo sát tần suất tiền sản giạt, đặc điểm siêu âm Doppler động mạch tử cung và đặc điểm thai phụ liên quan với tiền sản giạt ở những thai phụ có tuổi thai 20 – 24 tuần đến khám thai và sanh tại bệnh viện Từ Dũ.

Kết quả: Qua kết quả nghiên cứu siêu âm Doppler màu động mạch tử cung ở 1048 thai phụ 20 – 24 tuần tại Bệnh viện Từ Dũ chúng tôi ghi nhận có mối quan hệ và có nghĩa thống kê giữa chỉ số trở kháng RI > 0,58 và khuyết đầu tâm trương trong dự đoán tiền sản giạt: Độ nhạy: 90,7% - 76,7%; độ chuyên biệt: 96% - 97,3%; giá trị tiên đoán dương: 49,4% - 55% và giá trị tiên đoán âm: 99,59% - 99%. Tần suất tiền sản giạt trong nhóm nghiên cứu là 4,1%.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền sản giạt là một hội chứng đặc biệt liên quan với thai kì, thường xảy ra sau tuần lễ thứ 20 và biến mất hoàn toàn sau sanh, bao gồm tăng huyết áp kèm với đạm trong nước tiểu [5]. Mặc dù tần suất của tiền sản giạt nói chung chỉ chiếm tỉ lệ khoảng 4-5% thai phụ nhưng hậu quả lại rất nghiêm trọng [62], [66], [69], [77]. Về phía mẹ, tiền sản giạt có thể gây ra những biến chứng như hội chứng HELLP (thiếu máu tán huyết, tăng men gan, giảm tiểu cầu), sản giật, bệnh lý đông máu, sốc và tử vong (tỉ lệ tử vong mẹ khoảng 17,6% hàng năm tại Mỹ) [45], [77]. Về phía con, tiền sản giạt là tác nhân lớn gây ra những bất lợi như: thai chậm tăng trưởng trong tử cung, thai suy, thai chết lưu... và tăng nguy cơ bị cao huyết áp, bệnh lý tim mạch và tiểu đường trong cuộc sống sau này [11], [48]. Dự đoán chính xác tiền sản giạt để theo dõi và điều trị trước sanh nhằm cải thiện bệnh cảnh sau sanh là rất cần thiết [48].

Nhiều tác giả cho rằng hiện tượng co thắt các tiểu động mạch là nguyên nhân gây nên bệnh cảnh lâm sàng của tiền sản giạt-sản giật. Đây là kết quả của sự hình thành bánh nhau bất thường có liên quan với sự xâm lấn tế bào nuôi bất thường vào động mạch xoắn và sự giảm trở kháng mạch máu trong tuần hoàn tử cung nhau [44], [58], [66]. Tuần hoàn tử cung nhau có thể được đánh giá qua siêu âm Doppler động mạch tử cung, đây là kỹ thuật được nhiều nghiên cứu đánh giá là có triển vọng để dự đoán mức độ nguy cơ của tiền sản giạt và thai chậm tăng trưởng trong tử cung.

Siêu âm Doppler động mạch tử cung có thể thực hiện qua ngã âm đạo hoặc ngã bụng trong ba tháng đầu hoặc ba tháng giữa thai kì. Hình ảnh những dạng sóng của động mạch tử cung có thể nhận diện được trên 95% [56]. Siêu âm Doppler động mạch tử cung có rất nhiều chỉ số để đánh giá như: dấu hiệu khuyết đầu tâm trương, chỉ số trở kháng RI, chỉ số đập PI, chỉ số tâm thu/tâm trương S/D...

Tại Việt Nam, có rất ít nghiên cứu về mối liên hệ giữa siêu âm Doppler động mạch tử cung và tiền sản giạt ngoài nghiên cứu của tác giả Ngô Thị Trinh [3] ở những thai phụ trên 36 tuần đã bị tiền sản giạt.

Câu hỏi đặt ra là: Siêu âm Doppler động mạch tử cung có vai trò như thế nào trong dự đoán tiền sản giật? Để trả lời câu hỏi này chúng tôi thực hiện đề tài: **“Nghiên cứu vai trò của siêu âm Doppler động mạch tử cung ở ba tháng giữa thai kỳ trong dự đoán tiền sản giật”** với hai mục tiêu:

- Xác định độ nhạy, độ chuyên biệt, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của siêu âm Doppler động mạch tử cung trong dự đoán tiền sản giật ở những thai phụ có tuổi thai 20 – 24 tuần đến khám thai và sanh tại bệnh viện Từ Dũ.
- Khảo sát tần suất tiền sản giật, đặc điểm siêu âm Doppler động mạch tử cung và đặc điểm thai phụ liên quan với tiền sản giật ở những thai phụ có tuổi thai 20 – 24 tuần đến khám thai và sanh tại bệnh viện Từ Dũ.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Chúng tôi áp dụng phương pháp nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu ở những thai phụ có tuổi thai 20 – 24 tuần đến khám thai và sanh tại bệnh viện Từ Dũ trong thời gian từ tháng 9 năm 2009 đến tháng 5 năm 2010.
- Chúng tôi tiến hành phỏng vấn thai phụ, ghi nhận chỉ số RI và dấu hiệu khuyết đầu tâm trương ĐMTC trong thời gian 15/9/2009 đến 31/12/2009.
- Sau đó chúng tôi theo dõi số đo huyết áp và đạm niệu các thai phụ đã chọn cho đến lúc sanh.
- Các số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Epidata và Epidata analysis 3.0, Epi Info 2005.
- Các tỉ lệ được trình bày dưới dạng phần trăm (%) và kiểm định bằng test chi – square, có hiệu chỉnh Yates khi giá trị ≤ 5 . Sự khác biệt được xem như có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Cỡ mẫu ban đầu trong nghiên cứu là 1118 thai phụ, trong thời gian nghiên cứu có 70 thai phụ bị mất dấu, vì vậy còn lại 1048 thai phụ (chiếm tỉ lệ 93,7%).

3.1.1 Đặc điểm thai phụ

- Tuổi trung bình của thai phụ tham gia nghiên cứu là $26 \pm 3,1$, trong đó nhóm tuổi < 20 chiếm tỉ lệ thấp nhất là 4,1%, nhóm tuổi 20 – 34 chiếm tỉ lệ cao nhất là 68,4% và nhóm tuổi ≥ 35 chiếm 27,5%. Đồng thời chúng tôi cũng ghi nhận thai phụ có con so chiếm tỉ lệ 57% và con rạ chiếm 43%.
- Trong nghiên cứu của chúng tôi có 94% thai phụ có tiền sử bình thường, 3,6% thai phụ có tiền sử TSG trong lần sanh trước và 2,4% thai phụ có người thân trong gia đình bị TSG.

