

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**
VIỆN SỐT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

-----*

TRẦN QUANG HANH

**NGHIÊN CỨU THỰC TRẠNG NHIỄM LIÊN CẦU
KHUẨN NHÓM B Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ HIỆU QUẢ
ĐIỀU TRỊ BẰNG KHÁNG SINH TRONG CHUYỂN DẠ
PHÒNG LÂY TRUYỀN SANG CON TẠI BỆNH VIỆN
SẢN NHI NGHỆ AN (2018 - 2019)**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**
VIỆN SÓT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

-----*

TRẦN QUANG HANH

**NGHIÊN CỨU THỰC TRẠNG NHIỄM LIÊN CẦU
KHUẨN NHÓM B Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ HIỆU QUẢ
ĐIỀU TRỊ BẰNG KHÁNG SINH TRONG CHUYỂN DẠ
PHÒNG LÂY TRUYỀN SANG CON TẠI BỆNH VIỆN
SẢN NHI NGHỆ AN (2018 - 2019)**

Chuyên ngành: Truyền nhiễm và các bệnh nhiệt đới

Mã số: 972 01 09

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS. VŨ VĂN DU

TS. PHẠM THU HIỀN

HÀ NỘI – 2020

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc nhất tới PGS.TS. Vũ Văn Du PGS.TS. Phạm Thu Hiền đã tận tình chỉ dẫn giúp đỡ tôi hoàn thành luận án này. *Tôi xin trân trọng cảm ơn!*

PGS.TS. Trần Thanh Dương Viện trưởng và Ban Giám đốc Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương. PGS.TS. Cao Bá Lợi, cùng toàn thể cán bộ Phòng Khoa học và Đào tạo Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương; TS. Đỗ Ngọc Ánh cùng toàn thể cán bộ Bộ môn Ký sinh trùng Học viện Quân y; Toàn thể cán bộ Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Nghệ An; Sở Y tế, Trường Đại học Y khoa Vinh tỉnh Nghệ An đã tận tình giúp đỡ tôi trong suốt thời gian học tập và thực hiện đề tài nghiên cứu.

GS. TS. Lê Bách Quang, PGS.TS. Nguyễn Mạnh Hùng, PGS.TS. Lê Xuân Hùng, PGS.TS. Đoàn Huy Hậu đã có những ý kiến quý báu giúp tôi hoàn thiện luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Bố, Mẹ, Vợ, Con, gia đình và bạn bè đồng nghiệp đã động viên khích lệ tôi vượt qua mọi khó khăn gian khổ hoàn thành luận án. Luận án chỉ là bước đầu trong sự nghiệp khoa học. Những lời cảm ơn là không đủ vì làm sao kể hết những tình cảm thật cao quý, nhưng những tình cảm cao quý đó sẽ theo tôi trong suốt cuộc đời không bao giờ thay đổi!

Trần Quang Hanh

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các số liệu, kết quả nghiên cứu trong luận án là trung thực, chính xác và chưa từng được công bố trên bất kỳ công trình nào khác.

Các bước tiến hành của đề tài luận án đúng như đề cương nghiên cứu đã được cơ sở đào tạo phê duyệt. Chấp hành nghiêm chỉnh các quy định về y đức trong nghiên cứu y sinh học. Nếu sai tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm.

Tác giả luận án

DANH MỤC CHỮ CÁI VIẾT TẮT

AIDS:	Acquired Immuno Deficiency Syndrom – Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải
ATP:	Adenosine Triphosphate
CAMP test:	Christie, Atkins, and Munch-Peterse test
cAMP:	Cyclic Adenosine Monophosphate
CDC:	Centers for Disease control and Prevention
CI:	Confidence Interval – Khoảng tin cậy
DNA:	Deoxyribonucleic acid
GBS:	Group B <i>Streptococcus</i>
HIV:	Human Immunodeficiency Virus – Vi rus gây suy giảm miễn dịch ở người
LTA:	Lipoteichoic acids
NCBI:	National Center for Biotechnology Information
NKSS:	Nhiễm khuẩn sơ sinh
OR:	Odds ratio – Tỷ suất chênh
PCR:	Polymerase Chain Reaction - Phản ứng chuỗi trùng hợp
USA:	United States of America – Hợp chủng quốc Hoa Kỳ
WHO:	World Health Organization – Tổ chức Y tế Thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Sơ lược về liên cầu khuẩn nhóm B	3
1.1.1. Đặc điểm vi sinh vật.....	3
1.1.2. Cơ chế bệnh học và những yếu tố độc lực của GBS.....	6
1.1.3. Sự cư trú của liên cầu khuẩn nhóm B	9
1.1.4. Các phương pháp chẩn đoán GBS	9
1.2. Ảnh hưởng của nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B trên thai phụ	14
1.3. Ảnh hưởng của nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B lên sơ sinh	16
1.3.1. Nhiễm khuẩn sơ sinh khởi phát sớm.....	16
1.3.2. Nhiễm khuẩn do liên cầu khuẩn nhóm B khởi phát muộn	19
1.4. Các nghiên cứu về nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B.....	19
1.4.1. Các nghiên cứu tại Việt Nam.....	19
1.4.2. Các nghiên cứu trên thế giới	21
1.5. Các yếu tố liên quan đến nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở thai phụ	24
1.5.1. Kiến thức hiểu biết.....	25
1.5.2. Kỹ năng thực hành vệ sinh đường sinh dục.....	25
1.5.3. Nơi cư trú	26
1.5.4. Số lần mang thai.....	26
1.5.5. Nguồn nước.....	27
1.5.6. Tiền sử nạo hút thai.....	27
1.5.7. Các thói quen vệ sinh.....	28
1.5.8. Nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở lần mang thai trước	28
1.6. Điều trị dự phòng nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B.....	28
1.6.1. Khuyến cáo sử dụng kháng sinh dự phòng theo trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ	28

1.6.2. Phác đồ kháng sinh dự phòng nhiễm khuẩn sơ sinh theo khuyến cáo của trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ	30
1.6.3. Những khó khăn trong điều trị dự phòng liên cầu khuẩn nhóm B	31
1.6.4. Hiệu quả của chiến lược dự phòng.....	32
CHƯƠNG 2: PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	34
2.1. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 1	34
2.1.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu	34
2.1.2. Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích	35
2.1.3. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu	40
2.1.4. Cách thức thực hiện.....	47
2.1.5. Xử lý số liệu	47
2.1.6. Sai số và không chế sai số.....	48
2.1.7. Đạo đức trong nghiên cứu.....	48
2.2. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 2.....	48
2.2.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu	49
2.2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	50
2.2.3. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu	53
2.2.4. Cách thức thực hiện.....	56
2.2.5. Xử lý số liệu	59
2.2.6. Sai số và không chế sai số.....	59
2.2.7. Đạo đức trong nghiên cứu.....	59
2.2.8. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu.....	60
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	61
3.1. Thực trạng, phân bố tít huyết thanh và một số yếu tố liên quan nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở phụ nữ có thai 35 - 37 tuần tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An năm (2018 – 2019).....	61
3.1.1. Một số đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu.....	61

