

## HƯỚNG DẪN THỰC HÀNH ISUOG: CÁC THỦ THUẬT XÂM LẤN TRONG CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN

### Hội đồng chuẩn mực lâm sàng (Clinical Standards Committee – CSC)

Hiệp hội siêu âm sản phụ khoa thế giới (ISUOG) là một tổ chức khoa học với tiêu chí hoạt động là thúc đẩy việc thực hành an toàn, đào tạo và nghiên cứu khoa học đạt tiêu chuẩn cao trong lĩnh vực chẩn đoán hình ảnh của nữ giới. Hội đồng chuẩn mực lâm sàng của ISUOG (Clinical Standards Committee – CSC) có thẩm quyền đưa ra các hướng dẫn thực hành lâm sàng cũng như các đồng thuận cho các bác sĩ khi thực hành siêu âm chẩn đoán. ISUOG đảm bảo rằng các hướng dẫn được công bố trong thời điểm lưu hành là đúng và cập nhật nhất. Chúng tôi, hiệp hội, hội viên và các thành viên khác trong tổ chức ISUOG sẽ không chịu bất kỳ trách nhiệm pháp lý nào về hậu quả của bất cứ dữ liệu, ý kiến hoặc tuyên bố nào không chính xác hoặc gây hiểu lầm nào do Hội đồng chuẩn mực lâm sàng đưa ra. Các tài liệu được phát hành bởi CSC không nhằm mục đích xây dựng nền tảng pháp lý cho thực hành lâm sàng, vì việc áp dụng các khuyến cáo và hướng dẫn sẽ được thay đổi tùy thuộc vào hoàn cảnh cụ thể, hướng dẫn lâm sàng và nguồn lực của từng khu vực. Các hướng dẫn này được ISUOG cho phép lưu hành miễn phí ([info@isuog.org](mailto:info@isuog.org)).

### MỞ ĐẦU

Mục tiêu của hướng dẫn này là mô tả các đặc điểm chính của các thủ thuật xâm lấn trong chẩn đoán tiền sản. Những vấn đề về mặt kỹ thuật, chỉ định lâm sàng, khả năng chẩn đoán

và các biến chứng có thể xảy ra sẽ được giới thiệu dựa trên các bằng chứng hiện tại trong y văn. Trong kỷ nguyên bùng nổ của việc sử dụng DNA thai tự do (cell-free DNA; cffDNA), số lượng trường hợp được chỉ định xét nghiệm tiền sản xâm lấn giảm đáng kể, điều này tác động lớn đến thực hành lâm sàng. Hướng dẫn này tổng hợp các thông tin về thời điểm, chỉ định và kỹ thuật thực hiện xét nghiệm chẩn đoán tiền sản xâm lấn. Chi tiết về các phân nhóm khuyến cáo và mức độ chứng cứ được đề cập trong phụ lục I.

### 1. CHỌC ỒI

- Chọc ối phải được thực hiện từ sau thời điểm tuổi thai
- Dùng kim có đường kính 20-22-G xuyên qua thành bụng dưới hướng dẫn siêu âm liên tục (**MỨC KHUYẾN CÁO B**).
- Tránh đi kim xuyên qua vị trí dây rốn cắm vào bánh nhau, tốt nhất là nên tránh bánh nhau đặc biệt khi khi thai phụ Rh âm (**MỨC KHUYẾN CÁO C**).
- Khả năng nhiễm tế bào mẹ tỷ lệ thuận với sự hiện diện của máu trong mẫu ối và tỷ lệ nghịch với kinh nghiệm của thủ thuật viên. Khi chọc ối, nên bỏ 2ml nước ối đầu để giảm thiểu nhiễm tế bào mẹ.

Chọc ối là thủ thuật đâm kim qua thành bụng để lấy dịch ối từ buồng tử cung. Thủ thuật này được thực hiện từ năm 1970<sup>1</sup>.

### Kỹ thuật

Dùng kim 20-22 G xuyên qua thành bụng dưới hướng dẫn liên tục của siêu âm<sup>2-5</sup>. Đi kim

dứt khoát để tránh làm căng màng ối<sup>3</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 1-**). Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) nhỏ (n=200) so sánh sử dụng kim 20-G và 22-G trong chọc ối cho thấy tỷ lệ biến chứng chảy máu trong tử cung tương tự nhau (4/100 và 8/100), nhưng cỡ kim lớn (20-G) có khả năng hút dịch ối nhanh hơn<sup>6</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2+**). Một nghiên cứu hồi cứu (n = 793) báo cáo tỷ lệ mất thai tương tự nhau với các nhóm kích cỡ kim: kim 20-G (1.57%), kim 21-G (1.47%) và kim 22-G (1.61%)<sup>7</sup>.

Một số nghiên cứu thuần tập hồi cứu đánh giá tác động của việc chọc ối đi kim qua bánh nhau nhận thấy tỷ lệ mất thai tương tự với nhóm không đi qua bánh nhau, tuy nhiên có sự gia tăng tỷ lệ chảy máu<sup>8-11</sup>. Hiện tại, hầu hết khuyến cáo đều cho rằng khi chọc ối nên tránh đi qua vị trí dây rốn cắm vào bánh nhau, và nếu có thể nên tránh đi qua bánh nhau (đặc biệt là ở các thai phụ Rh âm)<sup>2-7,12</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 1+**).

Khi kim đã vào khoang ối, tiến hành rút nòng kim và hút khoảng 15-30 ml dịch ối (tùy thuộc vào chỉ định). Hút dịch ối có thể được thực hiện bởi thủ thuật viên, phụ tá hoặc sử dụng máy hút<sup>3,13</sup>.

Tế bào mẹ có thể được phát hiện trong mẫu dịch ối. Các báo cáo trước đây nhận thấy cứ hai mẫu dịch ối thì trong đó một mẫu có >20% tế bào mẹ, như vậy ước tính tỷ lệ mẫu dịch ối có tế bào mẹ  $\geq 50\%$ <sup>14</sup>. Một nghiên cứu hồi cứu trên 150 mẫu dịch ối cho thấy các yếu tố làm tăng tỷ lệ nhiễm tế bào mẹ là: đi kim xuyên qua bánh nhau (6.0% so với 1.0%), đi kim 2 lần (27,5% so với 2.0%) và thủ thuật viên thiếu kinh nghiệm<sup>15</sup>. Trong một loạt mẫu dịch ối gần đây trên 6332 mẫu cho thấy tỉ lệ nhiễm tế bào mẹ thấp hơn nhiều (0.35%)<sup>16</sup>. Để giảm thiểu nhiễm tế bào mẹ, nên loại bỏ 2 ml dịch ối đầu tiên sau khi rút dịch<sup>17</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2+**).

### **Thời điểm:**

Độ an toàn và giá trị chẩn đoán của kỹ thuật chọc ối sớm (14 + 0 tuần) và chọc ối ở quý II (15 + 0 tuần) đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng vào những năm 90. Mặc dù một thử nghiệm với cỡ mẫu nhỏ (n=695) cho thấy tỷ lệ mất thai (7.8% so với 7.4%), tỷ lệ bất thường thai nhi bẩm sinh (2.4% so với 2.6%) là tương tự nhau khi thực hiện chọc ối ở hai thời điểm trên<sup>18,19</sup>, tuy nhiên

một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đa trung tâm (n=4374) đã kết luận chọc ối ở tuổi thai (từ 11 + 0 tuần đến 12 tuần 6 ngày) liên quan đến sự gia tăng đáng kể nguy cơ mất thai (7.6% so với 5.9%), bàn chân khoèo (1.3% so với 0.1%) và rỉ ối sau thủ thuật (3.5% so với 1.7%) so với chọc ối tại thời điểm (15+0 tuần đến 16 tuần 6 ngày)<sup>20,21</sup>. Điều này có thể do trong quý I có sự hiện diện của khoang ngoại phôi và thể tích nước ối thấp hơn. Từ các dữ liệu trên, các tổ chức và chuyên gia hiện nay đều đưa ra khuyến cáo nên bắt đầu chọc ối từ tuần thứ 15 trở đi<sup>2,17,22</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 1+**).

### **Xét nghiệm**

Tỷ lệ nuôi cấy tế bào ối thất bại được báo cáo là 0.1%. Dịch ối lẫn máu và thời điểm chọc ối muộn làm tăng nguy cơ nuôi cấy thất bại<sup>17</sup>. Thể khảm trong tế bào ối gặp trong 0.25% trường hợp<sup>17</sup>. Những trường hợp này cần được tư vấn di truyền và tùy thuộc vào kết quả, có thể chỉ định lấy máu cuống rốn để loại trừ thể khảm thật<sup>17</sup>. Nguy cơ nuôi cấy tế bào ối thất bại tỉ lệ thuận với tuổi thai khi lấy mẫu. Một nghiên cứu hồi cứu đã báo cáo tỷ lệ nuôi cấy ối thất bại là 9.7% nếu chọc ối sau 28 tuần<sup>23</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2++**).

### **Biến chứng**

- Nguy cơ mất thai sau chọc ối được báo cáo là 0.1-1%, và theo những báo cáo gần đây thì tỷ lệ ngày càng gần giới hạn dưới (**MỨC KHUYẾN CÁO B**).
- Nguy cơ vỡ ối sau thủ thuật vào khoảng 1 - 2%, những trường hợp này thường có tiên lượng tốt hơn những ca vỡ ối tự nhiên (PPROM) (**MỨC KHUYẾN CÁO B**).
- Hiếm khi có tổn thương thai và biến chứng nặng cho thai phụ (**MỨC KHUYẾN CÁO D**).
- Thủ thuật viên giàu kinh nghiệm sẽ làm giảm nguy cơ mất thai do thủ thuật. Việc thực hiện thủ thuật nhiều lần, dịch ối lẫn máu, thai bất thường có thể làm tăng nguy cơ mất thai. Sự ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ khác ít rõ ràng hơn. (**MỨC KHUYẾN CÁO C**).

### *Mất thai*

Phần lớn dữ liệu về tỷ lệ mất thai đều dựa trên các nghiên cứu quan sát. Chỉ có một thử

nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, trên 4606 thai phụ nguy cơ thấp tại Đan Mạch năm 1986 đã so sánh kết cục thai kỳ giữa nhóm chọc ối và nhóm quản lý theo dõi. Tỷ lệ mất thai ở nhóm chọc ối là 1.7% so với nhóm chứng là 0.7%, như vậy nguy cơ mất thai liên quan đến thủ thuật tăng lên 1%<sup>12</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ:1+**). Một vài nghiên cứu quan sát sau đó đã báo cáo tỷ lệ mất thai cao hơn hoặc thấp hơn, và một phân tích tổng hợp gần đây báo cáo tỷ lệ mất thai là 0.11% (95%CI, -0.04-0.26%)<sup>24</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ:2++**). Một báo cáo trên 147 987 trường hợp xét nghiệm chẩn đoán xâm lấn tiền sản tại Đan Mạch đã báo cáo tỷ lệ sảy thai trong vòng 28 ngày sau thủ thuật là 0.56%, tỷ lệ thai lưu trong vòng 42 ngày sau thủ thuật là 0.09%<sup>25</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ:2++**).

### *Rỉ ối*

Nguy cơ rỉ ối sau chọc ối tăng lên cho đến 24 tuần thai kỳ. Tỷ lệ rỉ ối dao động từ 1 - 2%<sup>17,19,26</sup>. Tuy nhiên, đối với những trường hợp rỉ ối sau chọc ối thì màng ối thường tự bít lại, do đó nguy cơ mất thai thấp hơn so với nhóm vỡ ối tự nhiên ở cùng tuổi thai<sup>27</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2++**).