3.1.2 Đặc điểm siêu âm

- Trong 1048 thai phụ tham gia nghiên cứu thì chúng tôi ghi nhận có 79 thai phụ có chỉ số trở kháng RI $> 0,58$ chiếm tỉ lệ 7,53% và 969 thai phụ có RI $\leq 0,58$ chiếm 92,47%.
- Trong 1048 thai phụ tham gia nghiên cứu thì có 60 thai phụ có dấu hiệu khuyết đầu tâm trương ĐMTC chiếm tỉ lệ 5,7%.

3.2 Đặc điểm nhóm thai phụ TSG

3.2.1 Đặc điểm thai phụ

- Trong 1048 thai phụ tham gia nghiên cứu thì có 43 thai phụ được chẩn đoán TSG, chiếm 4,1%.
- Những thai phụ ≥ 35 tuổi thì TSG chiếm 4,9% gấp 1,66 lần so với những thai phụ nhóm tuổi 20 – 34 tuổi (2,9%), có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê ($P = 0,18 > 0,05$).
- Những thai phụ < 20 tuổi thì TSG chiếm 18,6% gấp 6,35 lần so với nhóm tuổi 20 – 34 tuổi. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P < 0,00001$; RR: 2,99~13,5).
- Trong 43 thai phụ TSG thì có 17 thai phụ con so chiếm tỉ lệ 4,4% và gấp 1,16 lần thai phụ có con ả. Có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê ($P=0,73$).
- Những thai phụ có người thân trong gia đình (chị, em, mẹ) bị TSG thì nguy cơ bị TSG là 8%, cao gấp 2,39 lần so với những thai phụ bình thường (3,4%). Có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê ($P=0,48$).
- Những thai phụ đã từng bị TSG thì nguy cơ mắc TSG là 21,1%, cao gấp 6,28 lần so với thai phụ bình thường. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P=0,00005$, KTC 95%: 3,12~12,67).

3.2.2 Đặc điểm siêu âm

3.2.2.1 $RI > 0,58$ liên quan với tuổi thai phụ và TSG

- Chúng tôi ghi nhận rằng có 76,5% thai phụ ≥ 35 tuổi có $RI > 0,58$ biểu hiện TSG và có nguy cơ cao gấp 2,1 lần so với những thai phụ 20 – 34 tuổi có $RI > 0,58$, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P=0,01$).
- Những thai phụ dưới 20 tuổi có $RI > 0,58$ thì biểu hiện TSG là 85,7% và cao gấp 2,36 lần so với những thai phụ 20 – 34 tuổi có $RI > 0,58$, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P=0,03$).

3.2.2.2 $RI > 0,58$ liên quan với tiền thai và TSG

- Chúng tôi nhận thấy có 54,8% thai phụ con so có $RI > 0,58$ bị TSG, cao gấp 1,27 lần so với những thai phụ con ả có $RI > 0,58$ (43,2%). Có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê ($P=0,42 > 0,05$).

3.2.2.3 $RI > 0,58$ liên quan với tiền sử thai phụ và TSG

- Chúng tôi ghi nhận những thai phụ có người thân trong gia đình bị TSG và trong lần mang thai này, thai phụ có $RI > 0,58$ thì có biểu hiện TSG chiếm 66,7% cao gấp 1,54 lần so với những thai phụ bình thường có $RI > 0,58$ (43,3%). Có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê ($P=0,83$).
- Còn đối với thai phụ đã từng mắc TSG và trong lần mang thai này có $RI > 0,58$ thì có biểu hiện TSG là 88,9% và cao gấp 2,07 lần so với thai phụ có tiền căn bình thường và có $RI > 0,58$. Có sự khác biệt và có ý nghĩa thống kê ($P=0,025$).

3.2.2.4 *Khuyết đầu tâm trương liên quan với tuổi thai phụ và TSG*

- Những thai phụ ≥ 35 tuổi có khuyết đầu tâm trương ĐMTC thì TSG chiếm 86,7%, cao gấp 2,4 lần so với những thai phụ 20 – 34 tuổi (36,8%). Có sự khác biệt và có ý nghĩa thống kê ($P=0,003$).
- Những thai phụ < 20 tuổi có khuyết đầu tâm trương ĐMTC thì TSG chiếm 85,7%, cao gấp 2,3 lần so với những thai phụ 20 – 34 tuổi. Có sự khác biệt và có ý nghĩa thống kê ($P=0,0047$).

3.2.2.5 *Khuyết đầu tâm trương liên quan với tiền thai và TSG*

- Những thai phụ con so có khuyết đầu tâm trương ĐMTC thì tỉ lệ TSG là 58,1% cao gấp 1,12 lần so với những thai phụ con rạ có khuyết đầu tâm trương (51,7%). Có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê ($P=0,81$).

3.2.2.6 *Khuyết đầu tâm trương liên quan với tiền sử và TSG*

- Những thai phụ có người thân trong gia đình bị TSG có khuyết đầu tâm trương ĐMTC thì TSG chiếm 66,7%, cao gấp 1,39 lần so với những thai phụ bình thường có KĐTT (47,9%). Có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê ($P=0,97$).
- Những thai phụ có tiền sử TSG và trong lần mang thai này có KĐTT thì TSG chiếm 88,9%, cao gấp 1,86 lần so với những thai phụ bình thường có KĐTT. Có sự khác biệt và có ý nghĩa thống kê ($P=0,05$, KTC 95%:1,28~2,7).

3.2.2.7 *Giá trị của chỉ số RI > 0,58 trong dự đoán TSG*

- Độ nhạy : 90,7%
- Độ chuyên biệt : 96%
- Giá trị tiên đoán dương : 49,4%
- Giá trị tiên đoán âm : 99,59%

Có mối liên quan giữa RI >0,58 và TSG, có ý nghĩa thống kê $P =0,00001$, RR: 119,59, KTC 95%: 43,86~326,11.

3.2.2.8 *Giá trị của khuyết đầu tâm trương trong dự đoán TSG*

- Độ nhạy : 76,7%
- Độ chuyên biệt : 97,3%
- Giá trị tiên đoán dương : 55%
- Giá trị tiên đoán âm : 98,99%

Có mối liên quan giữa khuyết đầu tâm trương ĐMTC và TSG, có ý nghĩa thống kê $P =0,0000<0,001$; RR: 54,34; KTC 95%: 28,15~104,9.

3.2.2.9 *Giá trị của RI > 0,58 và khuyết đầu tâm trương trong dự đoán TSG*

- Độ nhạy : 69,8%
- Độ chuyên biệt : 98,5%
- Giá trị tiên đoán dương : 66,7%
- Giá trị tiên đoán âm : 98,7%

Có mối liên quan giữa RI >0,58 + KĐTT và TSG, có ý nghĩa thống kê $P =0,0000<0,001$; RR: 51,44; KTC 95%: 28,85~91,7.

4. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm nhóm TSG

4.1.1 Tần suất TSG

Như chúng ta đã biết TSG là tác nhân lớn gây ra những bất lợi cho thai như: thai chậm tăng trưởng trong tử cung, thai suy, thai chết lưu... và tăng nguy cơ bị cao huyết áp, bệnh lý tim mạch và tiểu đường trong cuộc sống sau này cũng như gây bất lợi cho người mẹ như: có nguy cơ bị tổn thương gan, thận, chảy máu không cầm được hay co giật khi chuyển dạ [11], [46].

Trong nghiên cứu của chúng tôi tần suất TSG là 4,1%. Kết quả này cao hơn so với ước tính ban đầu của chúng tôi là 3% khi tính cỡ mẫu nghiên cứu. Tuy nhiên kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Irion O và Cs [40] là 4% khi tiến hành đo ĐMTC ở 1159 thai phụ con so có tuổi thai 26 tuần.

Ngoài ra, cũng có nhiều nghiên cứu công bố tần suất TSG khác nhau như nghiên cứu của North và Cs [52] khi tiến hành nghiên cứu ở 457 thai phụ có tuổi thai từ 19 – 24 tuần, tác giả ghi nhận tỉ lệ TSG là 3,3%.

Còn theo nghiên cứu của Kurdi W và Cs [46] khi tiến hành nghiên cứu 946 thai phụ có tuổi thai từ 19 – 21 tuần, tác giả cũng ghi nhận tỉ lệ TSG là 2,2% (21/946 thai phụ).

Nghiên cứu của Bewley và Cs [14] khi tiến hành khảo sát ĐMTC ở 925 thai phụ có tuổi thai từ 16 – 24 tuần, kết quả tần suất TSG chiếm 4,6%.

Mặc khác cũng có nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ TSG cao hơn nghiên cứu của chúng tôi rất nhiều như nghiên cứu của Coleman và Cs [23] là 27,5%.

Như vậy, tần suất TSG có sự dao động tùy theo dân số nghiên cứu.

4.1.2 Liên quan giữa tuổi thai phụ với TSG

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có mối liên hệ giữa tuổi của thai phụ và TSG. Những thai phụ dưới 20 tuổi thì nguy cơ TSG gấp 6,36 lần so với nhóm từ 20 đến 34 tuổi, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P < 0,0001$).

Kết quả của chúng tôi phù hợp với tài liệu “Sản phụ khoa (2006)” của bộ môn Phụ sản trường Đại Học Y Dược [2] và tác giả Leona Poon [47] tại hội nghị Việt – Pháp- Châu Á Thái Bình Dương lần thứ 8 do Bệnh viện Từ Dũ tổ chức năm 2008.

Còn những thai phụ trong nhóm trên hoặc bằng 35 tuổi thì có nguy cơ bị TSG gấp 1,66 lần so với những thai phụ trong nhóm từ 20 đến 34 tuổi, có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng phù hợp với nhận định của Leona [47].

4.1.3 Liên quan giữa tiền thai với TSG

Theo nghiên cứu của Schulman H và Cs năm 1984 [64] thì TSG thường xảy ra ở người con so (con lần đầu) hơn ở người con rạ (con thứ hai trở lên). Giả thuyết cho vấn đề này là có thể do người con so lần đầu tiếp xúc với gai nhau [26].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 57% thai phụ có con so và 43% thai phụ có con rạ, nguy cơ TSG ở nhóm thai phụ có con so gấp 1,16 lần so với thai phụ có con rạ, có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê ($P=0,73$).

Theo nghiên cứu của tác giả Ngô Thị Trinh [3] năm 2006 ở những thai phụ có tuổi thai trên 36 tuần, thì cũng có nhận định giống nghiên cứu của chúng tôi và cũng phù hợp với nhận định của tài liệu “Sản phụ khoa 2006” [2].

4.1.4 Liên quan giữa tiền sử thai phụ với TSG

Thai phụ có tiền sử bị TSG thì nguy cơ bị TSG lần mang thai sau rất cao [23], [47]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 3,6% thai phụ đã từng bị TSG trong lần mang thai trước.

Bhattacharya S và Cs [15] ghi nhận rằng những thai phụ có tiền sử bị TSG thì sẽ bị TSG gấp 5,4 lần so với những thai phụ bình thường và chiếm 19,4%. Trong nghiên cứu của chúng tôi những thai phụ đã từng bị TSG thì có biểu hiện TSG là 21%, cao gấp 6,28 lần so với thai phụ không từng bị TSG. Có sự khác biệt và có ý nghĩa thống kê ($P=0,0005$). Kết quả này phù hợp với tỉ lệ của Campbell S và Cs [20] là 22% khi tác giả tiến hành nghiên cứu ở 126 thai phụ có nguy cơ cao TSG.

Như đã đề cập ở trên, TSG có liên quan đến yếu tố di truyền. Nghĩa là khi những người thân trong gia đình của thai phụ bị TSG thì thai phụ cũng có nguy cơ mắc TSG. Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy, những thai phụ có người thân trong gia đình bị TSG thì nguy cơ bị TSG gấp 2,39 lần so với những thai phụ bình thường, mặc dù có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê ($P=0,48$).

4.2 Đặc điểm siêu âm

4.2.1 RI > 0,58 liên quan với tuổi thai phụ và TSG

Chúng ta đã biết, TSG thường xảy ra ở những thai phụ dưới 20 tuổi và trên 35 tuổi [47].

Theo nghiên cứu của chúng tôi, trong số 79 thai phụ có RI > 0,58 thì có 17 thai phụ trong nhóm tuổi ≥ 35 tuổi. Tỉ lệ biểu hiện TSG ở nhóm tuổi này là 76,5% và nguy cơ cao gấp 2,1 lần so với những thai phụ từ 20 đến 34 tuổi có RI > 0,58, có sự khác biệt và có ý nghĩa thống kê ($P=0,01$, KTC 95%: 1,36~3,26). Tuy nhiên, chúng tôi chưa ghi nhận được tài liệu đề cập về vấn đề này.

Đối với thai phụ < 20 tuổi và có RI > 0,58 thì có 85,5% trường hợp biểu hiện TSG và cao gấp 2,36 lần so với những thai phụ từ 20 - 34 tuổi có RI > 0,58, có sự khác biệt và có ý nghĩa thống kê ($P=0,03$, KTC: 1,48~3,74). Chúng tôi cũng chưa ghi nhận được tài liệu nào đề cập về vấn đề này.