3.1.2. Thực trạng nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở thai phụ 35 - 37 tuần	62
3.1.3. Một số yếu tố liên quan đến nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở thai phụ.....	73
3.2. Đánh giá nhạy cảm của liên cầu khuẩn nhóm B với một số kháng sinh, hiệu quả điều trị bằng kháng sinh cho mẹ dự phòng nhiễm liên cầu B sang con trong thời gian chuyển dạ.....	78
3.2.1. Kết quả kháng sinh đồ.....	78
3.2.2. Hiệu quả điều trị dự phòng bằng kháng sinh trong chuyển dạ	80
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	85
4.1. Thực trạng, phân bố tít huyết thanh và một số yếu tố liên quan nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở phụ nữ có thai 35 - 37 tuần tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An năm (2018 – 2019).....	85
4.1.1. Một số đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu.....	85
4.1.2. Thực trạng nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở thai phụ 35 - 37 tuần	88
4.1.3. Một số yếu tố liên quan đến nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở thai phụ.....	99
4.2. Đánh giá nhạy cảm của liên cầu khuẩn nhóm B với một số kháng sinh, hiệu quả điều trị bằng kháng sinh cho mẹ dự phòng nhiễm liên cầu B sang con trong thời gian chuyển dạ.....	107
4.2.1. Kết quả kháng sinh đồ.....	107
4.2.2. Hiệu quả điều trị dự phòng bằng kháng sinh trong chuyển dạ	111
KẾT LUẬN	121
KIẾN NGHỊ	123
TÍNH KHOA HỌC TÍNH MỚI CỦA ĐỀ TÀI	124
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN TRỰC TIẾP ĐẾN NỘI DUNG CỦA LUẬN ÁN	125
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1. Biến số trong nghiên cứu.....	36
Bảng 2.2. Môi xác định các tuýp huyết thanh của GBS	45
Bảng 2.3. Biến số cho mục tiêu 2	51
Bảng 3.1. Nhóm tuổi mẹ, tuổi thai và số lần sinh (n = 750).....	61
Bảng 3.2. Các triệu chứng lâm sàng của thai phụ (n = 750).....	63
Bảng 3.3. Tỷ lệ nhiễm khuẩn tiết niệu lần mang thai này (n = 750)	63
Bảng 3.4. Tiền sử nhiễm GBS lần mang thai trước (n = 296).....	64
Bảng 3.5. Danh sách các chủng vi khuẩn GBS và mã số tương ứng được đăng ký trên ngân hàng gen	68
Bảng 3.6. Tỷ lệ nhiễm GBS theo nhóm tuổi của thai phụ (n = 750)	69
Bảng 3.7. Tỷ lệ nhiễm GBS theo nơi ở của thai phụ (n = 750)	69
Bảng 3.8. Phân bố tỷ lệ nhiễm GBS theo số lần sinh của thai phụ (n = 750)	70
Bảng 3.9. Phân bố tỷ lệ nhiễm GBS theo các thói quen vệ sinh(n =750).....	71
Bảng 3.10. Tỷ lệ nhiễm GBS theo các triệu chứng viêm nhiễm phụ khoa (n =298)	71
Bảng 3.11. Tỷ lệ tít huyết thanh các mẫu GBS (+) trong nghiên cứu (n = 69)	72
Bảng 3.12. Tỷ lệ tít huyết thanh theo độ tuổi (n = 69).....	72
Bảng 3.13. Tỷ lệ tít huyết thanh theo nơi sinh sống (n = 69).....	73
Bảng 3.14. Liên quan giữa trình độ học vấn và nhiễm GBS (n = 750)	73
Bảng 3.15. Liên quan thực hành vệ sinh âm hộ âm đạo với nhiễm GBS (n = 750)	74
Bảng 3.16. Liên quan giữa sảy, nạo hút thai với nhiễm GBS (n = 750).....	74
Bảng 3.17. Liên quan giữa nhiễm khuẩn tiết niệu với nhiễm GBS (n = 750).....	75
Bảng 3.18. Liên quan nhiễm GBS lần mang thai trước và lần này (n = 750).....	75
Bảng 3.19. Liên quan giữa kiêng tắm rửa với nhiễm GBS (n = 750).....	76

Bảng 3.20. Liên quan cho nước vào âm đạo khi vệ sinh với nhiễm GBS (n = 750).....	76
Bảng 3.21. Liên quan giữa sử dụng dung dịch vệ sinh sát khuẩn âm đạo với nhiễm GBS (n = 750).....	77
Bảng 3.22. Liên quan giữa rửa vệ sinh âm hộ hàng ngày với nhiễm GBS (n = 750).....	77
Bảng 3.23. Liên quan giữa sử dụng nguồn nước không hợp vệ sinh với nhiễm GBS (n = 750).....	78
Bảng 3.24. Kháng sinh nhóm penicillin (n = 69).....	78
Bảng 3.25. Kháng sinh nhóm cephalosporin (n = 69).....	79
Bảng 3.26. Kháng sinh nhóm carbapenem (n = 69).....	79
Bảng 3.27. Kháng sinh vancomycin (n = 69).....	79
Bảng 3.28. Kháng sinh nhóm quinolon (n = 69).....	80
Bảng 3.29. Tỷ lệ sơ sinh nhiễm GBS sau sinh chung (n = 55).....	81
Bảng 3.30. Phân bố tỷ lệ nhiễm GBS ở trẻ sơ sinh theo thời gian chuyển dạ của thai phụ (n = 55).....	81
Bảng 3.31. Phân bố tỷ lệ nhiễm GBS ở trẻ sơ sinh theo trọng lượng sơ sinh (n = 55).....	82
Bảng 3.32. Tỷ lệ thai phụ nhiễm GBS sau sinh (n = 54).....	82
Bảng 3.33. Tình trạng viêm nhiễm chung của sơ sinh (n = 55).....	83
Bảng 3.34. Tình trạng viêm nhiễm của thai phụ sau sinh (n = 54).....	83
Bảng 3.35. Số lần tiêm kháng sinh dự phòng (n = 54).....	84
Bảng 3.36. Tác dụng phụ với kháng sinh của sản phụ (n = 54).....	84

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Liên cầu khuẩn nhóm B.....	3
Hình 1.2. Sơ đồ gen của liên cầu khuẩn nhóm B.....	4
Hình 1.3. Liên cầu khuẩn nhóm B trên môi trường Granada	5
Hình 1.4. Hiện tượng tiêu huyết trên thạch máu của GBS.....	12
Hình 1.5. Hình thái vi khuẩn.....	12
Hình 1.6. Thử nghiệm optochin.....	12
Hình 1.7. Thử nghiệm catalase	12
Hình 1.8. Test CAMP	13
Hình 1.9. Nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở bào thai	14
Hình 2.1. Thuốc sử dụng trong nghiên cứu	58
Hình 2.2. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu	60
Hình 3.1. Tình trạng viêm nhiễm phụ khoa của thai phụ (n =750).....	62
Hình 3.2 Kết quả thử nghiệm CAMP test chủng vi khuẩn thu thập ở bệnh nhân Nguyễn Thị Thu H.....	65
Hình 3.3. Tỷ lệ nhiễm GBS theo phương pháp nuôi cấy	65
Hình 3.4. Sản phẩm PCR đoạn 952bp của gen dltS trên gel Agarose 1,5%	66
Hình 3.5. Minh họa một đoạn trình tự gen 16S thu được bằng mồi 27F.....	67
Hình 3.6. Minh họa một đoạn gen thu được bằng mồi dltS-F.....	67

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B - Group B *Streptococcus* (GBS) âm đạo ở phụ nữ mang thai là một trong những nguyên nhân gây nhiễm khuẩn sơ sinh, làm gia tăng tỷ lệ tử vong bởi sự lây truyền từ mẹ sang con, sự lây truyền này gần như chỉ xảy ra khi chuyển dạ hoặc vỡ ối [1].

Ở người, liên cầu khuẩn nhóm B thường cư trú tại đường tiêu hóa và đường sinh dục của phụ nữ, không biểu hiện triệu chứng lâm sàng trong hầu hết các trường hợp [2]. Nhưng khi mang thai nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B âm đạo có thể gây nên những tình trạng nhiễm khuẩn nguy hiểm cho mẹ và con. Với mẹ, nhiễm GBS làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn ối, vỡ ối non, nhiễm khuẩn tiết niệu, nhiễm khuẩn huyết, đẻ non, viêm niêm mạc tử cung sau đẻ... Với con, nhiễm GBS làm tăng nguy cơ viêm phổi, viêm màng não, nhiễm khuẩn huyết v.v., là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây nhiễm khuẩn sơ sinh và là nguyên nhân chủ yếu làm tử vong chu sinh [1].

