

## NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ NỒNG ĐỘ ACTIVIN-A HUYẾT THANH TRONG CHẨN ĐOÁN CHỮA NGOÀI TỬ CUNG

Đào Nguyên Hùng<sup>1</sup>, Đỗ Minh Trung<sup>2</sup>, Vũ Tùng Sơn<sup>3</sup>  
Trần Văn Khoa<sup>4</sup>, Phạm Thị Thanh Hiện<sup>5</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định giá trị của nồng độ Activin-A và  $\beta$ -hCG huyết thanh trong chẩn đoán chữa ngoài tử cung (CNTC). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả có phân tích 351 trường hợp theo dõi CNTC tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương và Bệnh viện Quân y 103, từ 9/2017 - 11/2019. **Kết quả:** Trong số 351 trường hợp theo dõi CNTC, có 194 trường hợp CNTC và 157 trường hợp chữa trong tử cung (CTTC). Nồng độ Activin-A,  $\beta$ -hCG huyết thanh trung bình của nhóm CNTC thấp hơn (2.440,9 pg/ml và 3.161,5 mUI/ml) so với nhóm CTTC (11.770,8 pg/ml và 39.185,8 mUI/ml); khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Ngưỡng giới hạn của Activin-A: 3.233,7 pg/ml;  $\beta$ -hCG: 4.921,5 mUI/ml; chẩn đoán phân biệt CNTC với CTTC của Activin-A và  $\beta$ -hCG có độ nhạy lần lượt là 87,1% và 91,7%; độ đặc hiệu lần lượt là 27,3% và 71,3%; khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). **Kết luận:** Nồng độ Activin-A và  $\beta$ -hCG huyết thanh có ý nghĩa trong chẩn đoán phân biệt giữa CNTC và CTTC.

\* Từ khóa: Activin-A; Chữa trong tử cung; Chữa ngoài tử cung.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Chữa ngoài tử cung là nguyên nhân chính gây tử vong ở 3 tháng đầu thai kỳ [1]. Chẩn đoán CNTC là thách thức đối với bác sĩ sản phụ khoa khi các triệu chứng lâm sàng không rõ ràng, do đó cần có thêm các xét nghiệm có giá trị để chẩn đoán và xử trí kịp thời, tránh bỏ sót hoặc can thiệp phẫu thuật không cần thiết, gây tổn hại về sức khỏe và kinh tế cho người

bệnh. Một xét nghiệm huyết thanh có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán CNTC luôn được các bác sĩ sản phụ khoa và các nhà nghiên cứu y khoa đặt ra.

Activin-A là một glycoprotein dimeric của siêu TGF- $\beta$  (tumor growth factor- $\beta$ ), có vai trò trong sự xâm nhập của lá nuôi tế bào [2]. Nghiên cứu của Florio đã tìm thấy nồng độ Activin-A ở mức giới hạn  $\leq 0,37$ ng/ml có độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 99,6% trong chẩn đoán CNTC [3].

<sup>1</sup>Bộ môn - Khoa Phụ sản, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

<sup>2</sup>Trung tâm Nghiên cứu Ứng dụng Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y

<sup>3</sup>Khoa Dịch tễ học Quân sự, Học viện Quân y

<sup>4</sup>Bộ môn Sinh học và Di truyền Y học, Học viện Quân y

<sup>5</sup>Bộ môn Phụ sản, Đại học Y Hà Nội

Người phản hồi: Đào Nguyên Hùng (bshung103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 7/5/2020

Ngày bài báo được đăng: 27/5/2020

Rausch thấy Activin-A có độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 72% trong chẩn đoán CNTC [4]. Daponte cũng quan sát thấy nồng độ Activin-A ở CNTC và sảy thai sớm thấp hơn đáng kể so với CTTC bình thường, ngưỡng giới hạn của Activin-A là 505 pg/ml, chẩn đoán phân biệt CNTC với CTTC bình thường có độ nhạy 87,9% và độ đặc hiệu 100% [5]. Ngược lại, Elito thấy nồng độ Activin-A huyết thanh không thể phân biệt giữa CNTC với CTTC [6]. Nhìn chung, kết quả nghiên cứu của các tác giả về vai trò của Activin-A trong chẩn đoán CNTC còn nhiều mâu thuẫn.

Do đó, để đánh giá liệu Activin-A huyết thanh có thật sự có giá trị trong chẩn đoán CNTC không, cần có thêm nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và tiến hành ở đa trung tâm trước khi ứng dụng trên lâm sàng. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm: *Nghiên cứu giá trị nồng độ Activin-A huyết thanh trong chẩn đoán CNTC.*

## **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **1. Đối tượng nghiên cứu**

351 trường hợp được theo dõi CNTC tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương và Bệnh viện Quân y 103, thời gian từ 9/2017 - 11/2019.

\* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Phụ nữ có thai, test hCG nước tiểu và huyết thanh dương tính, có hoặc không có chậm kinh, đau bụng dưới, ra máu âm đạo bất thường,

siêu âm chưa rõ vị trí của thai. Bệnh nhân được theo dõi đến khi chẩn đoán là CNTC hoặc CTTC, nếu CNTC phải được điều trị phẫu thuật, có kết quả mô bệnh học phù hợp chẩn đoán. Nếu CTTC, tuổi thai  $\leq 7$  tuần (tính theo ngày kinh).

\* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Trường hợp CNTC điều trị nội, CNTC không ở vòi tử cung, bệnh nguyên bào nuôi, sót rau, đối tượng từ chối tham gia nghiên cứu.

### **2. Phương pháp nghiên cứu**

\* *Thiết kế nghiên cứu:* Mô tả có phân tích.

\* *Các bước tiến hành:*

Khám lâm sàng, siêu âm, lấy máu tĩnh mạch (3 - 5 ml) để xét nghiệm Activin-A và  $\beta$ -hCG. Mẫu máu ngay sau khi thu thập được lưu trong ngăn mát ở 4<sup>0</sup>C, ly tâm với tốc độ 3.000 - 4.000 vòng/phút, trong 10 phút, tách huyết thanh, trữ âm sâu (-80<sup>0</sup>C) cho đến khi phân tích. Định lượng Activin-A trong huyết thanh bằng kỹ thuật ELISA, bộ kit của Human Activin A ELISA Kit, Thermo Scientific. Đo độ hấp thụ bằng máy DTX 880 (Hãng Becman Coulter) ở bước sóng 450/550 nm.

\* *Xử lý số liệu:* Sử dụng phần mềm thống kê SPSS 22.0. So sánh giá trị trung bình: nếu các biến phân phối chuẩn sử dụng kiểm định T-test; nếu không phân phối chuẩn, sử dụng kiểm định phi tham số Mann Whitney test, Kruskal Wallis test. Kiểm định có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

*Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.*

Đặc điểm chung	Tình trạng thai sản		Tổng	p
	CNTC	CTTC		
Tuổi ( $\bar{X} \pm SD$ )	30,4 $\pm$ 5,8	29,8 $\pm$ 5,6	30,1 $\pm$ 5,7	0,37
Khu vực: Nông thôn (n, %)	121 (57,1)	91 (24,9)	212 (42,8)	0,16
Thành thị (n, %)	73 (52,5)	66 (23,6)	139 (47,5)	
Số con ( $\bar{X} \pm SD$ )	1,22 $\pm$ 0,94	0,94 $\pm$ 0,79	1,07 $\pm$ 0,88	0,014
Số lần phá thai ( $\bar{X} \pm SD$ )	0,92 $\pm$ 1,2	0,76 $\pm$ 0,4	0,85 $\pm$ 1,3	0,267
Tiền sử viêm phụ khoa (n, %)	61 (17,4)	28 (7,9)	89 (25,3)	0,006
Tiền sử mổ cũ ổ bụng (n, %)	237 (67,5)	38 (10,8)	118 (33,6)	< 0,001
Tiền sử đặt dụng cụ tử cung (n, %)	16 (8,2)	8 (5,1)	24 (6,8)	0,424

Tuổi trung bình, khu vực, số lần phá thai, tiền sử đặt dụng cụ tử cung của nhóm CTTC và nhóm CNTC không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ). Khi so sánh về số con, tiền sử viêm phụ khoa, tiền sử mổ cũ ổ bụng giữa nhóm CTTC và CNTC thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**2. Nồng độ Activin-A và  $\beta$ -hCG**

*Bảng 2: Giá trị trung bình của Activin-A và  $\beta$ -hCG.*

Xét nghiệm		n	$\bar{X}$	SD	95%CI		Nhỏ nhất	Lớn nhất	p
$\beta$ -hCG (mUI/ml)	CNTC	194	3.161,5	14.462,3	1.113,6	5.209,5	43,0	193.433,0	0,01
	CTTC	157	39.185,8	51.902,0	31.003,7	47.367,9	44,2	255.001,0	
	Tổng	351	19.275,0	40.469,2	15.026,6	23.523,3	43,0	255.001,0	
Activin-A (pg/ml)	CNTC	194	2.440,9	6.866,0	1.468,6	3.413,1	7,15	65.049,5	0,04
	CTTC	157	11.770,8	75.673,5	-158,7	23.700,4	14,7	920.797,9	
	Tổng	351	6.614,1	50.989,7	1.261,3	11.966,9	7,15	920.797,9	