Từ đó chúng tôi nhận thấy rằng, những thai phụ trong nhóm tuổi dưới 20 tuổi kèm theo có RI > 0,58 là có nguy cơ TSG cao nhất, đồng thời thông qua kết quả này, chúng tôi hy vọng có thể giúp cho các bác sĩ lâm sàng chú ý tới đặc điểm này để quá trình theo dõi thai được tốt hơn.

4.2.2 RI > 0,58 liên quan với tiền thai và TSG

Theo Leona [47], TSG thường xảy ra ở những phụ nữ chưa có con cao hơn những phụ nữ đã có con. Giả thuyết này cũng được Cunningham [26] giải thích rằng, có thể do người con so lần đầu tiếp xúc với gai nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi thì có 54,8% thai phụ có RI > 0,58 và có con lần đầu bị TSG, cao hơn nhóm thai phụ có con lần thứ hai trở lên. Có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Ngô Thị Trinh [3].

4.2.3 RI > 0,58 liên quan với tiền sử thai phụ và TSG

Trong 79 thai phụ có chỉ số trở kháng RI > 0,58 thì có 9 thai phụ đã từng bị TSG trong lần sinh trước. Trong suốt quá trình theo dõi, chúng tôi ghi nhận có 8/9 thai phụ có biểu hiện TSG, chiếm tỉ lệ khá cao 88,9%. Vì vậy nguy cơ bị TSG ở những thai phụ đã từng bị TSG và có RI > 0,58 cao gấp 2,07 lần so với thai phụ có tiền sử bình thường và có RI > 0,58. Có sự khác biệt và có ý nghĩa thống kê ($P=0,025$).

Theo nghiên cứu của Bhattacharya S và Cs [15] thì những thai phụ có tiền căn bị TSG thì sẽ có nguy cơ bị TSG gấp 5,4 lần so với những thai phụ có tiền căn bình thường. Vì vậy, cần phải tư vấn và theo dõi sát những thai phụ có tiền căn TSG kèm theo có RI > 0,58 nhằm phát hiện sớm TSG để giảm các nguy cơ bất lợi cho mẹ và con.

Cũng theo nhận định của Bhattacharya S và Cs [15] và Leona Poon [47] thì yếu tố di truyền có liên quan đến TSG. Nghĩa là khi những người thân trong gia đình của thai phụ (như chị, em và mẹ) bị TSG thì thai phụ cũng có nguy cơ mắc TSG.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, những thai phụ có RI > 0,58 và kèm theo có người thân trong gia đình bị TSG thì biểu hiện TSG là 66,7% cao gấp 1,54 lần so với những thai phụ có RI > 0,58 và có tiền căn bình thường. Mặc dù có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Như vậy, những thai phụ có RI > 0,58 kèm theo tiền sử bản thân bị TSG hoặc có người thân đã từng bị TSG thì có nguy cơ TSG cao hơn thai phụ có RI > 0,58 và có tiền sử bình thường.

Mặc dù chúng tôi chưa tìm được tài liệu nào ghi nhận tỉ lệ cụ thể nhưng chúng tôi hy vọng có thể giúp ích được phần nào cho bác sĩ lâm sàng lưu ý hơn trong việc quản lý thai kỳ có nguy cơ bị TSG.

4.2.4 Khuyết đầu tâm trương liên quan với tuổi thai phụ và TSG

Theo Gregory R Devore [35] thì khuyết đầu tâm trương là dạng bất thường ĐMTC loại II, dạng này nghiêm trọng hơn loại I chỉ có tăng trở kháng RI. Khuyết đầu tâm trương xuất hiện là hậu quả của sự tăng trở kháng với lưu lượng dòng máu vào bánh nhau, nguyên nhân là do các mạch máu trong nhau không lớn lên hoặc dẫn nở không tốt.

Qua khảo sát siêu âm Doppler màu ĐMTC thì chúng tôi ghi nhận có 60 thai phụ có khuyết đầu tâm trương. Trong đó có 15 thai phụ có KĐTT thuộc nhóm tuổi ≥ 35 tuổi, tỉ lệ TSG ở nhóm này là 86,7% (13/15 thai phụ) và cao gấp 2,4 lần so với những thai phụ có KĐTT trong nhóm 20 – 34 tuổi. Có sự khác biệt và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Chúng tôi cũng nhận thấy trong nhóm tuổi ≥ 35 thì những thai phụ có khuyết đầu tâm trương sẽ có tỉ lệ TSG là 86,7%, cao hơn tỉ lệ những thai phụ có RI > 0,58 có TSG là 76,5%.

Đối với những thai phụ có tuổi thai dưới 20 tuổi kèm theo khuyết đầu tâm trương thì biểu hiện TSG là 85,7% cũng tương đương với nhóm trên 35 tuổi (86,7%). Đồng thời nhóm dưới 20 tuổi kèm khuyết đầu tâm trương có nguy cơ TSG cao gấp 2,3 lần so với nhóm từ 20 – 34 tuổi. Có sự khác biệt và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Chúng tôi chưa ghi nhận nghiên cứu nào nói về tỉ lệ này.

4.2.5 Khuyết đầu tâm trương liên quan với tiền thai và TSG

Chúng tôi nhận thấy rằng thai phụ có con lần đầu có dấu hiệu khuyết đầu tâm trương kèm theo thì biểu hiện TSG là 58,1% cao hơn so với thai phụ có con lần hai trở lên. Có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê.

4.2.6 Khuyết đầu tâm trương liên quan với tiền sử thai phụ và TSG

Trong nghiên cứu của chúng tôi, những thai phụ có tiền sử bản thân bị TSG và trong lần mang thai này có khuyết đầu tâm trương thì biểu hiện TSG là 88,9% cao gấp 1,86 lần so với những thai phụ bình thường và có khuyết đầu tâm trương. Có sự khác biệt và có ý nghĩa thống kê ($P=0,05$, KTC 95%: 1,28~2,7). Tỉ lệ này cũng tương tự ở những thai phụ có RI > 0,58 kèm tiền sử bị TSG. Chúng tôi chưa ghi nhận được nghiên cứu nào đề cập đến vấn đề này.

Đối với thai phụ có người thân trong gia đình bị TSG và khi mang thai có khuyết đầu tâm trương thì có biểu hiện TSG 66,7% cao gấp 1,39 lần so với những thai phụ có tiền căn bình thường có kèm theo có khuyết đầu tâm trương. Có sự khác biệt và không có ý nghĩa thống kê ($P=0,97$).

4.3 Giá trị của chỉ số RI > 0,58 trong dự đoán TSG

Như chúng ta đã biết, tuần hoàn tử cung nhau có thể đánh giá được qua siêu âm Doppler màu ĐMTC. Kỹ thuật này được nhiều nghiên cứu đánh giá là có triển vọng để dự đoán mức độ nguy cơ của TSG và thai chậm tăng trưởng trong tử cung [6], [34], [49], [56], [71]. Khi có những dạng sóng bất thường trên ĐMTC thì siêu âm Doppler có thể nhận diện được trên 95% [56].