Năm 1996 trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ (Centers for Disease control and Prevention - CDC) khuyến cáo về chiến lược điều trị dự phòng GBS dựa vào các yếu tố nguy cơ của các thai phụ. Từ năm 2002, những trường hợp điều trị dự phòng được dựa vào tầm soát nuôi cấy, thường thực hiện ở tuổi thai 35 - 37 tuần [2].

Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu về nhiễm GBS ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ thai phụ nhiễm GBS khá cao (7,1% đến 48,5%) như nghiên cứu của B. Lu tại Trung Quốc, nghiên cứu của Claudia Reinheimer tại Đức [3], nghiên cứu của Medugu tại Nigeria, nghiên cứu của K. le Doare tại Gambian và một số nghiên cứu khác..v.v. [4],[5],[6].

Ở Việt Nam, hàng năm tỷ lệ tử vong sơ sinh khoảng 0,95% (chiếm 50 - 70% trong số những trẻ tử vong dưới một tuổi) bởi nhiều nguyên nhân, trong

đó có nhiễm khuẩn sơ sinh do GBS [7],[8]. Đã có một số nghiên cứu trong nước về nhiễm GBS ở thai phụ và hầu hết các nghiên cứu được thực hiện tại thành phố lớn, bệnh viện tuyến trung ương. Đa số nghiên cứu tập trung xác định tỷ lệ mắc bệnh là chính, chưa đi sâu vào phân tích yếu tố liên quan cũng như điều trị cho mẹ để phòng lây nhiễm GBS cho trẻ sơ sinh [9],[10].

Nghệ An là tỉnh có dân số hơn 3,3 triệu người, đông dân thứ 4 của cả nước [11]. Hàng năm có rất nhiều thai phụ sinh đẻ, riêng Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An (Bệnh viện hạng I) có hơn 10.000 trường hợp. Trong số này, một số lượng không ít trẻ sinh ra phải nhập khoa hồi sức sơ sinh, hoặc chuyển tuyến trên trong vòng 48 giờ đầu để điều trị với lý do nhiễm khuẩn như viêm phổi nặng, viêm màng não, nhiễm khuẩn huyết do nhiều tác nhân gây nhiễm khuẩn trong đó có GBS có vai trò quan trọng gây nhiễm khuẩn hô hấp sơ sinh. Xuất phát từ tình hình thực tế và tính cấp thiết của vấn đề đó, chúng tôi thực hiện đề tài: ***“Nghiên cứu thực trạng nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở phụ nữ có thai và hiệu quả điều trị dự phòng bằng kháng sinh trong chuyển dạ phòng lây truyền sang con tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An (2018 - 2019)”***, với 2 mục tiêu:

1. *Mô tả thực trạng, phân bố tít huyết thanh và một số yếu tố liên quan nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở phụ nữ có thai 35 - 37 tuần tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An năm (2018 – 2019).*

2. *Đánh giá nhạy cảm của liên cầu khuẩn nhóm B với một số kháng sinh, hiệu quả điều trị bằng kháng sinh cho mẹ dự phòng nhiễm liên cầu B sang con trong thời gian chuyển dạ.*

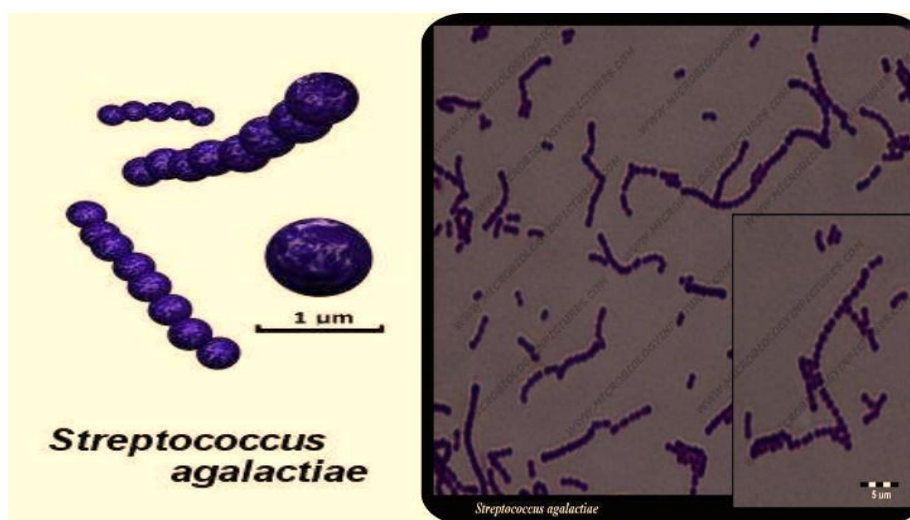
CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Liên cầu khuẩn nhóm B là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong chu sinh tại Hoa Kỳ ở những năm 70 của thế kỷ trước, chủ yếu là do nhiễm khuẩn sơ sinh. Chính vì thế Trung tâm Kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ đã khuyến cáo điều trị dự phòng cho các thai phụ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B dựa vào các yếu tố nguy cơ, đó là: Sốt > 38°C, ối vỡ > 18h hoặc tuổi thai < 37 tuần. Qua nhiều nghiên cứu trên quy mô lớn, nhận thấy hiệu quả điều trị dự phòng dựa vào sàng lọc nuôi cấy cao hơn vì vậy CDC Hoa Kỳ đã đưa ra phiên bản thứ 2 năm 2002 và có chỉnh sửa năm 2010 là điều trị dự phòng nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B cho con dựa vào tầm soát nuôi cấy và được Tổ chức Y tế Thế giới xem như một chiến lược mang tính toàn cầu.

1.1. Sơ lược về liên cầu khuẩn nhóm B

1.1.1. Đặc điểm vi sinh vật

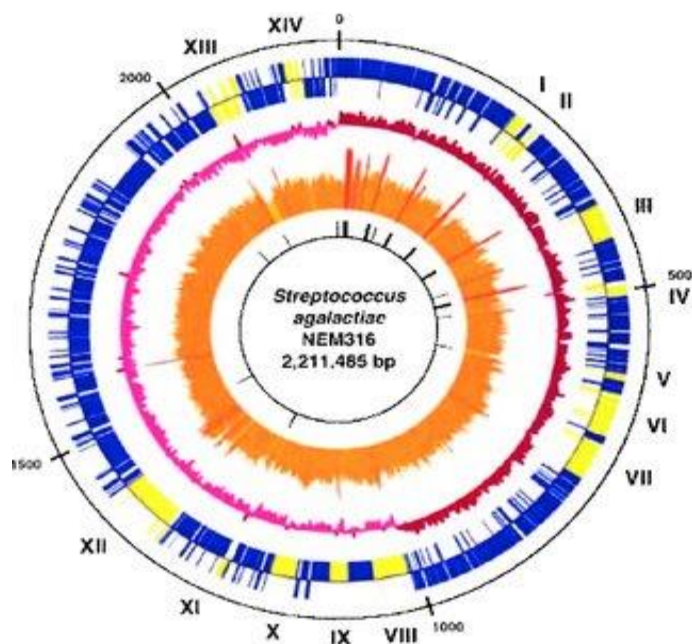


Hình 1.1. Liên cầu khuẩn nhóm B [12]

Liên cầu khuẩn nhóm B (*Streptococcus agalactiae*) thường được gọi Group B *Streptococcus* hay liên cầu tiêu máu β nhóm B. GBS là vi khuẩn hiếu khí, kỵ khí tùy nghi, có hình cầu hay bầu dục, đường kính trung bình

1 μm (thường 0,5 - 1 x 1 - 2 μm), bắt màu gram dương khi nhuộm và không di động. Vi khuẩn xếp thành cặp hoặc chuỗi có thể ≥ 50 tế bào trong mỗi chuỗi, chúng phân chia trong mặt phẳng thẳng góc với trục của chuỗi. GBS tuy là vi khuẩn gram dương nhưng không tạo thành bào tử khi gặp môi trường bất lợi.