### *Viêm màng ối*

Nguy cơ viêm màng ối và nhiễm trùng tử cung sau chọc ối để chẩn đoán di truyền là rất thấp (<0.1%)<sup>17</sup>.

### *Tổn thương do kim*

Nguy cơ tổn thương thai do đâm kim rất hiếm gặp<sup>17</sup>. Các tổn thương riêng lẻ đã được báo cáo trong một số trường hợp trước đó, đặc biệt trong các trường hợp chọc ối không có hướng dẫn của siêu âm. Một số tổn thương khác như: chấn thương nhãn cầu<sup>28</sup>, tổn thương da (vết lõm hoặc sẹo)<sup>29,30</sup>, chấn thương gân<sup>29</sup>, chấn thương mạch máu thai nhi<sup>31</sup> và tổn thương não<sup>32,32</sup> (bao gồm bệnh lỗ não) (**MỨC CHỨNG CỨ: 3**)

### *Biến chứng mẹ*

Các biến chứng nghiêm trọng cho mẹ liên quan chọc ối như nhiễm khuẩn huyết hoặc thậm chí tử vong được báo cáo trong rất ít trường hợp<sup>34-38</sup>, nguyên nhân có thể do tai

biến thủng ruột trong quá trình thực hiện thủ thuật. Hơn nữa, các vi sinh vật có thể bám lên đầu dò, gel siêu âm và gây nguy cơ nhiễm trùng mẹ<sup>2</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 3**).

### *Các yếu tố làm tăng nguy cơ biến chứng*

Nghiên cứu cho thấy những thủ thuật viên thực hiện trên 100 trường hợp chọc ối mỗi năm có thể làm giảm tỉ lệ mất thai <sup>2</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2+**). Số lần đâm kim nhiều ( $\geq 3$  lần) làm gia tăng nguy cơ mất thai. Nếu cần thiết đâm kim trên 2 lần, khuyến cáo nên trì hoãn thủ thuật ít nhất 24 giờ<sup>3,22</sup>.

Nguy cơ sảy thai sau chọc ối tăng lên nếu có dị tật thai<sup>22</sup>. Mẫu dịch ối lẫn máu phản ánh có chảy máu trong buồng ối và được báo cáo là tăng nguy cơ mất thai. Điều này do tình trạng chảy máu trong buồng ối có thể liên quan đến một số bệnh lý bánh nhau <sup>22,39</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2+**). Ý kiến chuyên gia đề nghị cần xem xét năng lực của thủ thuật viên nếu tỷ lệ mất thai > 4/100 trường hợp chọc ối liên tiếp<sup>2,40</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2+**).

Một số yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ biến chứng mặc dù bằng chứng chưa thống nhất. Các yếu tố nguy cơ trong nhóm này bao gồm<sup>22,41,42</sup>: u xơ tử cung, dị dạng tử cung, màng ối chưa sáp nhập màng đệm, máu tụ dưới màng đệm, mẹ có tiền căn hoặc mới xuất huyết gần đây, béo phì (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>), đa sản (>3 lần sinh), đang viêm âm đạo, tiền căn  $\geq 3$  lần sảy thai (**MỨC CHỨNG CỨ: 2+/2-**).

## **2. SINH THIẾT GAI NHAU (CVS)**

- Sinh thiết gai nhau (CVS) nên được thực hiện sau 10 + 0 tuần (**MỨC KHUYẾN CÁO A**).
- CVS được thực hiện qua đường bụng hoặc đường âm đạo, tùy kinh nghiệm thủ thuật viên và vị trí bánh nhau.
- Không có thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng nào so sánh tỷ lệ mất thai giữa việc thực hiện CVS và không thực hiện CVS, tuy nhiên các thử nghiệm quan sát cho thấy tỷ lệ mất thai khá thấp: 0.2-2% (**MỨC KHUYẾN CÁO B**).
- Thủ thuật viên nhiều kinh nghiệm sẽ làm giảm nguy cơ sảy thai. Đâm kim nhiều lần và tuổi thai < 10 tuần làm tăng nguy cơ mất thai.

CVS là kỹ thuật lấy các tế bào nuôi từ bánh nhau. Thủ thuật này được mô tả lần đầu tại Trung Quốc vào giữa những năm 1970<sup>43</sup>, và được ứng dụng lâm sàng lần đầu vào những năm 1980<sup>44</sup>.

### Kỹ thuật

CVS là kỹ thuật đưa kim vào bánh nhau dưới hướng dẫn siêu âm liên tục, thông thường có thể sử dụng catheter hoặc forcep sinh thiết để lấy mô nhau. Hiện vẫn thiếu dữ liệu so sánh độ an toàn và hiệu quả của hai cách lấy mẫu trên, do đó lựa chọn cách lấy mẫu nào tùy thuộc vào kinh nghiệm và cách thức của thủ thuật viên<sup>45</sup>.

Có hai ngã đi kim qua đường bụng hoặc qua đường âm đạo. Một RCT trên 3873 phụ nữ mang đơn thai (tuổi thai từ 7-12 tuần, phần lớn >10 tuần) nhận thấy tỷ lệ mất thai (2.3% so với 2.5%), tỷ lệ lấy mẫu thành công (95% so với 94%) tương tự nhau giữa hai phương pháp<sup>46</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 1+**).

**Đường bụng:** có thể gây tê tại chỗ khi đi kim qua đường bụng<sup>2</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 4**). Có thể sử dụng một kim loại 17 - 20G hoặc hai kim: kim 17/19G bên ngoài và kim 19/20G bên trong<sup>47</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 1-**). Khi đầu kim đã đi đến được vị trí xác định trong bánh nhau, thực hiện sục kim liên tục khoảng dưới 10 lần để lấy mô nhau. Cần đảm bảo duy trì áp lực âm và mô nhau được hút bằng ống hút do người phụ hỗ trợ hoặc máy hút hỗ trợ<sup>3,45,48</sup>.

**Đường âm đạo:** Có thể lấy mẫu mô nhau bằng cách đưa forcep sinh thiết qua ống cổ tử cung đến bánh nhau hoặc sử dụng catheter có nòng bằng nhựa hoặc kim loại<sup>3</sup>. Một RCT trên 200 phụ nữ được sinh thiết gai nhau thời điểm 10 tuần đến 12 tuần 6 ngày báo cáo rằng hiệu quả và tỷ lệ tổn thương bánh nhau tương tự ở 2 nhóm phương pháp (**MỨC CHỨNG CỨ: 1-**), tuy nhiên forcep sinh thiết được ưa chuộng hơn<sup>49</sup>.

Phải kiểm tra bằng mắt số lượng mô nhau thu được trong mẫu. Để kết quả CVS có giá trị, tối thiểu phải lấy được 5 mg mô nhau<sup>3</sup>. Tỷ lệ lấy mẫu thất bại: 2.5 - 4.8%<sup>2,45</sup>.

### Thời điểm

Không thực hiện sinh thiết gai nhau trước 10 + 0 tuần do nguy cơ mất thai và biến chứng

cao<sup>2,17</sup>. Các báo cáo từ đầu những năm 1990 đã nhấn mạnh rằng nguy cơ mất đoạn chi và thiếu sản xương hàm dưới thai nhi tăng khi thực hiện CVS trước 10 tuần. Tuy nhiên hiện vẫn chưa đủ bằng chứng để khẳng định hay bác bỏ giả thuyết này. Có thể nhận thấy rằng các mạch máu chi và hàm dưới thai nhi dễ bị tổn thương trước thời điểm 10 tuần thai<sup>3,50,51</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 3**).

### Xét nghiệm

Nếu thu được trên 5 mg mẫu mô nhau, tỷ lệ nuôi cấy tế bào nuôi thất bại <0.5%<sup>49</sup>. Trong một số trường hợp mẫu mô nhau nhiễm tế bào rụng của mẹ, để giảm thiểu hiện tượng này thì cần tách rời tế bào rụng, máu khô lỏng nhau dưới kính hiển vi<sup>52</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2-**). Tỷ lệ thể khảm bánh nhau là 1%<sup>17</sup>, khuyến cáo nên tư vấn di truyền và cân nhắc chọc ối để chẩn đoán phân biệt thể khảm thật hay khảm bánh nhau<sup>17</sup>.

### Biến chứng

#### Mất thai

Không có bất cứ RCT nào so sánh việc thực hiện CVS với việc không làm xét nghiệm khác, do đó toàn bộ bằng chứng về nguy cơ sảy thai sau thủ thuật sinh thiết gai nhau chủ yếu dựa trên các nghiên cứu thuần tập hồi cứu.

Ở những thai phụ có làm sinh thiết gai nhau, nguy cơ mất thai cao hơn nhóm chứng dao động 0.2-2%<sup>2,24</sup>. Những trung tâm chuyên sâu thường có tỉ lệ mất thai do thủ thuật thấp hơn. Nguy cơ mất thai tỉ lệ nghịch với kinh nghiệm thủ thuật viên, dao động từ 1/150-1/500<sup>2,53</sup>. Một nghiên cứu hồi cứu trên 31355 trường hợp CVS tại Đan Mạch báo cáo tỷ lệ mất thai sau CVS là 1.9% (sau chọc ối là 1.4%); tỷ lệ sảy thai tỉ lệ nghịch với số lượng thủ thuật được thực hiện hàng năm của một khoa, ước tính với trung tâm thực hiện dưới 1500 CVS hàng năm thì tỷ lệ sảy thai cao hơn 40% so với trung tâm thực hiện trên 1500 CVS hàng năm<sup>40</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2++**). Bản cập nhật vào năm 2016 trên cùng một cơ sở dữ liệu báo cáo về mặt thực hành cho rằng CVS không ảnh hưởng tới tỷ lệ mất thai (nguy cơ sảy thai 21 ngày sau CVS là 0.21%)<sup>25</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2+**). Kết quả này tương tự một nghiên cứu hồi cứu lớn so sánh tỷ lệ sảy thai ở nhóm 5243 phụ nữ thực hiện CVS (2.7%) với nhóm

chúng gồm 4917 phụ nữ (3.3%)<sup>54</sup>. Dựa theo một phân tích tổng hợp gần đây thì tỷ lệ mất thai sau CVS không gia tăng đáng kể so với quần thể chung (nguy cơ rủi ro < 24 tuần thai: 0.22% (95%CI, -0.71-1.16%))<sup>24</sup>, kết quả này không bao gồm báo cáo năm 2016 tại Đan Mạch<sup>25</sup>.

Một nghiên cứu hồi cứu trên 1251 trường hợp CVS đường âm đạo báo cáo tỷ lệ mất thai là 2.5%<sup>55</sup>, tương tự tỷ lệ sảy thai (2.5% so với 2.3%) đã được báo cáo trong một RCT lớn so sánh CVS qua đường âm đạo với đường bụng<sup>46</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 1+**). Một thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh giữa CVS qua đường bụng với chọc ối quý II đã kết luận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mất thai giữa 2 nhóm (6.3% và 7%, RR: 0,90; 95%CI: 0.66-1.23)<sup>56</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 1-**). Tuy nhiên, một phân tích tổng hợp gồm 4 thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh giữa CVS qua đường âm đạo và chọc ối quý II cho thấy CVS qua đường âm đạo có nguy cơ mất thai (RR: 1.4; 95%CI: 1.09-1.81) và sảy thai tự phát (RR: 1.5; 95% CI, 1.07-2.11) cao hơn đáng kể<sup>57</sup>.

#### *Xuất huyết âm đạo*

Tỷ lệ xuất huyết âm đạo là 10%<sup>52,53</sup>. Nguy cơ này thường gặp hơn khi làm CVS qua đường âm đạo (lên đến 30% trường hợp) so với đường bụng<sup>52</sup>.