Nồng độ Activin-A và  $\beta$ -hCG huyết thanh trung bình của nhóm CTTC cao hơn so với nhóm CNTC, khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

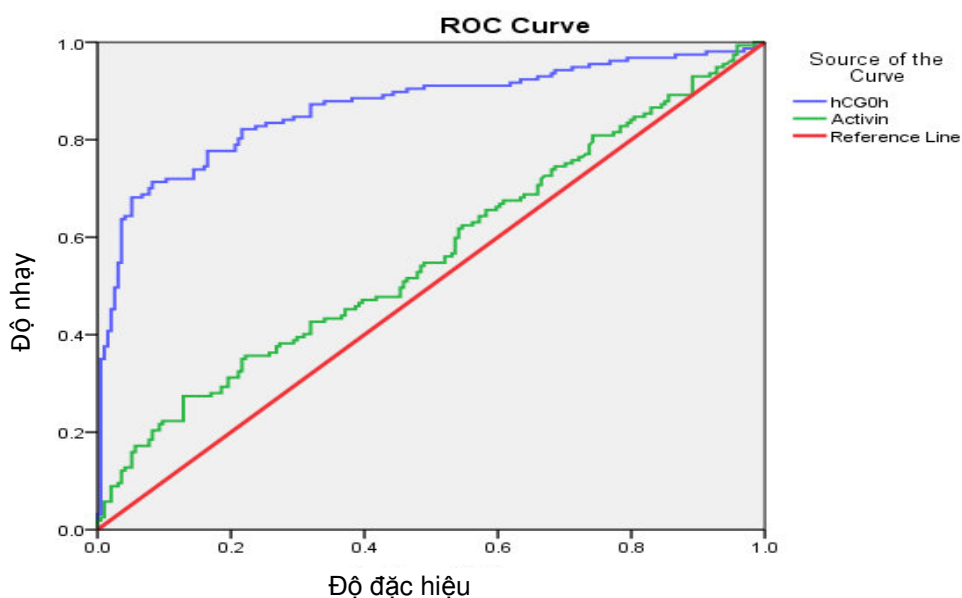
### 3. Giá trị của $\beta$ -hCG và Activin-A trong chẩn đoán phân biệt CTTC và CNTC

Bảng 3: Giá trị chẩn đoán phân biệt CTTC với CNTC.

Xét nghiệm	AUC	95%CI	Ngưỡng giới hạn	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	p
Activin-A (pg/ml)	0,56	0,50 - 0,62	3.233,7	87,1	27,3	0,04
$\beta$ -hCG (mUI/ml)	0,87	0,82 - 0,91	4.921,5	91,7	71,3	< 0,001

Với ngưỡng giới hạn của nồng độ Activin-A là 3.233,7 pg/ml, chẩn đoán CNTC với CTTC có độ nhạy 87,1%, độ đặc hiệu 27,3%, khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Với ngưỡng giới hạn của nồng độ  $\beta$ -hCG là 4.921,5 mUI/ml, chẩn đoán phân biệt CNTC với CTTC có độ nhạy 91,7%, độ đặc hiệu 71,3%, khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).



Biểu đồ 1: Đường cong ROC trong chẩn đoán phân biệt CTTC với CNTC của Activin-A và  $\beta$ -hCG.

### BÀN LUẬN

Trong thai kỳ bình thường, sự thay đổi của nồng độ Activin-A trong huyết thanh rất rõ rệt, sự điều chỉnh tăng hoặc giảm do sự phát triển của nguyên bào nuôi và hợp bào nuôi. Nồng độ Activin-A ở phụ nữ có thai cao hơn so với phụ nữ không có thai và tăng trong suốt thai kỳ cho đến

khoảng 28 tuần. Tuy nhiên, trong giai đoạn đầu của thai kỳ, sự biểu hiện của Activin-A thấp do sự xâm lấn của nguyên bào nuôi chưa mạnh. Nồng độ Activin-A bình thường trong thai kỳ được báo cáo tăng gấp 69 lần trong suốt thai kỳ (từ  $700 \pm 200$  pg/ml ở tuần 6 - 7 đến  $45.900 \pm 54.000$  pg/ml tại tuần 38 - 39) [7].