Cấu trúc bộ gen liên cầu khuẩn nhóm B gồm 2.211.485 đôi base và mã hóa cho 2.118 protein. GBS có 10 serotypes khác nhau (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX). Serotypes gây bệnh trên người của GBS được xác định là type Ia, Ib, II, III, V. Serotype gây bệnh trên sơ sinh, phụ nữ mang thai và người lớn không mang thai thường gặp là type Ia, III, và V, trong đó type III là type gây bệnh chính trên sơ sinh, chiếm tỷ lệ 79%. Type III cũng có mặt trong 68,2% nhiễm khuẩn sơ sinh khởi phát sớm và 82,6% nhiễm khuẩn sơ sinh khởi phát muộn và type III là type có mặt ở 28% số thai phụ trên thế giới [13].



Hình 1.2. Sơ đồ gen của liên cầu khuẩn nhóm B [12]

Serotype cũng liên quan đến vấn đề kháng kháng sinh của liên cầu khuẩn nhóm B, type Ib có liên quan đến kháng levofloxacin do đột biến gen *gyrA* và *parC*, type III liên quan đến kháng tetracyclin [14]. Liên cầu khuẩn nhóm B có men Hemolysin làm tan hồng cầu trên môi trường nuôi cấy, chúng

phát triển tốt nhất trên môi trường thạch máu, vì thể khuẩn lạc của vi khuẩn được bao quanh bởi một vòng tròn trong suốt rộng khoảng 0,5 - 1mm không còn hồng cầu xung quanh, đây gọi là hiện tượng tiêu huyết hoàn toàn [12].

GBS không có enzym catalase, là enzym xúc tác làm phân hủy hydrogen peroxide, đặc điểm này được ứng dụng để phân biệt nhóm *Streptococcus* và *Staphylococcus*. Ngoài ra, chúng có khả năng vừa hô hấp hiếu khí vừa có thể lên men nên chúng có thể sử dụng hoặc không cần sử dụng oxy ở môi trường xung quanh để tạo ra ATP cho mình. Về cấu trúc, GBS có lớp vỏ polysaccharide và các protein bề mặt giúp vi khuẩn bám chặt vào lớp biểu mô bề mặt của ký chủ, và tránh được hệ thống bảo vệ miễn dịch của ký chủ tiêu diệt [12].

GBS bất hoạt ở nhiệt độ có độ ẩm là 55°C trong 30 phút, hoặc ở nhiệt độ - 121°C trong ít nhất 15 phút và ở nhiệt độ khô 160 - 170°C trong ít nhất 1 giờ. GBS có trong phân bị bất hoạt bởi Ozone. Nhiệt độ tối ưu để chúng phát triển là 37°C. Ở ngoài môi trường GBS được tìm thấy trong bụi nhà và có thể sống sót trong không khí khoảng 1 tháng, GBS trong sữa ở -20°C có thể sống 4 tuần và trong thịt cá đông lạnh ở -70°C chúng có thể sống 9 tháng.

GBS được chẩn đoán phân biệt với những *Streptococcus* khác dựa vào các tính chất như: Hình dạng khuẩn lạc, hiện tượng tiêu huyết, các phản ứng sinh hóa, sự đề kháng với yếu tố vật lý, hóa học, huyết thanh và đặc điểm hình thái [12].



Hình 1.3. Liên cầu khuẩn nhóm B trên môi trường Granada [15]

1.1.2. Cơ chế bệnh học và những yếu tố độc lực của GBS

GBS thường cư trú nơi đoạn thấp của ống tiêu hóa và âm đạo người phụ nữ khỏe mạnh, có thể hiện diện tại âm đạo vào bất kỳ thời điểm nào của thai kỳ. Tuy không gây bệnh trên người lớn ở hầu hết các trường hợp nhưng đây là loại vi khuẩn có thể gây nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi, viêm màng não đối với sơ sinh và là một trong những nguyên nhân tử vong hàng đầu trong giai đoạn chu sinh. Quá trình lây truyền từ mẹ sang con thường chỉ xảy ra khi bắt đầu chuyển dạ hoặc khi màng ối bị vỡ [2].

Nguyên nhân lây truyền trong chuyển dạ do thai nhi hoặc sơ sinh hít, nuốt và tiếp xúc với dịch ối hoặc dịch âm đạo có GBS. Trẻ bị tổn thương da, niêm mạc do bị sang chấn trong quá trình chuyển dạ, sổ thai đã tạo điều kiện cho vi khuẩn trong âm đạo của mẹ xâm nhập. Mức độ nhiễm khuẩn của trẻ phụ thuộc vào mức độ nhiễm khuẩn của mẹ và các yếu tố thuận lợi cho nhiễm khuẩn như: Viêm âm đạo tái phát, viêm đường tiết niệu do GSB, ối vỡ sớm, sốt khi chuyển dạ, đái tháo đường, thiếu máu v.v. Nguyên nhân trẻ bị nhiễm khuẩn sau đẻ có thể do từ mẹ, người chăm trẻ, lây chéo từ bệnh viện.

Cơ chế của lây nhiễm của GBS rất phức tạp, có nhiều yếu tố tham gia vào quá trình tương tác giữa vi khuẩn và cơ thể: Độc lực của vi khuẩn; Xuất hiện các yếu tố tiếp nhận, yếu tố kết dính giúp vi khuẩn xâm nhập trực tiếp vào tế bào vật chủ; Hàng rào bảo vệ tự nhiên bị phá vỡ; Hàng rào bảo vệ đặc hiệu còn chưa hoàn thiện về số lượng và chất lượng hệ thống thực bào, bổ thể, các kháng thể đặc hiệu, quá trình opsonin hóa; Yếu tố môi trường thay đổi, đột biến gen tạo điều kiện cho độc lực vi khuẩn phát huy tác dụng.

1.1.2.1. Sự tham gia của các kháng nguyên biểu lộ trên bề mặt vi khuẩn

Các cấu trúc kháng nguyên của vi khuẩn hầu hết bộc lộ trên bề mặt của vi khuẩn, các cấu trúc này hầu hết là các protein được mã hóa từ các gen nằm

trong nhân của vi khuẩn. GBS có nhiều sản phẩm đóng vai trò là độc lực như: Các polysaccharide, các protein bề mặt, peptidoglycan, các protein tiết.

1.1.2.2. Kết dính của vi khuẩn với tế bào nội mô

Vi khuẩn muốn xâm nhập tế bào chủ trước hết phải có sự tiếp xúc, kết dính với màng tế bào chủ. Nghiên cứu cho thấy, có nhiều thành phần tham gia vào quá trình này: Lipoteichoic acids (LTA), Alpha C protein, C5a Peptidase, FbsA protein, Lral protein.

Lipoteichoic acids của liên cầu khuẩn nhóm B thuộc serotype III là trung gian liên kết giữa vi khuẩn với các tế bào biểu mô của phổi, thai và các hóc ở người trưởng thành. LTA có thể có cấu trúc khác nhau giữa người mang GBS không triệu chứng, những trẻ em mắc một số bệnh lý do GBS. Vị trí tiếp nhận LTA có mặt trên tế bào trong thời kỳ mang thai có thể thay đổi và làm tăng miễn cảm với bệnh do nhiễm GBS ở trẻ em. Những trẻ nhiễm GBS có viêm phổi, viêm não, nhiễm khuẩn huyết có nồng độ LTA cao hơn trong mô ở những trẻ không nhiễm GBS [12].