#### *Biến chứng không thường gặp*

Nguy cơ rỉ ối sau CVS cực kỳ thấp <0.5%<sup>52</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2-**), số liệu cụ thể về tỷ lệ mất thai trong trường hợp rỉ ối sau CVS rất hiếm. Nguy cơ viêm màng ối và nhiễm trùng tử cung cực kỳ thấp (1-2/3000)<sup>52</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2-**). Chưa có trường hợp nào nhiễm khuẩn huyết hay tử vong mẹ sau CVS được báo cáo.

#### *Mối liên quan với tiền sản giật và thai chậm tăng trưởng trong tử cung*

Đã có một vài báo cáo đề cập mối liên quan giữa CVS và tiền sản giật do tổn thương bánh nhau. Tuy nhiên kết quả không đồng nhất giữa các nghiên cứu và một phân tích tổng hợp cho thấy không có mối liên quan<sup>58</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2+**). Tương tự, một nghiên cứu bệnh-chứng không phát hiện mối liên quan

giữa CVS và thai chậm tăng trưởng. Phân tích hồi quy cho thấy tỷ lệ tiền sản giật cao hơn trong nhóm CVS do tác động của một số yếu tố từ mẹ và thai (nồng độ PAPP-A thấp, tăng trở kháng động mạch tử cung)<sup>59</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2+**).

#### *Các yếu tố nguy cơ tăng biến chứng*

Nghiên cứu cho thấy nếu thủ thuật viên thực hiện trên 100 thủ thuật CVS mỗi năm có thể làm giảm tỉ lệ mất thai do thủ thuật<sup>2</sup>. Các chuyên gia đề nghị cần xem xét năng lực của thủ thuật viên nếu tỷ lệ mất thai >8/100 và tỷ lệ thất bại lấy mẫu >5/100 trường hợp CVS liên tiếp<sup>2</sup>.

Trong một nghiên cứu hồi cứu lớn, các yếu tố tăng nguy cơ sảy thai sau CVS như: mẹ là người Mỹ gốc Phi, lặp lại thủ thuật trên 2 lần, xuất huyết nặng khi CVS, tuổi mẹ <25 và tuổi thai <10 tuần<sup>54</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2++**). Sự hiện diện các bất thường về mặt cấu trúc của thai nhi và độ mờ da gáy dày làm tăng nguy cơ sảy thai sau CVS<sup>2</sup>. Nồng độ PAPP-A trong huyết tương mẹ thấp cũng được xác định là yếu tố tăng nguy cơ mất thai sau CVS, điều này có thể do mối liên quan giữa nồng độ PAPP-A và các bệnh lý bánh nhau<sup>60</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2++**).

Một số yếu tố khác có thể làm gia tăng tỷ lệ biến chứng mặc dù các bằng chứng hiện nay chưa thống nhất. Các yếu tố nguy cơ trong nhóm này bao gồm<sup>3,22</sup>: u xơ tử cung, mẹ lớn tuổi, dị dạng tử cung, màng ối chưa sáp nhập màng đệm, máu tụ dưới màng đệm, mẹ có tiền căn hoặc mới xuất huyết gần đây, tử cung đồ sau, nhịp tim thai chậm kéo dài sau thủ thuật (**MỨC CHỨNG CỨ: 2-**).

### **3. LẤY MẪU MÁU THAI NHI (FBS)**

- Nên thực hiện lấy mẫu máu thai nhi qua đường bụng sau 18 + 0 tuần, sử dụng kim 20-22G dưới hướng dẫn siêu âm.
- Chỉ định thường gặp nhất của lấy mẫu máu thai nhi là kiểm tra thể khảm nhiễm sắc thể sau khi chọc ối và đánh giá huyết học thai nhi.
- Các yếu tố liên quan đến tăng nguy cơ mất thai sau khi FBS bao gồm các khuyết tật về cấu trúc thai nhi (phù thai), thai chậm tăng trưởng trong tử cung (IUGR)

và, có thể do tuổi thai < 24 tuần (**MỨC KHUYẾN CÁO: B**).

Có rất nhiều cách tiếp cận tĩnh mạch rốn để lấy máu thai nhi đã được báo cáo như lấy máu cuống rốn (tại vị trí cắm của dây rốn vào bánh nhau hoặc quai rốn tự do) và lấy máu tĩnh mạch rốn trong gan. Thuật ngữ “lấy máu cuống rốn” có nghĩa là chọc kim vào dây rốn (tĩnh mạch rốn) dưới hướng dẫn siêu âm, với mục đích chẩn đoán (FBS) hoặc điều trị (truyền máu hoặc truyền thuốc trong tử cung). Các trường hợp đầu tiên mô tả kinh nghiệm làm FBS được công bố vào năm 1987<sup>61</sup>. FBS nên được thực hiện sau 18 + 0 tuần tuổi thai, vì nguy cơ mất thai tăng lên trước giai đoạn này<sup>62</sup>.

### Kỹ thuật

Kim 20-22G được đưa qua đường bụng dưới hướng dẫn liên tục của siêu âm và chọc vào tĩnh mạch rốn. Kỹ thuật chỉ sử dụng tay thường phổ biến hơn, mặc dù một số tác giả thích sử dụng kim dẫn đường hơn. Trường hợp bánh nhau nằm ở mặt trước, gợi ý nên chọc kim vào dây rốn tại vị trí cắm vào bánh nhau; nếu bánh nhau nằm ở mặt sau thì lấy mẫu ở quai tự do của dây rốn hoặc đoạn tĩnh mạch rốn trong ổ bụng.<sup>62</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 4**).

Khi kim sắp chạm vào mục tiêu, có thể dùng cách bơm rửa bằng nước muối sinh lý để xác định chính xác vị trí của đầu kim. Nên thực hiện một cách cẩn trọng để tránh động mạch rốn. Thủ thuật viên hoặc người phụ sẽ sử dụng bơm kim tiêm để hút cho đến khi lấy được mẫu máu. Nguồn gốc của máu nên được xác nhận dưới kính hiển vi (máy phân tích máu tự động) để đánh giá thể tích trung bình hồng cầu, hoặc sử dụng kiểm tra nhanh sự axit hóa (chẳng hạn thử nghiệm Kleihauer Betke hoặc Apt)<sup>62</sup>.

Trong trường hợp khó tiếp cận dây rốn hoặc thất bại khi làm thủ thuật tại vị trí dây rốn cắm vào bánh nhau, có thể sử dụng tĩnh mạch rốn đoạn trong gan<sup>63</sup>. Ưu điểm lấy máu thai nhi tại tĩnh mạch rốn trong gan như: không gây biến chứng cho dây rốn, giảm nguy cơ mất máu thai và xuất huyết mẹ-thai nhi, đảm bảo nguồn gốc thai nhi của mẫu.

### Mất thai

Nguy cơ mất thai sau thủ thuật lấy máu thai nhi dao động từ 1 - 2%<sup>64-66</sup>. Trong một nghiên cứu hồi cứu lớn trên 1821 thai phụ trải qua thủ thuật lấy máu thai nhi thành công cho thấy thủ thuật này có liên quan đến nguy cơ mất thai là 3.2% so với 1.8% ở nhóm chứng, từ đó có thể thấy tỉ lệ mất thai do thủ thuật này vào khoảng 1.4%<sup>64</sup>. (**MỨC CHỨNG CỨ: 2++**).

Các yếu tố làm gia tăng nguy cơ mất thai sau thủ thuật lấy máu thai nhi bao gồm các bất thường thai, thai chậm tăng trưởng và tuổi thai < 24 tuần. Một nghiên cứu hồi cứu nhỏ thấy rằng tỷ lệ mất thai là 14% (4/29) ở thai nhi có bất thường về mặt cấu trúc và 25% (9/36) ở thai nhi bị phù thai, so sánh với chỉ 1% (1/76) ở thai nhi có hình ảnh siêu âm bình thường<sup>65</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2++**). Một nghiên cứu hồi cứu tương tự nhưng lớn hơn nhiều (n=1878) cũng cho thấy rằng tỉ lệ mất thai với thai chậm tăng trưởng nặng là 8.9% và bất thường cấu trúc là 13.1%, so với 1% ở thai nhi có hình ảnh siêu âm bình thường<sup>66</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2++**). Ngoài ra, loạt các nghiên cứu hồi cứu năm 2010 cho thấy tỷ lệ mất thai khi làm thủ thuật lấy máu thai nhi trước 24 tuần cao hơn khi làm thủ thuật sau 24 tuần (2.7% so với 1.9%)<sup>67</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2++**).

Thủ thuật này nên được thực hiện bởi bác sĩ có kinh nghiệm. Mặc dù không có dữ liệu chính xác và đặc hiệu, nhưng nguy cơ biến chứng hoặc lấy mẫu thất bại được thường tỉ lệ nghịch với kinh nghiệm của thủ thuật viên.

## 4. ĐIỀU KIỆN THÍCH HỢP ĐỂ CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN XÂM LẤN

- Nên tư vấn chi tiết trước khi thực hiện bất kỳ thủ thuật xâm lấn nào, bao gồm: nguy cơ, lợi ích và vấn đề kỹ thuật của xét nghiệm.
- Các chỉ định đối với xét nghiệm tiền sản xâm lấn bao gồm: tăng nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể, thai tăng nguy cơ mắc bệnh lý di truyền hoặc chuyển hóa và tăng nguy cơ mắc một số bệnh nhiễm trùng chu sinh.

Cần có tư vấn trước sinh cho các cặp vợ chồng trước khi thực hiện thủ thuật chẩn đoán tiền sản. Người tư vấn có thể là bác sĩ sản khoa, bác sĩ chuyên khoa y học bào thai (người thực hiện thủ thuật), bác sĩ di truyền học hoặc

nữ hộ sinh có chuyên môn. (**MỨC CHỨNG CỨ: 4**). Các vấn đề sau đây nên được trình bày và giải thích<sup>2</sup>: lợi ích và nguy cơ của các xét nghiệm chẩn đoán tiền sản xâm lấn so với sàng lọc<sup>17,22</sup>; phân biệt giữa CVS và chọc ối dựa vào mức độ chính xác của kết quả, biến chứng, sự khác biệt về mặt thời gian và hình thức chấm dứt thai kỳ trong trường hợp kết quả bất thường<sup>22</sup>; nguy cơ sảy thai liên quan đến thủ thuật được ước tính theo từng quốc gia và địa phương; độ chính xác và hạn chế của từng xét nghiệm được thực hiện, cùng với thông tin về tỷ lệ không trả được kết quả và thời gian chờ kết quả; phương pháp thông báo kết quả; chỉ định những trường hợp cần phải có tư vấn y khoa sau khi xét nghiệm; sự cần thiết phải sử dụng liệu pháp miễn dịch thụ động anti-D sau thủ thuật nếu thai phụ có Rh âm và chưa miễn dịch<sup>2,22</sup>. Cuối cùng của quá trình tư vấn, phải có sự đồng ý bằng văn bản của thai phụ trước khi thực hiện thủ thuật.

### **Chỉ định chọc ối hoặc CVS**

Chỉ định chẩn đoán tiền sản xâm lấn bằng cách chọc ối hoặc CVS bao gồm: tăng nguy cơ đột biến lệch bội nhiễm sắc thể ở thai nhi, tăng nguy cơ mắc bệnh lý di truyền hoặc sinh hóa, bệnh truyền nhiễm có thể lây truyền từ mẹ và trong một số trường hợp có thể do yêu cầu từ thai phụ.