Khi tử cung không có thai thì trở kháng mạch máu tử cung cao. Trong thời kỳ mang thai thì trở kháng mạch máu thấp là do các mạch máu dẫn nở để cung cấp oxy và chất dinh dưỡng cho bào thai [15].

Trong TSG sẽ có sự xâm lấn của tế bào nuôi vào các động mạch xoắn gây ra chỉ số trở kháng cao ($RI > 0,58$). Vì vậy qua siêu âm Doppler màu chúng ta có thể xác định được bất thường ĐMTC. Từ đó tính được độ nhạy, độ chuyên biệt, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của các chỉ số Doppler trong dự đoán TSG.

Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy, khi dựa vào chỉ số trở kháng $RI > 0,58$ thì độ nhạy trong dự đoán TSG là 90,7%, độ chuyên biệt 96%, giá trị tiên đoán dương 49,4% và giá trị tiên đoán âm là 99,6%. Có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$, RR: 119,59, KTC 95%: 43,86~326,11). Nghĩa là khả năng phát hiện đúng TSG bằng siêu âm Doppler màu ĐMTC là 90,7%, khả năng phát hiện đúng không bị TSG là 96%, khả năng thai phụ có TSG khi có $RI > 0,58$ là 49,4% và khả năng nhận diện thai phụ bình thường khi RI bình thường là 99,6%.

Theo nghiên cứu của Valensise và Cs [75] khi tiến hành nghiên cứu 272 thai phụ có tuổi thai 22 tuần, thì độ nhạy và độ chuyên biệt trong dự đoán TSG là 89% và 93%, kết quả này tương đương nghiên cứu của chúng tôi.

Theo nghiên cứu của Aquilina J và Cs [9] ở 614 thai phụ trong ba tháng giữa thai kỳ, tác giả ghi nhận các chỉ số trở kháng ĐMTC có độ nhạy 88%, độ đặc hiệu 83%, kết quả này hơi thấp so với nghiên cứu của chúng tôi, có thể do tác giả định nghĩa chỉ số RI bất thường là $> 0,55$.

Một nghiên cứu khác của Steel và Cs [72] khi tiến hành khảo sát ĐMTC ở 1014 thai phụ có tuổi thai từ 18 – 24, kết quả độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của siêu âm Doppler màu ĐMTC lần lượt là 63%, 83%, 10%, 99%. Như vậy độ nhạy và giá trị tiên đoán dương thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi, còn độ chuyên biệt và giá trị tiên đoán âm tương đương với nghiên cứu của chúng tôi.

Theo nghiên cứu khác của Harrington và Cs [37] khi tiến hành nghiên cứu với cỡ mẫu là 1233 thai phụ có tuổi thai 20 tuần, tác giả ghi nhận độ nhạy, độ chuyên biệt, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm là 77%, 94%, 33% và 99%. Kết quả này có độ chuyên biệt và giá trị tiên đoán âm tương đương với nghiên cứu của chúng tôi.

Theo nghiên cứu của Frusca và Cs [33] ở 419 thai phụ có tuổi thai 20 tuần, thì độ nhạy là 77% và 50%. Kết quả thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Jeltsje S Cnossen [43] khi tiến hành tổng hợp 11 nghiên cứu với cỡ mẫu là 3778 ghi nhận với chỉ số trở kháng $RI > 0,58$ thì có độ nhạy từ 62% – 86% và độ chuyên biệt từ 71% - 87%. Kết quả này cũng thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Theo nghiên cứu của Ohkuchi A và Cs [53] khi tiến hành khảo sát 288 thai phụ có tuổi thai từ 16 – 24 tuần ghi nhận độ nhạy, độ chuyên biệt, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của siêu âm Doppler màu ĐMTC với chỉ số $RI > 0,58$ là 67%, 85%, 12% và 99%. Chúng tôi nhận thấy chỉ có giá trị tiên đoán âm tương đương với nghiên cứu của chúng tôi.

Theo nghiên cứu North RA và Cs [52] tiến hành khảo sát ĐMTC ở 457 thai phụ có tuổi thai từ 19 – 24 tuần, tác giả chọn chỉ số trở kháng bất thường là khi $RI > 0,57$. Kết quả, độ nhạy, độ chuyên biệt, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm là 27%, 89%, 8% và 98%. Chúng tôi nhận thấy độ nhạy và giá trị tiên đoán dương của North RA thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi, có thể do tác giả chọn chỉ số trở kháng $RI > 0,57$.

Còn trong nghiên cứu của Coleman và Cs [23] khi tiến hành khảo sát những thai phụ có nguy cơ cao bị TSG, tác giả ghi nhận độ nhạy, độ chuyên biệt, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm là 91%, 42%, 37% và 92%, như vậy độ nhạy tương đương nghiên cứu của chúng tôi.

4.4 Giá trị của khuyết đầu tâm trương ĐMTC trong dự đoán TSG

Như đã nêu trên, khuyết đầu tâm trương là một dạng bất thường động mạch tử cung loại II [35]. KĐTT là hậu quả của sự tăng trở kháng với lưu lượng dòng máu vào bánh nhau. Nguyên nhân là do các mạch máu dẫn nở không đủ. Sự hiện diện của KĐTT thậm chí với RI bình thường xảy ra ở các bệnh nhân có nguy cơ cao là một kết cục bất lợi cho thai.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận được giá trị của khuyết đầu tâm trương trong dự đoán TSG với độ nhạy 76,7%, độ chuyên biệt 97,3%, giá trị tiên đoán dương 55% và giá trị tiên đoán âm 99%.

Nghĩa là khả năng phát hiện TSG khi có KĐTT là 55% cao hơn so với dùng giá trị $RI > 0,58$ (49,4%). Khả năng phát hiện đúng TSG là 76,7%, khả năng phát hiện đúng những thai phụ không bị TSG là 97,3% và khả năng phát hiện thai phụ bình thường khi không có KĐTT là 99%.

Theo Bower S và Cs [16] năm 1993 khi tiến hành đánh giá khuyết đầu tâm trương và hình ảnh ĐMTC ở 2058 sản phụ có tuổi thai từ 18 – 24 tuần thì kết quả ghi nhận độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán âm của KĐTT trong dự đoán TSG khá cao lần lượt là 78%, 95% và 99%. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

Ngoài ra, Thawalwong Ratanasiri và Cs [73] khi tiến hành nghiên cứu ở 420 thai phụ có tuổi thai từ 18 – 22 tuần đã ghi nhận rằng trong dự đoán TSG thì KĐTT có độ nhạy 78,6% và độ chuyên biệt 89%, kết quả này gần tương đương với kết quả của chúng tôi.