1.1.2.3. Xâm nhập vào tế bào biểu mô, nội mô

Vi khuẩn sau khi bám dính, tiếp xúc với tế bào chủ thì cần thiết phải phá vỡ màng mới lan tràn vi khuẩn trong tổ chức. Các thành phần tham gia được gồm: Alpha C protein, C5a Peptidase, tan huyết β /tan tế bào, Spb1, IagA [12].

Tất cả các phân nhóm của GBS đều bộc lộ C5a Peptidase trên bề mặt vi khuẩn, là một trong nhiều tác nhân quan trọng giúp GBS xâm nhập, gây tổn thương màng biểu mô. Gen IagA mã hóa cho enzyme glycosyltransferase, sản phẩm của enzyme này là diglycosyldiacylglycerol glycolipid, giúp cho sự bám dính của phân tử LTA trên màng tế bào làm tăng cường cho sự tấn công của vi khuẩn qua các hàng rào bảo vệ như hàng rào máu não [12].

Trong GBS, yếu tố β - hemolysin/cytolysin được mã hóa bởi gen *cy1E* là một yếu tố rất quan trọng trong độc lực vi khuẩn, là một trong yếu tố gây đục thủng màng trực tiếp của vi khuẩn.

1.1.2.4. Trực tiếp tổn thương hàng rào tế bào chủ

Hyaluronan là một polysaccharid thuộc nhóm glycosaminoglycans tìm thấy ở hầu hết trong mô, dịch tiết của động vật có vú. Enzyme phá hủy hyaluronan của GBS rất quan trọng trong quá trình gây bệnh ở người, liên quan đến việc xâm nhập, lan tràn vi khuẩn vào trong cơ thể bị nhiễm GBS.

Yếu tố cAMP quan trọng trong việc định danh GBS nhiều hơn là trong vai trò độc lực của vi khuẩn. Tuy nhiên, vai trò của phản ứng thủy phân trong cAMP cũng được cho là góp phần gây nên các tổn thương màng tế bào [16].

Quan sát trên kính hiển vi điện tử cho thấy hemolysin hoạt động giống như chất gây đục, phá hủy tế bào. Beta hemolysin của GBS liên quan với tổn thương tế bào phổi bị ức chế bởi surfactant phospholipid của phổi, đây là chất làm căng bề mặt bảo vệ phổi mà khi trẻ đẻ non thường thiếu nên dễ tạo điều kiện cho vi khuẩn gây tổn thương. Có liên quan trực tiếp giữa mức biểu hiện beta hemolysin của GBS với hoạt tính tổn thương những tế bào biểu mô phổi. Thực nghiệm cho thấy hoạt tính của beta hemolysin giảm thì độc lực của vi khuẩn cũng giảm [17].

1.1.2.5. Lẩn tránh hệ thống miễn dịch

Lẩn tránh hệ thống miễn dịch bằng cách không hiện diện kháng nguyên, hay có vỏ không mang tính kháng nguyên, không bắt cặp với kháng thể, phá hủy hệ thống miễn dịch đặc hiệu của cơ thể là một trong các phương thức tồn tại của GBS. Vỏ polysaccharide, C5a peptidase, Alpha C protein, D - alanyl của Lipoteichoic acids, penicillin - binding protein 1a, Protease CspA, carotenoid pigment là các yếu tố tham gia vào quá trình phức tạp này [16].

Beta hemolysin là yếu tố chống lại hiện tượng thực bào bằng hiện tượng oxy hóa hydrogen peroxide, hypochlorite, superoxide, và oxy nguyên tử, Alpha C protein là một kháng nguyên liên quan đến bảo vệ màng tế bào của GBS. Người ta thấy rằng, khi gen mã hóa cho protein này bị đột biến sẽ tạo ra sản phẩm làm tăng khả năng gây bệnh hơn khi ở chủng hoang dại [16].

1.1.3. Sự cư trú của liên cầu khuẩn nhóm B

Môi trường sống của GBS rất rộng. Trên động vật, GBS được tìm thấy tại tuyến vú của bò cái, dê và cừu, chúng là nguyên nhân gây viêm vú trên các con vật này. Người ta còn tìm thấy số lượng lớn vi khuẩn này ở miệng và các tuyến ở trực tràng của chúng.

Khi GBS gia tăng số lượng tại nơi cư trú, chúng sẽ gây ra tình trạng viêm tại chỗ và các mô cơ quan kế cận, tình trạng bệnh tiến triển âm thầm và hậu quả là gây teo các tuyến làm giảm hoặc mất sữa trên động vật.

Một số giả thuyết đã có ý kiến cho rằng GBS từ gia súc có thể lây sang người. Tuy nhiên, do GBS tìm thấy trên người có các kiểu huyết thanh, màu sắc khi nhuộm, hoạt động của các enzym, đáp ứng kháng sinh khác với GBS trên gia súc cho nên người ta không xếp việc có tiếp xúc với gia súc nhiễm GBS là một yếu tố nguy cơ gây nhiễm GBS trên người [17], [18].

Trên người, GBS cũng cư trú nhiều nơi trên cơ thể như hầu họng, đường sinh dục v.v., nhưng chủ yếu là ở âm đạo và trực tràng, trong đó trực tràng là nơi chứa tự nhiên của GBS, từ trực tràng liên cầu khuẩn nhóm B dễ dàng phát tán sang âm đạo [9], [19].

1.1.4. Các phương pháp chẩn đoán GBS

Nhiều nghiên cứu đã tiến hành nhằm tìm ra phương pháp phát hiện sớm tình trạng nhiễm GBS ở thai phụ, từ đó có những cách dự phòng hiệu quả để hạn chế những hậu quả xấu do bệnh lý nhiễm khuẩn sơ sinh do GBS lây truyền từ mẹ sang con khi sinh [20].

1.1.4.1. Xét nghiệm kháng nguyên - kháng thể

Cho kết quả nhanh, ít tốn kém nhưng độ nhạy không cao, âm tính giả trong trường hợp có ít GBS nên không dùng làm xét nghiệm tầm soát.

1.1.4.2. Phản ứng chuỗi trùng hợp

Phương pháp phản ứng chuỗi trùng hợp (Polymerase Chain Reaction - PCR) có độ nhạy 97%, độ đặc hiệu 100%, cho kết quả nhanh trong vòng 30 phút nhưng chi phí cao nên khó có thể áp dụng rộng rãi. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu năm 2006 nhận định: Phản ứng chuỗi trùng hợp và thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang là 2 xét nghiệm cho kết quả nhanh và chính xác nên có thể dùng để tầm soát GBS khi thai phụ vào chuyển dạ [21], [22], [23].

1.1.4.3. Nuôi cấy định danh liên cầu khuẩn nhóm B từ bệnh phẩm âm đạo - trực tràng

GBS là vi khuẩn hiếu khí. Các môi trường để nuôi cấy GBS là thạch máu, môi trường Brain heart infusion, Thioglycolate, v.v. Ủ 37°C ở không khí bình thường hoặc bình nền có 5 - 10% CO₂. Các nghiên cứu đã được tiến hành để xác định độ nhạy và thời gian mọc của GBS trong từng môi trường khác nhau như thạch máu, môi trường giàu dinh dưỡng (môi trường Columbia, môi trường Todd - Hewitt), môi trường chứa kháng sinh chọn lọc vi khuẩn như các kháng sinh gentamycin và acid nalidixic hoặc colistin và acid nalidixic để tìm môi trường tối ưu khi nuôi cấy GBS [15].

Theo những khuyến cáo của Trung tâm Kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ, Hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ, Tổ chức Y tế Thế giới, nuôi cấy bệnh phẩm là phương pháp tốt nhất để tầm soát GBS [1].