*Tăng nguy cơ đột biến lệch bội nhiễm sắc thể thai nhi (MỨC CHỨNG CỨ: 4)*

Tăng nguy cơ có thể có nguồn gốc từ xét nghiệm sàng lọc (xét nghiệm kết hợp ba tháng đầu; xét nghiệm cfDNA/xét nghiệm tiền sản không xâm lấn (NIPT); xét nghiệm sinh hóa trong ba tháng giữa, ví dụ xét nghiệm triple hoặc quadruple); các phát hiện siêu âm bất thường (bất thường cấu trúc thai nhi thường gặp liên quan đến bất thường nhiễm sắc thể); tiền căn sản khoa (thai phụ có tiền sử mang thai lệch bội nhiễm sắc thể) hoặc tiền căn gia đình (bố mẹ mang gen đảo đoạn hoặc chuyển đoạn cân bằng nhiễm sắc thể, bố mẹ có đột biến lệch bội hoặc thể khảm của đột biến lệch bội nhiễm sắc thể)<sup>17</sup>.

Mẹ lớn tuổi (>35 tuổi) không nên được xem là một chỉ định đơn thuần (>35 tuổi), mặc dù ở một số quốc gia tiêu chí này vẫn được chấp nhận để thực hiện xét nghiệm xâm lấn<sup>4,17</sup>.

Thai kỳ có sử dụng kỹ thuật hỗ trợ sinh sản không nên được xem là một chỉ định của xét nghiệm xâm lấn. Tuy nhiên, ở những thai kỳ IUI, có thể trao đổi với cặp vợ chồng về nguy cơ nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể trong tinh trùng gây vô sinh có thể di truyền sang thai nếu là trẻ trai.

*Tăng nguy cơ bệnh lý di truyền hoặc sinh hóa thai nhi<sup>17</sup> (MỨC CHỨNG CỨ: 4)*

Tăng nguy cơ có thể bắt nguồn từ: bệnh lý di truyền gia đình với đột biến hoặc thay đổi sinh hóa đã được chẩn đoán trước đó; giới tính thai nhi là nam và thai phụ có bệnh lý di truyền trên nhiễm sắc thể X; bố mẹ đều có bất thường di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường.

*Bệnh lý nhiễm trùng có thể lây truyền từ mẹ<sup>17</sup> (MỨC CHỨNG CỨ: 4)*

Trong trường hợp mẹ bị nhiễm trùng nguyên phát hoặc thứ phát sau truyền huyết tương chứa toxoplasma, cytomegalovirus hoặc rubella, có thể làm làm xét nghiệm tiền sản xâm lấn để xác định hoặc loại trừ nhiễm trùng bào thai.

*Yêu cầu của thai phụ (MỨC CHỨNG CỨ: 4)*

Thai phụ yêu cầu xét nghiệm không phải là một chỉ định để thực hiện chẩn đoán tiền sản xâm lấn. Tuy nhiên, trong một số trường hợp ngoại lệ như bố mẹ căng thẳng, lo lắng quá mức và yêu cầu làm xét nghiệm sau khi đã được tư vấn đầy đủ, bác sĩ y học bào thai có thể chỉ định làm thủ thuật.

**Các chỉ định của lấy máu thai nhi (MỨC CHỨNG CỨ: 4)**

Chỉ định thường gặp nhất của lấy máu thai nhi là kiểm tra tình trạng khảm nhiễm sắc thể sau chọc ối hoặc đánh giá huyết học thai nhi (xác định mức độ thiếu máu hoặc số lượng tiểu cầu/bạch cầu)<sup>17,62</sup>.

Trong thực hành lâm sàng hiện nay, các chỉ định sau đây thường hiếm được thực hiện bằng cách lấy mẫu máu thai nhi, vì gần như đã được thay thế bằng CVS và chọc ối<sup>17,62</sup>: nhiễm sắc độ; nhóm máu hoặc tình trạng kháng nguyên tiểu cầu; xét nghiệm di truyền; nhiễm trùng; các nghiên cứu huyết tương hoặc huyết thanh (ví dụ: chuyển hóa, hormone).



## 5. BẢNG KIỂM TRƯỚC VÀ SAU THỦ THUẬT

- Cần kiểm tra tình trạng nhóm máu Rhesus của mẹ và sự hiện diện của kháng thể đồng loại trong huyết thanh trước khi thực hiện thủ thuật xâm lấn tiền sản; nên tiêm dự phòng anti-D immunoglobulin cho những thai phụ không bị mắc cảm trong vòng 72 giờ sau thủ thuật nếu bố là có nhóm máu Rhesus dương.
- Không khuyến cáo sàng lọc thường quy thai phụ để tìm các vi virus lây truyền qua đường máu (virus viêm gan B và C (HBV & HCV)); virus gây suy giảm miễn dịch (HIV).
- Không khuyến cáo sử dụng kháng sinh dự phòng trước khi thực hiện thủ thuật xâm lấn.
- Các nguyên tắc vô trùng cơ bản cần phải được tuân thủ trong khi thực hiện thủ thuật xâm lấn.
- Cần mô tả chi tiết tiến trình thực hiện thủ thuật cho các nhân viên y tế trong nhóm chăm sóc sức khỏe cho thai phụ được biết.

### Xét nghiệm nhóm máu mẹ và dự phòng Rhesus (MỨC CHỨNG CỨ 2+)

Tất cả các hướng dẫn hiện nay khuyến cáo nên xét nghiệm tình trạng nhóm máu Rhesus của mẹ và sự hiện diện của các kháng thể đồng loại trước khi thực hiện thủ thuật xâm lấn<sup>68</sup>. Khuyến cáo mạnh về việc dự phòng bất đồng nhóm máu Rhesus sau khi thực hiện thủ thuật xâm lấn ở thai phụ mang Rhesus âm không mắc cảm với chồng mang Rhesus dương (trừ khi phát hiện thai nhi là Rhesus âm bằng xét nghiệm cfDNA huyết thanh mẹ). Thường sử dụng duy nhất một liều kháng thể anti-D tiêm bắp<sup>68</sup>. Trong một loạt tiền cứu 361 thai phụ Rhesus âm được chọc ối, không sử dụng anti-D dự phòng và sinh ra trẻ có Rhesus dương, 5 trường hợp (1.4%) có kết quả kháng thể anti-D dương tính; không có trường hợp nào có hậu quả lâm sàng<sup>69</sup>. Tỷ lệ tương ứng trong một loạt 115 thai phụ là 3.4%; một trong bốn trẻ sơ sinh cần 2 lần truyền máu nhưng được báo cáo là phát triển bình thường tại thời điểm 2 tuổi<sup>70</sup>. Mặc dù, điều trị dự phòng kháng Rhesus sau chọc ối được khuyến cáo từ cuối những năm của thập niên 70<sup>71</sup>, và trong một loạt 944 thai

phụ Rhesus dương tiêm Immunoglobulin anti-D, không xuất hiện trường hợp mắc cảm Rhesus<sup>72</sup>.

### Sàng lọc virus lây truyền qua đường máu từ mẹ

Nguy cơ lây truyền virus cho thai nhi thông qua xét nghiệm xâm lấn là rất thấp và có lẽ chỉ gặp ở những thai phụ có nồng độ virus cao<sup>73</sup>.

### Kháng sinh dự phòng

Chỉ có một RCT trong điều trị dự phòng bằng kháng sinh (azithromycin) trước khi chọc ối (n=34 923): quan sát thấy tỷ lệ sảy thai liên quan đến thủ thuật (0.03%) và PPROM (0.06%) thấp hơn ở nhóm azithromycin (n=21219) với nhóm không can thiệp (tương ứng với 0.28% và 1.12%, n=12529)<sup>74</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 1-**). Tuy nhiên, công bố của nghiên cứu này đã gây ra tranh cãi về mặt khoa học và pháp lý<sup>75-77</sup> và kết quả này cần được diễn giải một cách cẩn trọng. Một nghiên cứu hồi cứu nhỏ hơn nhiều (n=1744) không tìm thấy khác biệt trong tỷ lệ mất thai giữa thai phụ được điều trị kháng sinh dự phòng (amoxicillin/axit clavulanic hoặc azithromycin, tỷ lệ 1.3%) và thai phụ không được điều trị (1.2%)<sup>78</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2++**). Thiếu dữ liệu chất lượng cao để đánh giá tác động của việc sử dụng kháng sinh dự phòng trước khi thực hiện thủ thuật xâm lấn<sup>79</sup>, và hiện nay tác dụng của nó không được các tổ chức khoa học thừa nhận.

### Siêu âm (trước và sau thủ thuật) (MỨC CHỨNG CỨ: 4)

Trước khi thực hiện thủ thuật xâm lấn, các yếu tố sau đây nên được kiểm tra bằng siêu âm: số lượng và khả năng sống của thai; vị trí bánh nhau; số lượng nước ối; tuổi thai<sup>3</sup>. Nên siêu âm lại sau khi thực hiện thủ thuật để kiểm tra tần số tim, bánh nhau (sự hiện diện khối máu đông) và số lượng nước ối. Có thể thực hiện ngay sau thủ thuật hoặc vài ngày sau thủ thuật, tùy vào quy định từng nơi<sup>22</sup>.

### Vô trùng (MỨC CHỨNG CỨ: 4)

Khi thực hiện thủ thuật xâm lấn nên tuân thủ nguyên tắc cơ bản của vô trùng để giảm thiểu nguy cơ nhiễm trùng thai nhi – mẹ. Nên sử



dụng khay với găng tay vô trùng, bông gạc, forcep và kim<sup>3</sup>. Trước khi CVS, chọc ối hoặc lấy máu thai nhi qua đường bụng, cần phải vệ sinh da bụng sạch bằng dung dịch sát khuẩn (chlorexidine hoặc iodine) và sau đó phủ lên bằng một tấm băng vô khuẩn. Thường bọc đầu dò bằng túi vô khuẩn hoặc có thể khử trùng đầu dò. Nên sử dụng gel vô trùng riêng để tránh nhiễm khuẩn. Trước khi CVS qua cổ tử cung, đặt mô vịt vô khuẩn trong cổ tử cung và thành âm đạo đã được làm sạch bằng dung dịch sát khuẩn<sup>2,3,5</sup>.

### **Gây tê tại chỗ**

Một phân tích tổng hợp Cochrane gần đây đã tổng hợp kết quả của năm RCTs nhằm đánh giá các phương pháp giảm đau khác nhau trong chọc ối; không có thử nghiệm ngẫu nhiên nào đối với CVS. Phân tích này đã kết luận rằng chọc ối thường không gây đau nhiều cho thai phụ vì vậy không có bằng chứng để ủng hộ việc sử dụng thuốc gây tê<sup>80</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 1+**). Trước khi CVS qua đường bụng, do kích thước kim lớn hơn nên có thể gây tê tại chỗ để giảm sự khó chịu cho thai phụ<sup>2,3,80</sup>. Theo khảo sát gần đây của nước Anh, 89% bác sỹ báo cáo có sử dụng gây tê tại chỗ khi CVS<sup>47</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 3**). Trước khi lấy máu thai nhi, việc gây tê tại chỗ được cho là để giảm tình trạng cử động của mẹ trong quá trình thực hiện thủ thuật<sup>62</sup>. Chưa có báo cáo về việc sử dụng gây tê tại chỗ trước khi CVS qua cổ tử cung.