Một nghiên cứu khác của Ohkuchi và Cs [53] khi khảo sát 288 thai phụ bình thường từ 16 – 23,9 tuần để xác định thai phụ có nguy cơ. Kết cục độ nhạy là 67% và độ đặc hiệu là 81%, giá trị tiên đoán âm là 99%. Kết quả này hơi thấp so với nghiên cứu của chúng tôi, có thể do cỡ mẫu của nghiên cứu nhỏ. Tuy nhiên giá trị tiên đoán âm tương đương với nghiên cứu của chúng tôi. Điều này càng khẳng định rằng khả năng phát hiện thai phụ bình thường khi không có KĐTT rất cao.

Theo Jeltsje S. Cnossen và Cs [43] khi tiến hành tổng hợp 8 nghiên cứu với cỡ mẫu 4205 thai phụ có nguy cơ TSG thấp, tác giả cũng ghi nhận độ nhạy và độ chuyên biệt của siêu âm phát hiện notch trong dự đoán TSG là 74% và 84%.

Vậy khuyết đầu tâm trương có giá trị trong dự đoán TSG khá cao và có ý nghĩa thống kê $P = 0,0000 < 0,001$; RR: 54,34; KTC 95%: 28,15~104,9.

4.5 Kết hợp giữa $RI > 0,58$ và khuyết đầu tâm trương

Đây là dạng bất thường nghiêm trọng nhất của ĐMTC (loại III). Khi thai phụ có bất thường ĐMTC loại này sẽ có nguy cơ kết cục bất lợi nhất cho mẹ và con [35].

Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận giá trị của $RI > 0,58$ kèm theo KĐTT như sau: độ nhạy là 69,8%, độ chuyên biệt là 98,5%, giá trị tiên đoán dương là 66,7% và giá trị tiên đoán âm là 98,7%. Có ý nghĩa thống kê ($P < 0,001$).

Theo Jeltsje S. Cnossen và Cs [43] khi tiến hành tổng hợp 5 nghiên cứu với 1654 thai phụ tham gia nghiên cứu thì tác giả ghi nhận độ nhạy của hai dấu hiệu này là 72% và độ chuyên biệt là 87%.

Còn theo nghiên cứu của Coleman và Cs [23] khi tiến hành nghiên cứu ở 116 thai phụ có tuổi thai từ 22 – 24 tuần, tác giả nhận thấy độ nhạy, độ chuyên biệt, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm lần lượt là 63%, 72%, 50%, 82%. Kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu của chúng tôi.

5. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu siêu âm Doppler màu động mạch tử cung ở 1048 thai phụ 20 – 24 tuần tại Bệnh viện Từ Dũ chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số trở kháng RI > 0,58 trong dự đoán tiền sản giật: Độ nhạy: 90,7%; độ chuyên biệt: 96%; giá trị tiên đoán dương: 49,4% và giá trị tiên đoán âm: 99,59%.
- Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa dấu hiệu khuyết đầu tâm trương trong dự đoán tiền sản giật: Độ nhạy: 76,7%; độ chuyên biệt 97,3%; giá trị tiên đoán dương 55% và giá trị tiên đoán âm 99%.
- Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa RI > 0,58 và dấu hiệu khuyết đầu tâm trương trong dự đoán tiền sản giật: Độ nhạy, độ chuyên biệt, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm là 69,8%, 98,5%, 66,7 và 98,7%.
- Tần suất tiền sản giật trong nhóm nghiên cứu là 4,1%.
- Chỉ số trở kháng động mạch tử cung bất thường (RI > 0,58) trong nhóm nghiên cứu chiếm 7,53%.
- Dấu hiệu khuyết đầu tâm trương động mạch tử cung trong nhóm nghiên cứu chiếm 5,7%.

Phụ lục 1: Chỉ số siêu âm

	Giá trị	TSG	Không TSG	% TSG	RR	KTC 95%	P
RI ≤ 0,58	969	4	965	0,41			
RI > 0,58	79	39	40	49,4			
Tổng	1048	43	1005	4,1			
RI (P) > 0,58	22	9	13	40,91	1		
RI (T) > 0,58	25	12	13	48,00	1,17	0,61~2,24	0,84
RI 2 bên > 0,58	32	18	14	56,25	1,38	0,76~2,48	0,40
KĐTT (P)	18	6	12	33,3	1		
KĐTT (T)	20	9	11	45,0	1,35	0,6~3,04	0,68
KĐTT hai bên	22	18	4	81,8	2,45	1,24~4,86	0,005
KĐTT	60	33	27	55			
Không KĐTT	988	10	978	1			

Phụ lục 2: Các yếu tố liên quan đến TSG

<i>Tuổi thai phụ</i>	Tổng	TSG	Không TSG	Tỉ lệ %TSG	RR	KTC 95%	P
< 20 tuổi	43	8	35	18,6	6,35	2,99~13,5	0,00001
20 – 34 tuổi	717	21	696	2,9	1		
≥ 35 tuổi	288	14	274	4,9	1,66	0,86~3,22	0,18
<i>Tiền thai</i>							
Con so	595	26	569	4,4	1,16	0,64~2,12	0,73
Con rạ	453	17	436	3,8	1		
<i>Tiền sử</i>							
Bình thường	985	33	952	3,4	1		
Bản thân bị TSG	38	8	30	21,1	6,28	3,12~12,67	0,0005
Gia đình có người bị TSG	25	2	23	8,0	2,39	0,61~9,41	0,48

Phụ lục 3: Các thai phụ có chỉ số trở kháng RI > 0,58

<i>Tuổi thai phụ</i>	RI > 0,58	TSG	Không TSG	Tỉ lệ % TSG	RR	KTC 95%	P
< 20 tuổi	7	6	1	85,7	2,36	1,48~3,74	0,03
20 – 34 tuổi	55	20	35	36,4	1		
≥ 35 tuổi	17	13	4	76,5	2,1	1,36~3,26	0,01
<i>Tiền thai</i>							
Con so	42	23	19	54,8	1,27	0,8~2,01	0,42
Con rạ	37	16	21	43,2	1		
<i>Tiền sử</i>							
Bình thường	67	29	38	43,3	1		
Bản thân bị TSG	9	8	1	88,9	2,07	1,44~2,99	0,025
Gia đình có người bị TSG	3	2	1	66,7	1,54	0,66~3,59	0,83