Bệnh phẩm nên được lấy ở cả âm đạo và trực tràng, theo nhiều nghiên cứu nếu lấy bệnh phẩm cả 2 vị trí này thì kết quả phát hiện GBS cao hơn so với chỉ lấy mỗi âm đạo hoặc cổ tử cung. Vì vùng trực tràng - sinh dục thường có các chủng vi khuẩn giống nhau, dễ dàng lây truyền qua lại, nên lấy bệnh

phẩm đúng cách theo hướng dẫn của CDC Hoa Kỳ sẽ giúp tầm soát GBS trên thai phụ có hiệu quả, tránh bỏ sót và tiết kiệm chi phí điều trị [1], [24], [25].

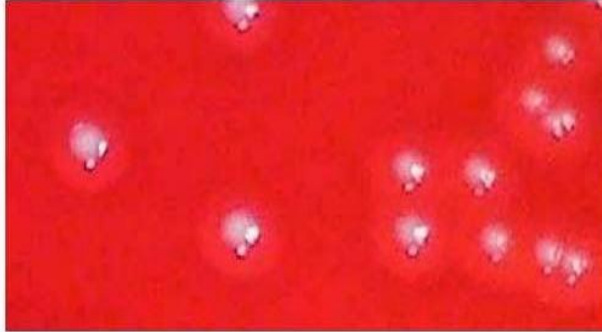
Âm đạo là một khoang mở, là nơi chứa nhiều dịch tiết từ cổ tử cung và âm đạo, rất thuận lợi cho sự phát triển của vi khuẩn [9]. Đồng thời, vùng tiết niệu - sinh dục và hậu môn - trực tràng gần nhau về mặt giải phẫu, thuận lợi cho sự xâm nhập của các loại vi khuẩn. Trên thực tế, có GBS tại trực tràng là yếu tố dự báo quan trọng nhất cho khả năng có GBS trong âm đạo, điều này có được là do sự lây truyền các vi khuẩn từ trực tràng hậu môn vào âm đạo.

Kỹ thuật lấy bệnh phẩm, vị trí lấy bệnh phẩm và môi trường nuôi cấy làm tăng tỷ lệ phát hiện GBS cũng được quan tâm nhiều trong các nghiên cứu.

Tác giả Marconi cho rằng lấy bệnh phẩm ở cả âm đạo và trực tràng thì tỷ lệ nuôi cấy (+) sẽ cao hơn chỉ lấy ở một vị trí [26]. Xét về chi phí, hiệu quả thì việc nuôi cấy bệnh phẩm ở âm đạo - trực tràng phát hiện và điều trị GBS mang lại kết quả cao hơn so với điều trị khi chỉ dựa vào yếu tố nguy cơ trên thai phụ [27]. GBS cư trú trong âm đạo - trực tràng chỉ mang tính tạm thời, kết quả nuôi cấy có thể thay đổi sau 5 tuần, vì thế nếu ta thực hiện tầm soát tại thời điểm thai trước 35 tuần cho dù kết quả cấy GBS là (-) nhưng vẫn có thể (+) lúc vào chuyển dạ và nhiễm khuẩn sơ sinh. Vì vậy, việc tầm soát GBS nên thực hiện lúc thai 35 - 37 tuần theo khuyến cáo của CDC [28].

Trong bệnh phẩm lấy ở âm đạo - trực tràng chứa nhiều loại vi khuẩn khác nhau nên cần sử dụng môi trường nuôi cấy có kháng sinh gentamycin và acid nalidixic hoặc colistin và acid nalidixic để loại trừ những vi khuẩn không phải là GBS. Có nhiều môi trường nuôi cấy GBS khác nhau đã được thử nghiệm, theo khuyến cáo của CDC Hoa Kỳ thì nên chọn môi trường chọn lọc dinh dưỡng là môi trường cấy tốt nhất. Dinh dưỡng trong môi trường giúp GBS sinh sản mạnh từ đó làm tăng khả năng phát hiện của phương pháp nuôi cấy lên 50% so với cấy bệnh phẩm trực tiếp vào thạch máu. Khi thai phụ đã

vào chuyên dạ mà không rõ tình trạng nhiễm GBS thì dùng phương pháp khuếch đại gen để xác định [29], [30], [31].

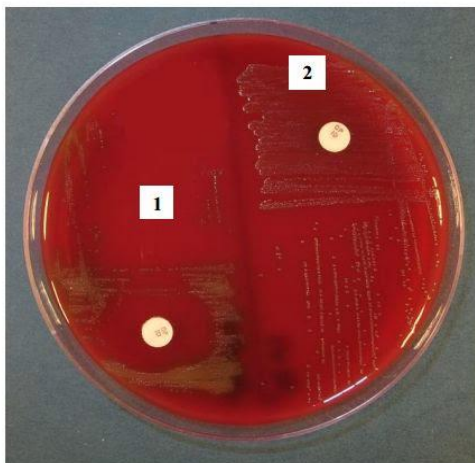


Khuẩn lạc của liên cầu nhóm B (S. agalactiae)

Hình 1.4. Hiện tượng tiêu huyết trên thạch máu của GBS [15]

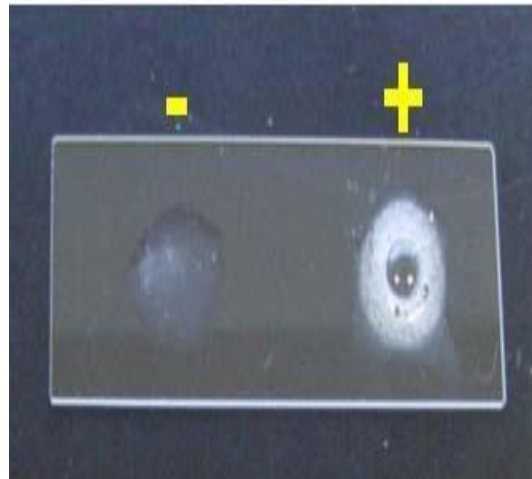


Hình 1.5. Hình thái vi khuẩn [12]



Thử nghiệm optochin dương tính (1), âm tính (2)

Hình 1.6. Thử nghiệm optochin [12]



Hình 1.7. Thử nghiệm catalase [12]

Các bước nuôi cấy định danh vi khuẩn tiến hành như sau:

Bước 1: Nhuộm gram trên mẫu dịch âm đạo: Nếu có cầu khuẩn gram dương xếp thành chuỗi thì tiếp tục phân lập xác định liên cầu.

Bước 2: Cây phân lập: Cây bệnh phẩm vào môi trường thạch máu, ủ trong bình nền ở 37°C, có 5 - 10% CO₂, theo dõi sự hình thành khuẩn lạc và tính chất tan máu sau 18 - 24 giờ.

Tiêu chuẩn chẩn đoán liên cầu [15]:

- Hình thái khuẩn lạc và tính chất tan máu trên môi trường thạch máu: Khuẩn lạc của liên cầu khuẩn nhóm B thường nhỏ, kích thước nằm trong khoảng 0,5 - 1 mm, trong suốt như giọt sương mù, có vòng tiêu huyết nhỏ trên thạch máu.