### **Báo cáo (MỨC CHỨNG CỨ: 4)**

Một báo cáo chi tiết liên quan đến thủ thuật phải được cung cấp cho thai phụ và nhân viên y tế chăm sóc sức khỏe của thai phụ. Các dữ liệu sau đây bao gồm: chỉ định cho xét nghiệm chẩn đoán xâm lấn<sup>2</sup>; các phát hiện siêu âm trước khi thực hiện thủ thuật<sup>2</sup>; mô tả thủ thuật: dụng cụ được sử dụng, vị trí chọc kim, số lượng lỗ chọc kim, số lượng mẫu, biểu hiện của dịch ối (trong trường hợp chọc ối); khả năng sống của thai nhi; biểu hiện của bánh nhau và thể tích nước ối sau thủ thuật<sup>2</sup>; tình trạng nhóm máu Rhesus và điều trị dự phòng<sup>2</sup>; các xét nghiệm cần thực hiện (nhiễm sắc thể đồ bằng G thông thường và/hoặc phản ứng chuỗi polymerase huỳnh quang định lượng (QF-PCR)/ lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) kèm hoặc không kèm microarray)

### **Các hướng dẫn sau khi thực hiện thủ thuật (MỨC CHỨNG CỨ: 4)**

Có thể khuyến thai phụ hạn chế cử động trong 12-24 giờ mặc dù chưa có bằng chứng về lợi ích lâm sàng. Không có khuyến cáo nào về sử dụng thuốc sau thủ thuật, tuy nhiên có thể sử dụng paracetamol (acetaminophen) nếu thai phụ thấy đau tại vị trí đâm kim<sup>3</sup>. Việc điều trị bằng thuốc progesterone hoặc tocolytic (tức terbutaline) sau chọc ối hoặc CVS không cho thấy có lợi ích rõ ràng về mặt lâm sàng<sup>79</sup>. Cần được tư vấn di truyền đối với những trường hợp có kết quả bất thường. .

## **6. CÁC XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN: CHÚNG TA TÌM KIẾM GÌ?**

Các xét nghiệm sau đây có thể được thực hiện dựa trên những phần của thai nhi lấy được từ các thủ thuật xâm lấn: Nhiễm sắc thể đồ, xét nghiệm nhanh (test nhanh), chẩn đoán phân tử mất cân bằng nhiễm sắc thể và chẩn đoán các bệnh lý đơn gen.

### **Nhiễm sắc thể đồ (MỨC CHỨNG CỨ: 4)**

Phương pháp truyền thống phân tích nhiễm sắc thể đồ (full karyotype) là phân tích tế bào ở kỳ giữa của quá trình nguyên phân. Các tế bào này có thể là các tế bào được nuôi cấy từ dịch ối, cũng có thể là tế bào trung mô bánh nhau thu được từ chọc ối hoặc CVS, kết quả có sau 2 tuần. Trong khi đó, kết quả phân tích từ tế bào chọc máu cuống rốn có chỉ sau 2-5 ngày. Trong chọc ối, kết quả cũng có thể phân tích trực tiếp từ đơn bào nuôi (có sau 5-7 ngày).

### **Test nhanh (Mức chứng cứ: 4)**

Test nhanh, như QF-PCR (hoặc hiếm hơn là FISH), có thể thực hiện trên các mẫu gai nhau hoặc nước ối để phát hiện nhanh bất thường nhiễm sắc thể thường gặp (21, 13, 18, X,Y). Các test này cho kết quả sau 1-2 ngày và thường được sử dụng trong những trường hợp thai nhi có kết quả sàng lọc dương tính hoặc có các dấu hiệu bất thường về nhiễm sắc thể trên siêu âm<sup>17</sup>. Một số phòng thí nghiệm sử dụng QF-PCR thay thế cho nhiễm sắc thể đồ, tuy nhiên kết quả sai lệch trong một vài trường hợp (dương tính giả và âm tính giả) đã được báo cáo. Trên cơ sở này, các test nhanh bất thường nên được xác nhận lại bằng nuôi cấy phân bào (metaphase culture) hoặc kết hợp với các dấu

hiệu bất thường khác trên siêu âm trước khi đưa ra quyết định duy trì hay chấm dứt thai kì<sup>81</sup>. Quyền chấm dứt thai kì sau một test nhanh dương tính đơn độc tùy thuộc vào quy định của từng hệ thống chăm sóc sức khỏe và chính sách xã hội của từng khu vực.

### **Chẩn đoán phân tử mất cân bằng nhiễm sắc thể**

Các kỹ thuật Microarray (Ví dụ kỹ thuật lai so sánh hệ gen bằng array (aCGH)) gần đây được đưa vào lĩnh vực chẩn đoán trước sinh. Các kỹ thuật này có thể phát hiện các vi mất đoạn và lặp đoạn nhiễm sắc thể (biến thể số lượng bản sao - copy number variants (CVN))<sup>17</sup>. Các nền tảng khác nhau bao gồm thực hiện trên toàn bộ hệ gen (độ phân giải 10-400-Kb), trên gen đích (kỹ thuật prenatal BoBs) và array hỗn hợp. Trong nghiên cứu lớn đầu tiên so sánh microarrays và nhiễm sắc thể đồ ở lĩnh vực chẩn đoán trước sinh, người ta thấy rằng microarrays có thể phát hiện những sai sót liên quan tới lâm sàng trong 6% trường hợp thai nhi có bộ nhiễm sắc thể bình thường nhưng hình thái bất thường, và trong 1.7% trường hợp thai phụ đã thực hiện test xâm lấn, thai phụ lớn tuổi hoặc kết quả sàng lọc dương tính<sup>82</sup>. Một số nghiên cứu theo dõi và tổng hợp cho thấy sử dụng aCGH giúp tăng khả năng chẩn đoán lên 7.0% ở những thai nhi bị dị tật tim bẩm sinh và 5% ở những thai nhi có độ mờ da gáy<sup>83,84</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ 2++**).

Hiện nay, các kỹ thuật này được khuyến cáo thực hiện ở những thai nhi có bất thường về mặt cấu trúc<sup>82</sup> hoặc độ mờ da gáy > 3.5mm khi sàng lọc quý I<sup>83,84</sup>. Ở những nhóm thai nhi này, sử dụng microarray giúp tăng tỷ lệ phát hiện CNV bệnh lý hơn so với các phương pháp xét nghiệm thông thường. Tuy nhiên, ở những nhóm dân số không chọn lọc, giá trị của các kỹ thuật này vẫn còn gây nhiều tranh cãi vì khó tư vấn và giải thích trong các trường hợp biến đổi di truyền không rõ ý nghĩa (Variants of unknown significance -VOUS). Một số nhà khoa học đã đề xuất không thông báo các biến thể này (VOUS) với gia đình nếu kết quả thu được không chắc chắn.

### **Chẩn đoán các bệnh lý đơn gen:**

Các thủ thuật xâm lấn dùng để chẩn đoán bệnh lý đơn gen (khiếm khuyết phân tử di truyền) đã được biết đến và mô tả khá nhiều trước đây (**MỨC CHỨNG CỨ: 4**).

## **7. NHIỄM TRÙNG MẸ**

- Nguy cơ lây nhiễm HBV từ mẹ sang con sau chọc ối dường như không tăng ở những thai phụ có xét nghiệm HbeAg âm tính.
- Nguy cơ lây nhiễm HIV từ mẹ sang con dường như không tăng ở những thai phụ kết hợp điều trị kháng retrovirus hiệu lực cao (HAART).
- Đối với những thai phụ nhiễm HBV, HCV hoặc HIV, các xét nghiệm chẩn đoán không xâm lấn nên được ưu tiên sử dụng trước. Nếu có chỉ định chọc ối ở những trường hợp này, người thực hiện thủ thuật nên tránh bánh nhau khi đi kim. Trong những trường hợp thai phụ bị nhiễm vi rút mạn tính, cần tránh đi kim xuyên qua vị trí của bánh nhau. Nhìn chung, nguy cơ lây nhiễm từ mẹ sang con khi thực hiện thủ thuật còn phụ thuộc vào tải lượng vi rút của người mẹ<sup>85</sup>.

### **Viêm gan vi rút B (HBV)**

Một nghiên cứu so sánh tỷ lệ lây nhiễm từ mẹ sang con ở những trẻ sơ sinh có mẹ HBsAg (+) giữa hai nhóm “chọc ối” và “không chọc ối” cho thấy: Nhóm chọc ối có nguy cơ lây nhiễm HBV từ mẹ sang con cao hơn (6.53%) so với nhóm không có chọc ối (2.53%). Nguy cơ lây nhiễm không khác nhau nếu thai phụ mang tải lượng vi rút thấp, nhưng nguy cơ cao hơn nhiều ở nhóm có chọc ối (50%) nếu thai phụ mang tải lượng vi rút cao ( $\geq 7 \log_{10}$  copies/mL<sup>85</sup>) (**MỨC CHỨNG CỨ: 2++**).

Nguy cơ lây nhiễm dường như không tăng ở cả hai nhóm chọc ối (1.5%) và không chọc ối (3%) trong trường hợp HBsAg (+) nhưng HBeAg (-). Tuy nhiên, nguy cơ tăng đáng kể ở nhóm có chọc ối trong trường hợp HBeAg (+). Vai trò của các liệu pháp miễn dịch và sử dụng thuốc kháng vi rút trước khi thực hiện thủ thuật vẫn chưa được làm rõ<sup>86,87</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2++**).

Mặc dù dữ liệu thu được còn giới hạn, tuy nhiên vì sự gia tăng nguy cơ ở những trường hợp thai phụ HbeAg (+), Hiệp hội Sản phụ khoa Canada hiện nay đã đưa ra khuyến cáo: “khi thực hiện thủ thuật nên cố gắng để tránh đi kim xuyên qua hoặc quá gần vị trí của bánh nhau”<sup>73</sup>.

## Viêm gan vi rút C (HCV):

Hiện nay có rất ít dữ liệu về tỷ lệ lây nhiễm HCV từ mẹ sang con sau chọc ối. Tuy nhiên nguy cơ lây nhiễm cho thai nhi đã được chứng minh là tương tự với những trường hợp thai phụ nhiễm HCV nhưng không chọc ối<sup>17</sup>.

## Vi rút gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)

Trước khi có thuốc kháng vi rút, chọc ối là yếu tố nguy cơ chủ yếu gây nhiễm HIV từ mẹ sang con. Một nghiên cứu hồi cứu trên 553 trẻ sơ sinh có mẹ nhiễm HIV cho thấy chọc ối là yếu tố nguy cơ độc lập gây lây nhiễm HIV từ mẹ sang con, và nguy cơ này tăng gần gấp 4 lần (odds ratio, 4.1 (95% CI, 2.1–9.5))<sup>88</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2++**).

Sự ra đời của liệu pháp kháng virus kết hợp (c-ART) đã thay đổi toàn cảnh bức tranh này. Một nghiên cứu ở Tây Ban Nha so sánh kết quả ở 336 bà mẹ nhiễm HIV trước và sau năm 1997, khi liệu pháp kháng virus được áp dụng rộng rãi cho thấy: trước năm 1997, tỷ lệ lây nhiễm từ mẹ sang con của những thai phụ ở nhóm chọc ối và không chọc ối lần lượt là 30% (3/10) và 16.2% (40/247); sau năm 1997, tỷ lệ này tương ứng lần lượt giảm xuống chỉ còn 0% (0/18) ở nhóm chọc ối và 3.7% (3/81) ở nhóm không chọc ối<sup>89</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2+**). Tỷ lệ thấp tương tự đã được báo cáo sau năm 1997 ở Ý (3%)<sup>90</sup> và ở Pháp (0%)<sup>91</sup>. Một nghiên cứu đa trung tâm ở Pháp đã nhấn mạnh vai trò vượt trội của HAART (tỷ lệ lây nhiễm 0%) so với sử dụng zidovudine đơn độc (tỷ lệ lây nhiễm 6.1%) và không điều trị (tỷ lệ lây nhiễm 25.0%) ở những thai phụ nhiễm HIV được thực hiện chọc ối.