Theo các nghiên cứu hiện nay, Activin-A và  $\beta$ -hCG thật sự thấp ở bệnh nhân CNTC so với CTTC bình thường. Năm 2010, Florio đã xác định Activin-A là protein quan trọng trong thai kỳ, tăng lên trong suốt quá trình có thai, Activin-A ban đầu được tiết bởi tế bào đệm của nội mạc tử cung, nơi biến đổi thành màng rụng, chuẩn bị cho quá trình làm tổ, sau khi làm tổ, tế bào nuôi của nhau thai là nguồn chính tiết Activin-A [3]. Trong nghiên cứu này, nồng độ  $\beta$ -hCG ở nhóm CTTC bình thường cao hơn so với nhóm CNTC, khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Kết quả của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Al Maini (2019), nồng độ  $\beta$ -hCG ở nhóm CTTC bình thường cao hơn ở nhóm CNTC và sảy thai sớm ( $p < 0,05$ ). Nguyên nhân do khi thai làm tổ trong tử

cung bình thường, bánh nhau, thai nhi và tử cung phát triển mạnh, nguyên bào nuôi, hợp bào nuôi sản xuất  $\beta$ -hCG tăng, ngược lại ở CNTC, sảy thai sớm chức năng của tế bào nuôi kém nên nồng độ  $\beta$ -hCG thấp [8].

Đối với Activin-A, nồng độ Activin-A ở sản phụ có thai trong tử cung bình thường cao hơn so với CNTC, khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Rausch, Al-Maini [4, 8]... Như vậy, Activin-A có thể phân biệt được CTTC với CNTC, với ngưỡng giới hạn 3.233,7 pg/ml, chẩn đoán CNTC có độ nhạy 87,1%%, độ đặc hiệu 27,3%. So với  $\beta$ -hCG, độ nhạy và độ đặc hiệu để chẩn đoán phân biệt CNTC và CTTC thấp hơn (độ nhạy 91,7%; độ đặc hiệu 71,3%).

*Bảng 4: So sánh giá trị chẩn đoán CNTC với các tác giả.*

Tác giả		Ngưỡng giới hạn	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	p
Florio (2007) [3]	Activin-A	370,0	99,6	100	< 0,01
	$\beta$ -hCG	658,0	75,0	71,9	< 0,01
Daponte (2013) [5]	Activin-A	504,0	97,9	87,9	< 0,01
Al-Maini (2019) [8]	Activin-A	298,0	99,0	99,0	< 0,01
Nghiên cứu của chúng tôi	Activin-A	3.233,7	87,1	27,3	0,04
	$\beta$ -hCG	4.921,5	91,7	71,3	< 0,01

**KẾT LUẬN**

Nồng độ Activin-A và  $\beta$ -hCG ở nhóm CNTC thấp hơn nhóm CTTC, khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Nồng độ Activin-A và  $\beta$ -hCG huyết thanh có giá trị trong chẩn đoán phân biệt giữa CNTC

và CTTC bình thường. Đối với Activin-A: ngưỡng giới hạn là 3.233,7 pg/ml, độ nhạy 87,1%, độ đặc hiệu 27,3%. Đối với  $\beta$ -hCG, ngưỡng giới hạn là 4.921,5 mUI/ml, độ nhạy 91,7% và độ đặc hiệu 71,3%.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 361:379-387.
2. Bearfield C, Jauniaux E, Sargent IL. The secretion and effect of inhibin A, activin A and follistatin on first-trimester trophoblasts in vitro. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(6):909-916.
3. Florio P, Gabbanini M, Borges L, et al. Activins and related proteins in the establishment of pregnancy. *Sciences* 2010; 17(4):320-330.
4. Rausch ME, Sammel MD, Takacs P, et al. Development of a multiple marker test for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 117(3):573-582.
5. Daponte A, Deligeoroglou E, Garas A, et al. Activin A and follistatin as biomarkers for ectopic pregnancy and missed abortion. *Dis Markers* 2013; 35(5):497-503.
6. Elito Júnior J, Gustavo Oliveira L, Silva M, et al. Serum activin A levels and tubal ectopic pregnancy. *Iran J Reprod Med* 2014; 12(3):227-228.
7. O'Connor A, McFarlane R, Hayward S, et al. Serum activin A and follistatin concentrations during human pregnancy: A cross-sectional and longitudinal study. *Human Reproduction* 1999; 14(3):827-832.
8. Al-Maini H, Al-Kadir A, Al-Saadi A. The role of activin-A and follistatin in the differentiation between viable intrauterine pregnancy from missed miscarriage and ectopic pregnancy. *Asian J pharm Clin Res* 2019; 12(12):197-202.