Phụ lục 4: Dấu hiệu khuyết đầu tâm trương

<i>Tuổi thai phụ</i>	ĐTT	TSG	Không TSG	Tỉ lệ % TSG	RR	KTC 95%	P
< 20 tuổi	7	6	1	85,7	2,3	1,39~3,89	0,047
20 – 34 tuổi	38	14	24	36,8	1		
≥ 35 tuổi	15	13	2	86,7	2,4	1,48~3,73	0,003
Tiền thai							
Con so	31	18	13	58,1	1,12	0,7~1,78	0,81
Con rạ	29	15	14	51,7	1		
Tiền sử							
Bình thường	48	23	25	47,9	1		
Bản thân bị TSG	9	8	1	88,9	1,86	1,28~2,7	0,05
Gia đình có người bị TSG	3	2	1	66,7	1,39	0,59~3,26	0,97

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Phan Trường Duyệt (2004), *Kỹ thuật siêu âm và ứng dụng trong Sản Phụ khoa*, Nhà xuất bản khoa học và Kỹ thuật Hà Nội, tr. 209-111, 301-302, 310-312.
2. Đại học Y Dược TPHCM (2006), *Sản phụ khoa*, Nhà xuất bản Y học, Tập 1, tr. 400-411.
3. Ngô Thị Trinh (2006), *Vai trò của siêu âm Doppler trong khảo sát thai trên bệnh nhân tiền sản giật*, Đại học Y Dược TPHCM, tr. 41- 69.
4. Nguyễn Quang Trọng (2008), *Siêu âm sản khoa thực hành*, Nhà xuất bản Y học, tr. 268-279.

TIẾNG ANH

5. ACOG practice bulletin (2002), “Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia”, *Obstet Gynecol*, 99 (1), pp. 159-167.
6. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, et al (2000), “One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks’ gestation”, *Obstet Gynecol*, 96, pp. 559-564.
7. Alberola A, Salazar FJ, Nakamura T, et al (1994), “Renal hemodynamic effects of angiotensin II: interactions with endothelium-derived nitric oxide”, *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 267, pp. 1472-1478.
8. Alexander BT, Reckelhoff JF, Kassab S, et al (1999), “Differential expression of renal nitric oxide synthase isoforms during pregnancy in rats”, *Journal of The American Heart Association*, Hypertension 33, pp. 435-439.
9. Aquilina J, Barnett A, Thompson O, et al (2000), “Comprehensive analysis of uterine artery flow velocity waveforms for the prediction of pre-eclampsia”, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16(2), pp. 163-170.
10. August P and Lindheimer MD (1995), “Pathophysiology of preeclampsia”, *Journal of The American Heart Association*, Hypertension 142, pp. 2407-2426.
11. Barker DJ, Osmond C, Golding J, et al (1989), “Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life and mortality from cardiovascular disease”, *BMJ*, 298, pp. 564-567.

12. Baylis C, Suto T, and Conrad K (1996), "Importance of nitric oxide in control of systemic and renal hemodynamics during normal pregnancy: studies in the rat and implications for preeclampsia", *Journal of The American Heart Association*, Hypertension 15, pp. 147-169.
13. Beiniarz J, Yoshida T, Romero-Salinas G, et al (1969), "Aortocaval compression by the uterus in late human pregnancy : Circulatory homeostasis by preferential perfusion to the placenta", *Am J Obstet Gynecol*, 103, pp. 19-31.
14. Bewley S, Cooper D, Campbell S (1991), "Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for preeclampsia and intrauterine growth retardation", *Br J Obstet Gynaecol*, 98, pp. 871- 879.
15. Bhattacharya S, Campbell DM, Smith NC (2009), "Pre-eclampsia in the second pregnancy: does previous outcome matter?", *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 144(2), pp. 130-134.
16. Bower S, Bewley S, Campbell S (1993), "Improved prediction of pre-eclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging", *Obstet Gynecol*, 82, pp. 78-83.
17. Bower S, Schuchter K, Campbell S (1993), "Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: Prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation", *Br J Obstet Gynaecol*, 100, pp. 989-994.
18. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG (1972), "The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia", *Obstet Gynecol Annu*, 1, pp. 117-191.
19. Burchell RC, Olson G (1966), "Internal iliac ligation: aortograms", *Am J Obstet Gynecol*, 94, pp. 117-124.
20. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, et al (1986), "Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies", *Obstet Gynecol*, 68, pp. 649-653.
21. Chan FY, Pun TC, Lam C, et al (1995), "Pregnancy screening by uterine artery Doppler velocimetry – which criterion performs best?", *Obstet Gynecol*, 85, pp. 596-602.
22. Chesley LC, Cooper DW (1986), "Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women", *Br J Obstet Gynaecol*, 93, pp. 898-908.
23. Coleman MAG, McCowan LME, North RA (2000), "Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 15, pp. 7-12.
24. Conde-Agudelo A, Belizan JM (2000), "Risk factors for preeclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women", *BJOG*, 107, Level II(2), pp. 75-83.
25. Conrad KP (1990), "Animal models of pre-eclampsia: Do they exist?", *Fetal Med Rev*, 2, pp.67-88.
26. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al (2001), "Hypertensive disorders in pregnancy", pp. 567-618.
27. DeWolf F, DeWolf-Peters C, Brosens I, et al (1980), "The human placental bed: electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries", *Am J Obstet Gynecol*, 137, pp. 58-70.
28. Dev Maulik (2005), "Doppler Sonography: A Brief History", *Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, Springer, 2nd Revised and Enlarged Edition, chapter 1, pp. 1-6.
29. Dev Maulik (2005), "Physical Principles of Doppler Ultrasonography", *Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, Springer, 2nd Revised and Enlarged Edition, chapter 2, pp. 9-17.
30. Eden A (1992), *The search for Christian Doppler* Springer, Vienna.
31. Edwin R. Guzman, Eftichia Kontopoulos, Ivica Zalud (2005), "Doppler Velocimetry of the Uteroplacental Circulation", *Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, Springer, 2nd Revised and Enlarged Edition, chapter 16, pp. 227-254.
32. Evans DH, McDicken WN, Skidmore R, et al (1989), *Doppler Ultrasound: Physics, Instrumentation, and Clinical Applications*, Chichester Wiley.
33. Frusca T, Soregaroli M, Valcamonico A, et al (1997), "Doppler velocimetry of the uterine arteries in nulliparous women", *Early Hum Dev*, 48, pp. 177-185.
34. Gomez O, Martinez JM, Figueras F, et al (2005), "Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 26, pp. 490-494.
35. Gregory R Devore, *Uterine artery measurements*, Fetal Diagnostic Centers.
36. Hanretty KP, Primrose MH, Neilson JP, et al (1989), "Pregnancy screening by Doppler uteroplacental and umbilical artery waveforms", *Br J Obstet Gynaecol*, 96, pp. 1163-1167.
37. Harrington K, Cooper D, Lees C, et al (1996), "Doppler ultrasound of the uterine arteries: The importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1996, 7, pp. 182-188.

38. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al (2000), "Pregnancy outcomes in healthy nulliparous who developed hypertension", *Obstet Gynecol*, 95, pp. 24-28.
39. Hsieh F, Kuo P., Ko T, et al (1991), "Doppler velocimetry of intraplacental fetal arteries", *Obstet Gynecol*, 77 (14), pp. 478- 482.
40. Irion O, Masse J, Forest JC, et al (1998), "Prediction of pre- eclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveforms analysis in low risk nulliparous women", *Br J Obstet Gynaecol*, 105, pp. 422-429.
41. Itskovitz J, Lindenbaum ES, Brandes JM (1980), "Arterial anastomosis in the pregnant human uterus", *Obstet Gynecol*, 55, pp. 67-71.
42. Jacobson SL, Imhof R, Manning N, et al (1990), "The value of Doppler assessment of the uteroplacental circulation in predicting pre-eclampsia or intrauterine growth retardation", *Am J Obstet Gynecol*, 162, pp. 110-114.
43. Jeltsje S Cnossen MD, Rachel K Morris MD, Gerben Ter Riet MD PhD, et al (2008), "Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis", *CMAJ*, 178 (6), pp. 701-711.
44. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, et al (1986), "Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age infants", *Br J Obstet Gynaecol*, 93, pp. 1049-1059.
45. Koonin LM, MacKay AP, Berg CJ, et al (1997), "Pregnancy-related mortality surveillance-United States", *Mor Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ*, Level III, 46 (4), pp. 17-36.
46. Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, et al (1998), "The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 12, pp. 339- 345.
47. Leona Poon (2008), "Screening for preeclampsia", The 8th VietNam -France- Asia-Pacific conference on reproductive at Tu Du Hospital, pp. 42-43.
48. Lynne McLeod (2008), "How useful is uterine artery Doppler ultrasonography in predicting pre-eclampsia and intrauterine growth restriction?", *CMAJ*, 178 (6), pp. 727-729.
49. Martin AM, Bindra R, Curcio P et al (2001), "Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18, pp. 583-586.
50. Merritt CRB (1987), "Doppler color flow imaging", *J Clin Ultrasound*, 15, pp. 591-597.
51. Mires GJ, Williams FL, Leslie J, et al (1998), "Assessment of uterine arterial notching as a screening test for adverse pregnancy outcome", *Am J Obstet Gynecol*, 179, pp. 1317-1323.
52. North RA, Ferrier C, Long D, et al (1994), "Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation", *Obstet Gynecol*, 83, pp. 378-386.
53. Ohkuchi A, Minakami H Sato I, Mori H, et al (2000), "Predicting the risk of pre-eclampsia and a small-for-gestational-age infant by quantitative assessment of the diastolic notch in uterine artery flow velocity waveforms in unselected women", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16, pp. 171-178.
54. Page EW, Christianson R (1976), "The impact of mean arterial pressure in the middle trimester upon the outcome of pregnancy", *Am J Obstet Gynecol*, pp. 740-746.
55. Palmer S, Zamudio S, Coffim C, et al (1992), "Quantitative estimation of human uterine artery blood flow and pelvic blood flow redistribution in pregnancy", *Obstet Gynecol*, 80, pp. 1000-1006.
56. Papageorghiou AT, Yu CKH, Bindra R, et al (2001), "Multicentre screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18, pp.441-449.
57. Papageorghiou AT, Yu CK, Erasmus IE, et al (2005), "Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler", *BJOG*, 112(6), pp. 703-709.
58. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, et al (1991), "Placental bed Spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy", *Br J Obstet Gynaecol*, 98, pp. 648-655.
59. Plasencia W, Maiz N, Poon L, et al (2008), "Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32(2), pp. 138-146.
60. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, et al (1989), "Preeclampsia: an endothelial cell disorder", *Am J Obstet Gynecol*, 161, pp. 1200-1204.
61. Roberts JM, Taylor RN, and Goldfien A (1991), "Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia", *Am J Hypertens*, 4, pp. 700-708.
62. Robert JM, Cooper DW (2001), "Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia", *Lancet*, 357, pp. 53-56.

63. Rosenfield A (1989), "Maternal mortality in developing countries: An ongoing but neglected Epidemic", *JAMA*, pp. 262.
64. Schulman H, Fleishcher A, Stern W, et al (1984), "Umbilical velocity wave ratios in human pregnancy", *Am J Obstet Gynecol*, pp. 148-985.
65. Schulman H (1993), "Uteroplacental flow velocity", *Ultrasound in obstetrics and gynecology*, Little Brown, Boston, pp. 569-577.
66. Shanklin DR, Sibai BM (1989), "Ultrastructural aspects of pre-eclampsia: Placental bed and boundary vessels", *Am J Obstet Gynecol*, 161, pp. 735-741.
67. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, et al (1997), "Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women", *Am J Obstet Gynecol*, 177, Level II(2), pp. 1003-1010.
68. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al (2000), "Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations", *Am J Obstet Gynecol*, National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units, 182, Level II(3), pp. 938-942.
69. Sibai B, Dekker G, Kupfermanc M (2005), "Pre-eclampsia", *Lancet*, 365, pp. 785-799.
70. Sladek SM, Magness RR, Conrad KP (1997), "Nitric oxide and pregnancy", *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 272, pp. 441-463.
71. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, et al (2005), "Prediction of pregnancy complications by first trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second trimester uterine artery Doppler", *Prenat Diagn*, 25, pp. 949-953.
72. Steel SA, Pearce JM, McParland P, et al (1990), "Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy", *Lancet*, 335, pp. 1548-1551.
73. Thawalwong Ratanasiri, Amornrat Thanachaivivat, Woraluk Somboonporn, et al (2004), "Prediction of Preeclampsia in a Low-Risk Population Using Diastolic Notch of Uterine Arteries", *J Med Assoc Thai*, 87(3), pp. 29-33.
74. Thomson R S, Trudiger DJ, Cook CM (1988), "Doppler ultrasound waveform indices: SD ratio, pulsatility index and Pourcelot ratio", *Br Obstet Gynaecol*, 95, pp. 589-591.
75. Valensise H, Romanini C (1994), "Uterine Doppler in the identification of patients at risk for hypertension and IUGR", *J Perinat Med*, 22 (1), pp. 69-72.
76. Villar J, Say L, Gulmezoglu M, et al (2003), "Eclampsia and preeclampsia: a worldwide health problem for 2000 years", *RCOG Press*, pp. 57-72.
77. Walker JJ (2000), "Preeclampsia", *Lancet*, 356, pp. 1260-1265.
78. Williams Obstetrics (2005), *Pregnancy Hypertension*, Chapter 34, pp. 762-778.
79. Yu CK, Smith GCS, Papageorghiou AT, et al (2005), "An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low – risk women", *Am J Obstet Gynecol*, 193, pp.429- 436.