Ở những thai phụ nhiễm HIV, nguy cơ lây nhiễm cho thai không có sự khác biệt giữa nhóm có chọc ối và không chọc ối nếu tải lượng vi rút trong cơ thể của thai phụ thấp, hoặc thai phụ có tải lượng vi rút trong cơ thể cao nhưng được điều trị bằng c-ART ít nhất 2 tuần trước khi chọc ối, hoặc thai phụ được điều trị c-ART trước khi mang thai<sup>90,93</sup>.

Theo hiệp hội sản phụ khoa Canada, nguy cơ lây nhiễm HIV từ mẹ sang con sau chọc ối tăng ở những thai phụ không được điều trị bằng c-ART. Nếu có thể nên điều trị c-ART và hoãn làm thủ thuật tới khi tải lượng vi rút thấp tới mức không phát hiện được<sup>73</sup>. Nên tránh đi

kim xuyên qua bánh nhau hoặc chọc ối ở vị trí quá gần bánh nhau nếu thai phụ nhiễm HIV<sup>73</sup> (tương tự như trường hợp thai phụ nhiễm HBV và HCV)

Nguy cơ lây nhiễm HBV, HCV, HIV từ mẹ sang con sau CVS và chọc máu cuống rốn vẫn chưa được nghiên cứu rõ ràng<sup>73</sup>.

## 8. ĐA THAI

Nguy cơ mất thai sau chọc ối và CVS trong song thai không khác biệt nhiều so với đơn thai (**MỨC KHUYẾN CÁO: C**).

Đối với đa thai, các thủ thuật xâm lấn nên được tiến hành bởi những chuyên gia có thể thực hiện đình chỉ thai chọn lọc<sup>17</sup>. Hiện chưa có nghiên cứu RCT nào liên quan đến nguy cơ mất thai sau các thủ thuật xâm lấn. Dữ liệu chủ yếu đến từ các nghiên cứu thuần tập hồi cứu.

### Chọc ối trong song thai

Một vài nghiên cứu hồi cứu đã đánh giá nguy cơ mất thai sau chọc ối trong song thai. Một nghiên cứu bệnh chứng gần đây nhất của Canada đã báo cáo tỷ lệ mất thai trong song thai ở nhóm có chọc ối là 3.0% và ở nhóm không chọc ối là 0.8%<sup>94</sup>. Loạt báo cáo ở Tây Ban Nha và Mỹ cho thấy tỷ lệ mất thai ở các nhóm chọc ối và không chọc ối lần lượt là 2.7% - 2.6%, 3.2% - 1.4%<sup>95,96</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2+**). Một dữ liệu phân tích tổng hợp đưa ra tỷ lệ mất thai chung là 3.07%, riêng nhóm trước 24 tuần tuổi thai là 2.54%; trong khi đó ở các nghiên cứu bệnh chứng, tỷ lệ mất thai chung trong song thai ở hai nhóm chọc ối và không chọc ối lần lượt là 2.59% và 1.53% (RR, 1.81 (95% CI, 1.02–3.19))<sup>97</sup>. Không có sự khác biệt đối với tử cung bình thường hay tử cung đôi<sup>97</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2+**).

### CVS trong song thai

Dữ liệu về nguy cơ mất thai trong CVS ở song thai thậm chí còn hạn chế hơn so với chọc ối. Các dữ liệu phân tích tổng hợp đã đề cập ở trên<sup>97</sup> cho thấy tỷ lệ chung là 3.84%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa cách tiếp cận đường bụng hay đường âm đạo, giữa sử dụng hệ thống kim đơn hay kim đôi và giữa tử cung bình thường hay tử cung đôi<sup>97</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2++**). Bên cạnh đó, tỷ lệ mất thai trong song thai sau chọc ối và CVS ở các nghiên cứu hồi cứu cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Một nghiên cứu tổng hợp

dữ liệu từ năm 1984 đến năm 1990 đưa ra tỷ lệ mất thai sau CVS là 2.9%, sau chọc ối là 2.9%<sup>98</sup>. Tương tự với kết quả được báo cáo trong một nghiên cứu gần đây với tỷ lệ mất thai sau chọc ối và CVS lần lượt là 3.85% và 4.0%<sup>99</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2+**). Hiện không đủ dữ liệu để so sánh tỷ lệ mất thai ở thai phụ có CVS với thai phụ có nguy cơ nền trong song thai.

### **Thai kỳ có nhiều hơn hai thai**

Hiện tại, chưa có nhiều nghiên cứu về nguy cơ sảy thai sau thủ thuật xâm lấn đối với các trường hợp đa thai có nhiều hơn hai thai.

### **Số lượng và vị trí của bánh nhau trong đa thai**

Trước khi thực hiện thủ thuật xâm lấn trong đa thai, xác định số lượng và vị trí của bánh nhau là điều cực kỳ quan trọng. Xem hai thai có khác nhau về giới tính hay không. Đánh dấu vị trí mỗi thai để thuận tiện cho việc thực hiện thủ thuật<sup>3,100,101</sup>.

### **Kỹ thuật chọc ối trong song thai**

Kỹ thuật chọc ối trong song thai thay đổi tùy thuộc vào số lượng bánh nhau<sup>98,101</sup>.

### **Chọc ối trong song thai có hai bánh nhau**

Trong song thai hai bánh nhau, cần lấy mẫu của cả hai túi ối. Trong kỹ thuật chọc hai lần (Two-puncture technique), người thực hiện liên tiếp sử dụng hai kim khác nhau chọc vào hai vị trí khác nhau ở hai túi ối dựa trên hướng dẫn của siêu âm. Nguy cơ chọc hai lần nhưng lại trên cùng một túi ối là 1.8%<sup>101</sup>. Để tránh nguy cơ này, một loại thuốc nhuộm (indigo carmine) được đưa vào túi thứ nhất trong những trường hợp định vị mơ hồ hoặc đa thai nhiều hơn hai thai. Thuốc nhuộm xanh methylen không còn được sử dụng trong chọc ối vì có thể gây dị tật ở thai nhi (hẹp tá tràng)<sup>102,103</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ 2+**). Ngoài ra có thể thực hiện kỹ thuật chọc 1 lần (One-puncture technique). Kim chọc sẽ được đưa vào vị trí gần với màng ngăn cách giữa hai túi thai trên hướng dẫn của siêu âm. Mẫu dịch ối thứ nhất được lấy từ túi thai đầu tiên, kim chọc sau đó dưới hướng dẫn của siêu âm xuyên qua màng ngăn để đi vào buồng ối thứ hai. Ở trường hợp này, nên loại bỏ 1-2ml dịch ối đầu

tiên để tránh chứa dịch ối của thai thứ nhất<sup>101</sup>. Nguy cơ mất thai không có sự khác biệt giữa hai kỹ thuật<sup>99</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 2+**).

### **Chọc ối trong song thai một nhau hai ối**

Trong song thai một nhau hai ối, chỉ lấy mẫu ối của một túi thai khi số lượng bánh nhau đã được xác định chắc chắn trên siêu âm trước 14 tuần và hai thai có sự tương đồng về mặt giải phẫu cũng như phát triển. Đối với những trường hợp thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) hoặc những trường hợp bất tương đồng về mặt giải phẫu và sự phát triển, nên lấy dịch ối ở cả hai túi thai<sup>101</sup> (**MỨC CHỨNG CỨ: 4**). Hơn nữa trong những trường hợp này nên sử dụng kỹ thuật chọc hai lần để tránh biến chứng song thai một buồng ối mắc phải do thủ thuật.

### **Kỹ thuật CVS trong song thai**

Kỹ thuật CVS trong đa thai cũng cũng thay đổi tùy theo số lượng của bánh nhau<sup>97</sup>.

### **CVS trong song thai hai nhau hai ối**

Đối với sinh thiết qua đường bụng, cả hai kỹ thuật chọc hai lần và chọc một lần (kim đôi với một lớp vỏ bên ngoài kích thước 18-19G và hai lõi bên trong kích thước 20G cho mỗi bánh nhau) đều có thể được sử dụng. Trong sinh thiết qua đường âm đạo, hai mẫu sinh thiết tại hai vị trí bánh nhau khác nhau<sup>101</sup> được khuyến cáo dùng (**MỨC CHỨNG CỨ: 4**). Tỷ lệ mẫu lấy bị lỗi hoặc không chính xác là 3 - 4%<sup>101</sup>.

Tỷ lệ tồn tại hai thành phần mô khác nhau của hai bánh nhau trong cùng một mẫu sinh thiết là 1% (nhiễm chéo)<sup>104</sup>. Để tránh tình trạng này, nên lấy mẫu sinh thiết gần vị trí cắm của dây rốn và tránh khu vực xung quanh màng ngăn cách giữa hai thai. Bên cạnh đó, có thể xem xét sử dụng kết hợp cả sinh thiết qua đường bụng và sinh thiết qua đường âm đạo (**MỨC CHỨNG CỨ: 4**).

### **CVS trong song thai một bánh nhau**

Trong song thai một bánh nhau, thường sử dụng phương pháp lấy một mẫu xung quanh vị trí màng ối ngăn cách giữa hai thai. Đối với những trường hợp thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) hoặc có sự bất tương đồng về mặt giải phẫu và sự phát triển nên được cân nhắc lấy hai mẫu ở hai vị trí khác nhau (loại trừ tỷ lệ nhỏ hai thai có bộ nhiễm sắc thể khác nhau)<sup>101</sup>.

## 9. DỰ PHÒNG HUYẾT KHỐI TRƯỚC THỦ THUẬT XÂM LẤN

Hiện chưa có dữ liệu liên quan đến việc ngừng sử dụng liệu pháp dự phòng huyết khối trước khi thực hiện các thủ thuật xâm lấn trên thai nhi. Các khuyến cáo được lấy từ các nghiên cứu thực hiện ở những thủ thuật xâm lấn qua da khác bao gồm cả sinh thiết gan. Việc ngừng sử dụng liệu dự phòng của aspirin và heparin trọng lượng phân tử thấp trước thủ thuật dường như không có giá trị về mặt lâm sàng. Tuy nhiên, phương pháp giữ lại một liều đơn heparine có vẻ được ủng hộ<sup>105,106</sup>.

## 10. KIỂM TRA

Mỗi bác sĩ thực hiện thủ thuật nên tự đánh giá và kiểm tra năng lực của mình thông qua các thông số sau: Số lượng thủ thuật xâm lấn thực hiện mỗi năm, số mẫu lấy được không đạt tiêu chuẩn, số mẫu dịch ối bị lẫn máu, số lần phải thực hiện nhiều hơn một lần chọc cũng như số lần chọc, kết cục thai kỳ (bao gồm số trường hợp sảy thai và thời gian sau thủ thuật, sinh non, ri ối, vỡ ối) cùng các biến chứng thai kỳ khác<sup>22</sup>.

## 11. ĐÀO TẠO

Đào tạo các thủ thuật xâm lấn nên được bắt đầu trên mô hình. Điều quan trọng là phải nhìn thấy rõ toàn bộ kim trên cửa sổ siêu âm trong quá trình chọc để đảm bảo an toàn. Nên bắt đầu thực hành trên những ca chọc ối đơn giản (nhau mặt sau và lượng nước ối thích hợp) hoặc sinh thiết ở những trường hợp bánh nhau có thể tiếp cận dễ dàng, hoặc ở những thai phụ quyết định chấm dứt thai kỳ (một cách hợp pháp). Số thủ thuật tối thiểu cần thiết mà các thủ thuật viên cần phải thực hiện để đảm bảo họ đủ khả năng thực hiện thủ thuật an toàn rất thay đổi tùy theo y văn (từ 45 đến 300). Tuy nhiên hầu hết đều cho rằng không nên mong đợi sự cải thiện tay nghề chỉ sau 2 đến 100 thủ thuật thực hiện độc lập.