- Tính chất nhuộm gram: Vi khuẩn xếp thành chuỗi, bắt màu gram dương

- Thử nghiệm Optochin (-)

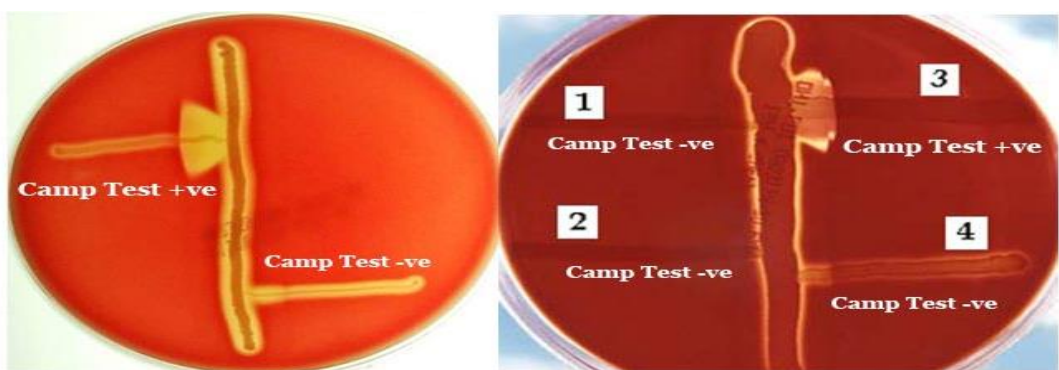
- Thử nghiệm Catalase (-): Để phân biệt với *Staphylococcus* spp

Bước 3: Thử nghiệm định danh GBS (test CAMP):

Nguyên tắc: GBS có hiện tượng tiêu huyết hiệp đồng với *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)

Cách tiến hành: Lấy *S. aureus* có sinh β - hemolysin cấy một đường giữa hộp thạch máu cừu, sau đó chọn những khuẩn lạc nghi ngờ là GBS cấy những đường vuông góc với đường cấy của *S. aureus*, cách đường cấy của *S. aureus* 1 - 2mm. Dem ủ ở 37°C với thời gian 24 giờ trong bình nền.

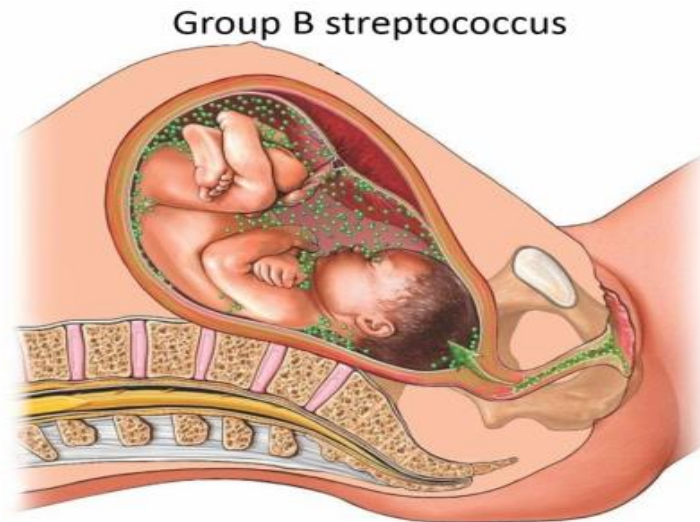
Đọc kết quả: Nếu thấy tại đầu vạch cấy tiếp cận vạch *S. aureus* có một vùng tiêu huyết hình mũi tên hướng về đường cấy *S. aureus* là thử nghiệm Test CAMP dương tính. Đó là do sự cộng hợp về tiêu huyết của GBS và *S. aureus*.



Hình 1.8. Test CAMP [32]

1.2. Ảnh hưởng của nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B trên thai phụ

GBS được tìm thấy ở đoạn dưới ruột non ở người lớn khỏe mạnh 15 - 40% và ở đường âm đạo - trực tràng 10 - 30% của thai phụ [28]. Bình thường GBS không gây triệu chứng bệnh lý nhưng là tác nhân gây nhiễm khuẩn tại chỗ và hệ thống ở người lớn tuổi cũng như sơ sinh.



Hình 1.9. Nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở bào thai [33]

Trên phụ nữ mang thai, GBS là tác nhân gây tình trạng thai chết lưu, ối vỡ non, viêm màng ối và đặc biệt là chuyển dạ sinh non. Do vi khuẩn sinh ra Phospholipase A₂ catalase, chất này giải phóng acid arachidonique trong lysosom và màng tế bào kích thích tổng hợp prostaglandin E₂ gây xóa mở cổ tử cung sớm vì vậy làm gia tăng nguy cơ sinh non [17].

- **Thai chết lưu:** Có nhiều nguyên nhân từ phía mẹ, từ phía thai và từ bánh rau, dây rốn v.v. trong đó có nguyên nhân do nhiễm khuẩn. Chẩn đoán thai chết lưu luôn luôn cần được khẳng định qua siêu âm với dấu hiệu tim thai không hoạt động. Hầu hết thai chết lưu (chiếm 90%) sẽ chuyển dạ tự nhiên, thai sẽ bị tống ra sau khi chết 2 - 3 tuần. Trong trường hợp tiến triển không thuận lợi cần phải chủ động khởi phát chuyển dạ sau khi đã chuẩn bị đầy đủ. Vi khuẩn gây ảnh hưởng cho thai thông qua mẹ hoặc trực tiếp xâm nhập vào

thai nhi gây các biến chứng nguy hiểm cho thai, sau khi thai và rau ra có thể chảy máu nặng do rối loạn đông máu hoặc đờ tử cung [34]

- **Ôi vỡ non:** Là trường hợp ôi vỡ trước khi có dấu hiệu chuyển dạ đẻ, một trong những nguyên nhân là do nhiễm khuẩn đường sinh dục như viêm âm đạo, viêm cổ tử cung, viêm trong ống cổ tử cung gây nhiễm khuẩn cục dưới túi ối. Ôi vỡ non trong trường hợp chưa đủ tháng làm thai nhi thiếu sản phổi, biến dạng chi, chèn ép dây rốn hoặc rau bong non có thể làm thai chết lưu. Với thai đủ tháng vỡ ối non cũng làm cho ngôi thai bình chỉnh không tốt, ảnh hưởng đến cuộc chuyển dạ về sau. Hậu quả của ôi vỡ non dẫn đến nhiễm khuẩn ối làm cho tỷ lệ bệnh tật và tử vong của sơ sinh tăng lên [34].

- **Đẻ non:** Đẻ non là cuộc đẻ diễn ra từ 22 đến < 37 tuần tương đương cân nặng xấp xỉ 500g - 2500g (theo Hướng dẫn chuẩn Quốc gia về các dịch vụ chăm sóc Sức khỏe sinh sản) [35]. Tỷ lệ đẻ non tại Việt Nam dao động từ 5% - 15% trong tổng số các cuộc đẻ.

Có nhiều nguyên nhân dẫn đến đẻ non (chủ yếu là tuổi thai dưới 30 tuần), nguyên nhân do nhiễm khuẩn chiếm khoảng 50% các trường hợp, trong đó có nhiễm GBS. Nhiễm khuẩn có thể tại chỗ như: Viêm âm đạo, viêm màng ối, viêm đường tiết niệu hoặc toàn thân như: Viêm thận - bể thận cấp, viêm gan, viêm phổi v.v. Nhiễm khuẩn âm đạo không triệu chứng rất thường gặp và đó là vấn đề các nhà sản khoa lo ngại. Khi mang thai sẽ ảnh hưởng đến mẹ và bé nếu không được chẩn đoán cũng như điều trị đúng. Việc dùng kháng sinh trong thai kỳ cho những thai phụ có nguy cơ cao sẽ giảm 66 - 70% trường hợp ôi vỡ non, ôi vỡ sớm. Nhiễm GBS là một yếu tố quan trọng gây ôi vỡ non, viêm màng ối (5%), nhiễm khuẩn hậu sản (10%) và gần 25% chuyển dạ đẻ non do GBS chứa nhiều men Phospholipide A₂ để tổng hợp prostaglandine E₂ là một tác nhân gây chuyển dạ đẻ non, gia tăng tần suất bệnh và tỷ lệ tử vong chu sinh [34].

- **Hội chứng nhiễm khuẩn huyết:** Nhiễm khuẩn huyết là hậu quả cuối cùng của quá trình tương tác giữa cơ thể với vi khuẩn dẫn đến phá vỡ hàng rào bảo vệ tế bào, tạo các ổ thể, các cytokin gây viêm, hóa hướng động bạch cầu, tăng opsonin hóa và lan tràn vi khuẩn đến khắp nơi trong cơ thể do vi khuẩn vượt qua hàng rào nội mô v.v. Là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở nhiều nước trên thế giới. Đặc biệt tỷ lệ này cao hơn ở các nước chưa phát triển và đang phát triển, khi vấn đề chăm sóc trong quá trình mang thai còn chưa được đầy đủ, dự phòng lây nhiễm GBS chưa được quan tâm đúng mức.