## CÁC TÁC GIẢ CỦA GUIDELINE

Hướng dẫn này do các đồng tác giả sau đại diện cho hiệp hội sản phụ khoa thế giới đưa ra: **T. Ghi**, Khoa sản, Đại học Parma, Parma, Italy.

**A. Sotiriadis**, Khoa sản, Đại học Aristotle Thessaloniki, Thessaloniki, Hy Lạp.

**P. Calda**, Khoa sản, Đại học Charles ở Prague, Khoa Y và Bệnh viện giảng dạy Y khoa Prague, Cộng hòa Séc.

**F. Da Silva Costa**, Siêu âm cho phụ nữ và trẻ sơ sinh, Trung tâm Y khoa Monash, Melbourne, Victoria, Australia.

**N. Raine-Fenning**, Chăm sóc sức khỏe trẻ em, Khoa sản, Đại học Y khoa Nottingham, Nottingham, UK.

**Z. Alfievic**, Khoa chăm sóc sức khỏe bà mẹ và trẻ, Đại học Liverpool, Liverpool, UK.

**G. McGillivray**, Dịch vụ di truyền học lâm sàng, Bệnh viện phụ nữ Mercy, Viện nghiên cứu sức khỏe trẻ em Murdoch, Melbourne, Australia.

Những người tham gia đánh giá và tư vấn:

R. Fareeduddin, F. Prefumo, A. Borrell, A. Khalil, M. Bebbington và M. Vicea Calomfirescu.

Guideline này đã được đồng đánh giá bởi Hội đồng chuẩn mực lâm sàng (Clinical Standards Committee).

Guideline được đánh giá bởi các chuyên gia bên ngoài (không tham gia biên soạn Guideline):

M. D. Kilby, Trung tâm chăm sóc sức khỏe bà mẹ và trẻ em, Đại học Birmingham và Trung tâm Y học bào thai, Quỹ chăm sóc sức khỏe bà mẹ Birmingham, Birmingham, UK

S. Suresh, Mediscan, Mylapore, Chennai, India.

Phiên bản cuối cùng chịu trách nhiệm bởi "Hội đồng chuẩn mực lâm sàng" của ISUOG.

Quá trình đánh giá Guideline sẽ bắt đầu trong 4 năm trừ khi có bằng chứng cho thấy quá trình đánh giá cần được tiến hành sớm hơn.

## TRÍCH DẪN

Guideline này nên được trích dẫn theo: 'Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfievic Z, McGillivray G, on behalf of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 256–268.'

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sarto GE. Prenatal diagnosis of genetic disorders by amniocentesis. *Wis Med J* 1970; 69: 255–260.
2. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green-top Guideline No. 8, June 2010.
3. Wilson RD, Davies G, Gagnon A, Desilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P, Allen VM, Langlois S; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Amended Canadian guideline for prenatal diagnosis (2005) change to 2005–techniques for prenatal diagnosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27: 1048–1062.
4. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 1–7.
5. Cruz-Lemini M, Parra-Saavedra M, Borobio V, Bennasar M, Gonce A, Mart ´ ´inez JM, Borrell A. How to perform an amniocentesis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 727–731.
6. Athanasiadis AP, Pantazis K, Goulis DG, Chatzigeorgiou K, Vaitis V, Assimakopoulos E, Tzeveleki F, Tsalikis T, Bontis JN. Comparison between 20G and 22G needle for second trimester amniocentesis in terms of technical aspects and short-term complications. *Prenat Diagn* 2009; 29: 761–765.
7. Uludag S, Aydin Y, Ibrahimova F, Madazli R, Sen C. Comparison of complications in second trimester amniocentesis performed with 20G, 21G and 22G needles. *J Perinat Med* 2010; 38: 597–600.
8. Giorlandino C, Mobili L, Bilancioni E, D'Alessio P, Carcioppolo O, Gentili P, Vizzone A. Transplacental amniocentesis: is it really a higher-risk procedure? *Prenat Diagn* 1994; 14: 803–806.
9. Bombard AT, Powers JF, Carter S, Schwartz A, Nitowsky HM. Procedure-related fetal losses in transplacental versus nontransplacental genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 868–872.
10. Marthin T, Liedgren S, Hammar M. Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 728–732.
11. Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 607–615.
12. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1: 1287–1293.
13. Calda P, Brestak M. Amniocentesis vs standard syringe technique for amniocentesis: experience with 1219 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 593.
14. Nuss S, Brebaum D, Grund-Ginsbach C. Maternal cell contamination in amniotic fluid samples as a consequence of the sampling technique. *Hum Genet* 1994; 93: 121–124.
15. Hockstein S, Chen PX, Thangavelu M, Pergament E. Factors associated with maternal cell contamination in amniocentesis samples as evaluated by fluorescent in situ hybridization. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 551–556.
16. Welch RA, Salem-Elgharib S, Wiktor AE, Van Dyke DL, Blessed WB. Operator experience and sample quality in genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 189–191.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1459–1467.
18. Johnson JM, Wilson RD, Winsor EJ, Singer J, Dansereau J, Kalousek DK. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis versus midtrimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11: 85–93.
19. Wilson RD, Johnson J, Windrim R, Dansereau J, Singer J, Winsor EJ, Kalousek D. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis. II. Evaluation of procedure details and neonatal congenital anomalies. *Fetal Diagn Ther* 1997; 12: 97–101.
20. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. *Lancet* 1998; 351: 242–247.
21. Farrell SA, Summers AM, Dallaire L, Singer J, Johnson JA, Wilson RD. Club foot, an adverse outcome of early amniocentesis: disruption or deformation? CEMAT. Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial. *J Med Genet* 1999; 36: 843–846.
22. Kahler C, Gembruch U, Heling KS, Henrich W, Schramm T; DEGUM. [DEGUM ´ ´ guidelines for amniocentesis and chorionic villus sampling]. *Ultraschall Med* 2013; 34: 435–440.
23. O'Donoghue K, Giorgi L, Pontello V, Pasquini L, Kumar S. Amniocentesis in the third trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2007; 27: 1000–1004.
24. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 16–26.
25. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group. The risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first trimester risk screening for Down syndrome – a national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 38–44.
26. Philip J, Silver RK, Wilson RD, Thom EA, Zachary JM, Mohide P, Mahoney MJ, Simpson JL, Platt LD, Pergament E, Hershey D, Filkins K, Johnson A, Shulman LP, Bang J, MacGregor S, Smith JR, Shaw D, Wapner RJ, Jackson LG. Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial; NICHD EATA Trial Group. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1164–1173.
27. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 937–939.
28. Cross HE, Maumenee AE. Ocular trauma during amniocentesis. *Arch Ophthalmol* 1973; 90: 303–304.
29. Epley SL, Hanson JW, Cruikshank DP. Fetal injury with midtrimester diagnostic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 77–80.
30. Cambiagli S, Restano L, Cavalli R, Gelmetti C. Skin dimpling as a consequence of amniocentesis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 888–890.
31. Sepulveda W, Quiroz V, Fern ´ ´andez R. [Trauma of the fetal vessels during amnio- ´ ´ centesis]. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1984; 49: 99–103.
32. Eller KM, Kuller JA. Porencephaly secondary to fetal trauma during amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 865–867.
33. Squier M, Chamberlain P, Zaiwalla Z, Anslow P, Oxbury J, Gould S, McShane MA. Five cases of brain injury following amniocentesis in mid-term pregnancy. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 554–560.
34. Okyay RE, Gode F, Saatli B, Guclu S. Late-onset maternal mortality after amniocentesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158: 367–368.
35. Bodner K, Wierrani F, Bodner-Adler B. Maternal sepsis due to Clostridium perfringens after 2nd-trimester genetic amniocentesis. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31: 339–340.
36. Pinette MG. Maternal death after second-trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 409.
37. Elchalal U, Shachar IB, Peleg D, Schenker JG. Maternal mortality following diagnostic 2nd-trimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 195–198.
38. Plachouras N, Sotiriadis A, Dalkalitsis N, Kontostolis E, Xiropotamos N, Paraskevidis E. Fulminant sepsis after

- invasive prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1244–1247.
39. Hess LW, Anderson RL, Golbus MS. Significance of opaque discolored amniotic fluid at second-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 44–46.
40. Tabor A, Vestergaard CH, Lidegaard Ø. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 19–24.
41. Townner D, Currier RJ, Lorey FW, Cunningham GC, Greve LC. Miscarriage risk from amniocentesis performed for abnormal maternal serum screening. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 608.e1–5.
42. Harper LM, Cahill AG, Smith K, Macones GA, Odibo AO. Effect of maternal obesity on the risk of fetal loss after amniocentesis and chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 745–751.
43. Department of Obstetrics and Gynecology, Tietung Hospital, Anshan, China. Fetal sex prediction by sex chromatin of chorionic cells during early pregnancy. *Chin Med J (Engl)* 1975; 1: 117–126.
44. Niazi M, Coleman DV, Loeffler FE. Trophoblast sampling in early pregnancy. Culture of rapidly dividing cells from immature placental villi. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 1081–1085.
45. Young C, von Dadelszen P, Alfirevic Z. Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD000114.
46. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, Mahoney MJ, Pergament E, Simpson JL, Black S, et al. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 594–598.
47. Carlin AJ, Alfirevic Z. Techniques for chorionic villus sampling and amniocentesis: a survey of practice in specialist UK centres. *Prenat Diagn* 2008; 28: 914–919.
48. Battagliarin G, Lanna M, Coviello D, Tassis B, Quarenghi A, Nicolini U. A randomized study to assess two different techniques of aspiration while performing transabdominal chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 169–172.
49. von Dadelszen P, Sermer M, Hillier J, Allen LC, Fernandes BJ, Johnson JA, Shime J, Winsor EJ, Ryan G. A randomised controlled trial of biopsy forceps and cannula aspiration for transcervical chorionic villus sampling. *BJOG* 2005; 112: 559–566.
50. Mastroiacovo P, Botto LD, Cavalcanti DP, Lalatta F, Selicorni A, Tozzi AE, Baronciani D, Cigolotti AC, Giordano S, Petroni F, et al. Limb anomalies following chorionic villus sampling: a registry based case-control study. *Am J Med Genet* 1992; 44: 856–864.
51. Botto LD, Olney RS, Mastroiacovo P, Khoury MJ, Moore CA, Alo CJ, Costa P, Edmonds LD, Flood TJ, Harris JA, Howe HL, Olsen CL, Panny SR, Shaw GM. Chorionic villus sampling and transverse digital deficiencies: evidence for anatomic and gestational-age specificity of the digital deficiencies in two studies. *Am J Med Genet* 1996; 62: 173–178.
52. Brambati B, Lanzani A, Tului L. Transabdominal and transcervical chorionic villus sampling: efficiency and risk evaluation of 2,411 cases. *Am J Med Genet* 1990; 35: 160–164.
53. Papp C, Beke A, Mezei G, Toth-Pál E, Papp Z. Chorionic villus sampling: a 15-year experience. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17: 218–227.
54. Odibo AO, Dicke JM, Gray DL, Oberle B, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Evaluating the rate and risk factors for fetal loss after chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 813–819.
55. Donner C, Simon P, Karioun A, Delneste D, Abramowicz M, Cochaux P, Rodesch F. Experience with 1251 transcervical chorionic villus samplings performed in the first trimester by a single team of operators. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 60: 45–51.
56. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary J, Fowler S, Gruning K. Randomized comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992; 340: 1237–1244.
57. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD003252.
58. Basaran A, Basaran M, Topatan B. Chorionic villus sampling and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 1175–1181.
59. Sotiriadis A, Eleftheriades M, Chatzinikolaou F, Chatzistamatiou K, Assimakopoulos E, Chasiakos D. Fetal growth impairment after first-trimester chorionic villus sampling: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015 29: 1–5.
60. Akolekar R1, Bower S, Flack N, Bilardo CM, Nicolaides KH. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11–13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2011; 31: 38–45.
61. Orlandi F, Damiani G, Jakil C, Rossi C, Maggio A, Scola B, Cittadini E, Quartararo P. Clinical results and fetal biochemical data in 140 early second trimester diagnostic cordocenteses. *Acta Eur Fertil* 1987; 18: 329–333.
62. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 2013 Sep; 209: 170–180.
63. Nicolaidis P, Nicolini U, Fisk NM, Tannirandorn Y, Nasrat H, Rodeck CH. Fetal blood sampling from the intrahepatic vein for rapid karyotyping in the second and third trimesters. *Br J Radiol* 1991; 64: 505–509.
64. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavatikul C, Sirirachotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 719–723.
65. Maxwell DJ, Johnson P, Hurley P, Neales K, Allan L, Knott P. Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 892–897.
66. Antsaklis A, Daskalakis G, Papatoniou N, Michalas S. Fetal blood sampling--indication-related losses. *Prenat Diagn* 1998; 18: 934–940.
67. Liao C, Wei J, Li Q, Li L, Li J, Li D. Efficacy and safety of cordocentesis for prenatal diagnosis. *Int Gynecol Obstet* 2006; 93: 13–17.
68. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis. Green-top Guideline No. 22. London: RCOG Press, March 2011. <http://obgvan2015.org/wp-content/uploads/2015/11/Rh-negative-and-AntiD.pdf>.
69. Tabor A, Jerne D, Bock JE. Incidence of rhesus immunisation after genetic amniocentesis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 533–536.
70. Murray JC, Karp LE, Williamson RA, Cheng EY, Luthy DA. Rh isoimmunization related to amniocentesis. *Am J Med Genet* 1983; 16: 527–534.
71. Henrion R, Papa F, Rouvillois JL, Henrion-Geant E. [Early amniocentesis, 1061 punctures and 1000 pregnancies]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1979; 8: 603–611.
72. Brandenburg H, Jahoda MG, Pijpers L, Wladimiroff JW. Rhesus sensitization after midtrimester genetic amniocentesis. *Am J Med Genet* 1989; 32: 225–226.
73. Gagnon A, Davies G, Wilson RD; Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Campagnolo C, Carroll J, Chitaya DT, Gagnon A, Johnson JA, MacDonald W, Murphy Kaulbeck L, Okun N, Pastuck M; Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada.



- Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 648–655.
74. Giorlandino C, Cignini P, Cini M, Brizzi C, Carcioppolo O, Milite V, Coco C, Gentili P, Mangiafico L, Mesoraca A, Bizzoco D, Gabrielli I, Mobili L. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis (APGA): a single-centre open randomised controlled trial. *Prenat Diagn* 2009; 29: 606–612.
  75. Alfrevic Z, Pilu G. Antibiotic prophylaxis for amniocentesis. *Prenat Diagn* 2009; 29: 1094.
  76. Ferrazzi E. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 2010; 30: 188.
  77. Hobbins JC, Pilu G, Abuhumad A, Alfrevic Z, Bahado-Singh RO, Benacerraf BR, Berkowitz RL, Cetin I, Copel JA, Eik-Nes S, Frusca T, Galan HL, Guaschino S, Mahoney MJ, Marsal K, Malinger G, Marconi AM, Martinelli P, Moore TR, Papageorgiou AT, Platt LD, Rizzo N, Tabor A, Thilaganathan B, Timor-Tritsch IE, Todros T, Yagel S. Antibiotic prophylaxis before amniocentesis. *Prenat Diagn* 2011; 31: 1213–1214.
  78. Gramellini D, Fieni S, Casilla G, Raboni S, Nardelli GB. Mid-trimester amniocentesis and antibiotic prophylaxis. *Prenat Diagn* 2007; 27: 956–959.
  79. Mujezinovic F, Alfrevic Z. Technique modifications for reducing the risks from amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD008678.
  80. Mujezinovic F, Alfrevic Z. Analgesia for amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD008580.
  81. Technical and clinical assessment of fluorescence in situ hybridization: an ACMG/ASHG position statement. Technical considerations. American College of Medical Genetics. *Genet Med* 2000; 2: 356–361.
  82. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, Savage M, Platt LD, Saltzman D, Grobman WA, Klugman S, Scholl T, Simpson JL, McCall K, Aggarwal VS, Bunke B, Nahum O, Patel A, Lamb AN, Thom EA, Beaudet al, Ledbetter DH, Shaffer LG, Jackson L. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2175–2184.
  83. Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, Odibo AO, Borrell A, Haak MC. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 27–35.
  84. Grande M, Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Odibo AO, Haak MC, Borrell A. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 650–658.
  85. Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li L, Liang D. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol* 2014; 60: 523–529.
  86. Towers CV, Asra T, Rumney P. The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 184: 1514–1518.
  87. Grosheide PM, Quartero HW, Schalm SW, Heijtkink RA, Christiaens GC. Early invasive prenatal diagnosis in HBsAg-positive women. *Prenat Diagn* 1994; 14: 553–558.
  88. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TD. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *AIDS* 1998; 12: 513–520.
  89. Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A, Cordoba J, Esteban RJ. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108: 137–141.
  90. Somigliana E, Buccheri AM, Tibaldi C, Alberico S, Ravizza M, Savasi V, Marini S, Matrone R, Pardi G; Italian Collaborative Study on HIV Infection in Pregnancy. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 437–442.
  91. Ekoukou D, Khuong-Josses MA, Ghibaudo N, Mechali D, Rotten D. Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in a series of selected patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140: 212–217.
  92. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, Batallan A, Bongain A, Pannier E, Blanche S, Tubiana R, Rouzioux C, Warszawski J; ANRS French Perinatal Cohort (EPF). Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hepatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 160.e1–9.
  93. Shapiro DE, Sperling RS, Mandelbrot L, Britto P, Cunningham BE. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076 Study Group. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 897–908.
  94. Millaire M, Bujold E, Morency AM, Gauthier RJ. Mid-trimester genetic amniocentesis in twin pregnancy and the risk of fetal loss. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 512–518.
  95. Lenis-Cordoba N, Sanchez M ´ A, Bello-Mu ´ noz JC, Sagal ´ a-Martinez J, Campos N, ´ Carreras-Moratonas E, Cabero-Roura L. Amniocentesis and the risk of second trimester fetal loss in twin pregnancies: results from a prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 1537–1541.
  96. Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, Dicke JM, Crane JP, Odibo AO. Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 257.e1–6.
  97. Agarwal K, Alfrevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 128–134.
  98. Wapner RJ, Johnson A, Davis G, Urban A, Morgan P, Jackson L. Prenatal diagnosis in twin gestations: a comparison between second-trimester amniocentesis and first-trimester chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 49–56.
  99. Simonazzi G, Curti A, Farina A, Pilu G, Bovicelli L, Rizzo N. Amniocentesis and chorionic villus sampling in twin gestations: which is the best sampling technique? *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 365.e1–5.
  100. Pergament E, Schulman JD, Copeland K, Fine B, Black SH, Ginsberg NA, Frederiksen MC, Carpenter RJ. The risk and efficacy of chorionic villus sampling in multiple gestations. *Prenat Diagn* 1992; 12: 377–384.
  101. Audibert F, Gagnon A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33: 754–767.
  102. Kidd SA, Lancaster PA, Anderson JC, Boogert A, Fisher CC, Robertson R, Wass DM. A cohort study of pregnancy outcome after amniocentesis in twin pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997; 11: 200–213.
  103. McFadyen I. The dangers of intra-amniotic methylene blue. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 89–90.
  104. Weisz B, Rodeck C. Invasive diagnostic procedures in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2005; 25: 751–758.
  105. Butwick AJ, Carvalho B. Anticoagulant and antithrombotic drugs in pregnancy: what are the anesthetic implications for labor and cesarean delivery? *J Perinatol* 2011; 31: 73–84.
  106. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, Saad WA; Standards of

## **PHỤ LỤC 1: Các mức chứng cứ và khuyến cáo**

### ***Phân loại các mức chứng cứ***

- 1++ Chứng cứ thu được từ các phân tích tổng hợp chất lượng cao, các đánh giá hệ thống về các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng hoặc các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với nguy cơ sai lệch rất thấp.
- 1+ Chứng cứ thu được từ các phân tích tổng hợp được tiến hành tốt, các đánh giá hệ thống về các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng hoặc các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với nguy cơ sai lệch thấp.
- 1- Chứng cứ thu được từ các phân tích tổng hợp, các đánh giá hệ thống các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng hoặc thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với nguy cơ sai lệch cao.
- 2++ Chứng cứ thu được từ các đánh giá hệ thống có chất lượng cao về các nghiên cứu bệnh chứng/nghiên cứu thuần tập hoặc các nghiên cứu bệnh chứng/ nghiên cứu thuần tập chất lượng cao với nguy cơ gây nhiễu, sai lệch hoặc cơ hội rất thấp và xác suất cao mối quan hệ là quan hệ nhân quả.
- 2+ Chứng cứ thu được từ các nghiên cứu bệnh chứng hoặc nghiên cứu thuần tập được tiến hành tốt với nguy cơ gây nhiễu, sai lệch, cơ hội thấp và xác suất trung bình mối quan hệ là nhân quả.
- 2- Chứng cứ thu được từ các nghiên cứu bệnh chứng hoặc nghiên cứu thuần tập với nguy cơ gây nhiễu, sai lệch, cơ hội cao và khả năng cao mối quan hệ không phải là nhân quả.
- 3 Chứng cứ thu được từ các nghiên cứu không phân tích (ví dụ nghiên cứu ca bệnh, loạt ca bệnh).
- Chứng cứ thu thập theo báo cáo của chuyên gia.

### ***Phân loại các mức khuyến cáo***

- A Dựa trên ít nhất một phân tích tổng hợp, đánh giá hệ thống hoặc thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng được đánh giá là 1++ và áp dụng trực tiếp cho dân số mục tiêu; hoặc đánh giá hệ thống các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng hoặc nhiều bằng chứng bao gồm các nghiên cứu được xếp hạng là 1+, được áp dụng trực tiếp cho dân số mục tiêu và chứng minh tính nhất quán tổng thể của các kết quả.
- B Dựa trên nhiều bằng chứng bao gồm các nghiên cứu được đánh giá là 2++, được áp dụng trực tiếp cho dân số mục tiêu và chứng minh tổng

---

	thể tính nhất quán của kết quả; hoặc bằng chứng ngoại suy từ các nghiên cứu được đánh giá là 1 ++ hoặc 1+.
C	Dựa trên nhiều bằng chứng bao gồm các nghiên cứu được đánh giá là 2 +, được áp dụng trực tiếp cho dân số mục tiêu và chứng minh tổng thể tính nhất quán của kết quả; hoặc bằng chứng ngoại suy từ các nghiên cứu được đánh giá là 2++.
D	Dựa trên bằng chứng cấp độ 3 hoặc 4; hoặc bằng chứng ngoại suy từ các nghiên cứu được đánh giá là 2+.
Good practice point	Thực hành tốt nhất được khuyến cáo dựa trên kinh nghiệm lâm sàng của nhóm đề xuất Guideline.

---

Người dịch:	<b>Bs. Nguyễn Thị Thu Hiền, Bs. Đặng Xuân Kỳ, Bs. Phan Kiều Linh</b>
Hiệu đính:	<b>Bs. Nguyễn Hoàng Long</b>
Chịu trách nhiệm nội dung:	<b>Bs. Hà Tố Nguyên</b> <i>Đại sứ ISUOG khu vực Châu Á (Việt Nam)</i>