Ngoài ra, ở phụ nữ mang thai và sau sinh, GBS là nguyên nhân thường gặp gây nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm đường sinh dục trên và đặc biệt gây nhiễm khuẩn hậu sản và nhiễm khuẩn huyết không điển hình [34].

1.3. Ảnh hưởng của nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B lên sơ sinh

Trên trẻ sơ sinh, GBS được xem là tác nhân hàng đầu gây nhiễm khuẩn như: Nhiễm khuẩn huyết, viêm não - màng não và thường gặp nhất là viêm phổi với các triệu chứng đa dạng, không điển hình, có tỷ lệ tử vong cao. Nhiễm GBS ở sơ sinh là do lây truyền từ mẹ sang con trong quá trình chuyển dạ hoặc khi có ối vỡ [2]. Tỷ lệ nhiễm GBS ở sơ sinh khoảng 5 - 20% trong tổng số các tác nhân gây nhiễm khuẩn thường gặp. Tại Pháp, liên cầu khuẩn nhóm B là nguyên nhân của 30 - 40% nhiễm khuẩn sơ sinh, chiếm 1/3 trường hợp tử vong chu sinh do nguyên nhân nhiễm khuẩn [36].

1.3.1. Nhiễm khuẩn sơ sinh khởi phát sớm

GBS được xem là nguyên nhân chủ yếu gây nhiễm khuẩn sơ sinh khởi phát sớm (xảy ra trong 7 ngày đầu sau sinh) [2]. Các triệu chứng nhiễm khuẩn sơ sinh sớm không đặc hiệu như: Thay đổi thân nhiệt, quấy khóc, bú kém và suy hô hấp. Là biểu hiện của các hội chứng và các bệnh: Nhiễm khuẩn huyết (69%), giảm bạch cầu (31%), viêm phổi (26%), suy hô hấp (13%). Mặc dù tỷ

lệ nhiễm khuẩn do GBS khởi phát sớm ở trẻ đủ tháng chiếm 70% nhưng nguy cơ nhiễm khuẩn huyết và tử vong thấp hơn ở những trẻ sinh < 37 tuần [37].

Tại Hoa Kỳ, GBS là nguyên nhân nhiễm khuẩn hàng đầu gây tử vong ở sơ sinh. Theo kết quả của các nghiên cứu, nhờ nỗ lực phòng ngừa, tỷ lệ tử vong do GBS đã giảm từ 1,7/1.000 ca sinh sống vào đầu những năm 1990 xuống còn 0,34 - 0,37/1.000 ca sinh sống trong những năm gần đây. Dựa trên dữ liệu từ hệ thống giám sát các hoạt động của Trung tâm Kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ, một mạng lưới 10 địa điểm trên khắp Hoa Kỳ tiến hành điều tra dựa trên dân số đã ước tính, GBS gây ra khoảng 1.200 trường hợp khởi phát bệnh sớm mỗi năm [28], khoảng 70% các trường hợp đó nằm trong số các em bé sinh ra đủ tháng (≥ 37 tuần tuổi thai) [38]. Theo nghiên cứu của Li - Chen Hung năm 2018 tại Đài Loan tỷ lệ nhiễm GBS ở phụ nữ mang thai sinh con tự nhiên là 19,58%, sau khi thực hiện chiến lược dự phòng thì tỷ lệ nhiễm khuẩn sơ sinh khởi phát sớm giảm từ 0,1% xuống 0,02% [39]. Tại Brazil tỉ lệ nhiễm khuẩn sơ sinh khởi phát sớm là 1,7/1000, trong đó tỉ lệ tử vong lên tới 40%. Điều trị dự phòng làm giảm đáng kể tử vong sơ sinh [40].

Sơ sinh mắc bệnh do GBS khởi phát sớm thường có biểu hiện suy hô hấp, ngưng thở hoặc các dấu hiệu nhiễm khuẩn huyết khác trong vòng 24 - 48 giờ đầu tiên [41]. Nhưng đa số (khoảng 90%) thường xuất hiện triệu chứng trong vòng 24 giờ [39]. Các biểu hiện lâm sàng phổ biến nhất của bệnh khởi phát sớm là nhiễm khuẩn huyết và viêm phổi, ít gặp hơn là viêm màng não. Trên thế giới, tỷ lệ tử vong do nhiễm khuẩn khởi phát sớm đã giảm từ 50% trong những năm 1970 [2] xuống còn 0,5% - 2,6% trong những năm gần đây, chủ yếu là do những tiến bộ trong chăm sóc sơ sinh [3], [36]. Tỷ lệ tử vong cao hơn ở trẻ non tháng, khoảng 20% có thể tới 30% trong những thai kỳ có tuổi thai ≤ 33 tuần, so với 2% - 3% ở trẻ đủ tháng [38], [42].

Nhiễm khuẩn sơ sinh khởi phát sớm được lây truyền từ mẹ sang con thông qua tiếp xúc với GBS từ âm đạo của một phụ nữ mang vi khuẩn, xảy ra chủ yếu khi liên cầu khuẩn đi từ âm đạo vào nước ối sau khi bắt đầu chuyển dạ hoặc vỡ màng ối, mặc dù GBS cũng có thể xâm nhập qua màng ối còn nguyên vẹn. GBS có thể được hút vào phổi của thai nhi dẫn đến viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết. Sơ sinh tiếp xúc với vi khuẩn thông qua con đường sinh ngã đường âm đạo có thể có GBS tại vị trí màng nhày ở các vùng tiêu hóa hoặc đường hô hấp [39].

Các yếu tố nguy cơ cho bệnh GBS khởi phát sớm gồm:

- Nhiễm GBS ở người mẹ được xem là nguyên nhân chính gây ra bệnh khởi phát sớm ở trẻ sơ sinh. Trong trường hợp không có bất kỳ sự can thiệp nào, ước tính khoảng 1% - 2% sơ sinh bị bệnh GBS khởi phát sớm được sinh ra ở các bà mẹ có thai mang GBS. Khoảng 10% - 30% thai phụ khi nhập viện có phát hiện GBS ở âm đạo - trực tràng [40], [36].

- Nhiễm khuẩn tiết niệu do GBS là một tác nhân quan trọng. GBS được phát hiện trong mẫu nước tiểu lấy trong bất kỳ thời gian nào của ba tháng cuối của thai kỳ sẽ được xác nhận cho việc GBS âm đạo của người mẹ và cũng có liên quan với nguy cơ cao nhiễm khuẩn do GBS khởi phát sớm ở sơ sinh [43].

- Ngoài sự nhiễm khuẩn của người mẹ với GBS, các yếu tố khác cũng làm tăng nguy cơ bệnh khởi phát bao gồm tuổi thai < 37 tuần, thời gian vỡ màng ối > 18 giờ, nhiễm khuẩn ối, tuổi trẻ, chủng tộc da đen [44], [45], có tiền sử nhiễm GBS ở lần sinh trước.v.v.là những yếu tố nguy cơ cho bệnh khởi phát sớm trong những lần sinh đẻ sau đó.

Một số nghiên cứu quan sát đã báo cáo mối liên hệ giữa bệnh GBS khởi phát sớm và một số thủ thuật sản khoa, chẳng hạn như sử dụng thiết bị giám sát thai nhi nội bộ (đo áp lực cơn co tử cung trong buồng tử cung) [44] hoặc hơn năm hay sáu lần khám âm đạo sau khi đã khởi phát chuyển dạ, vỡ màng

ôi [46]. Tuy nhiên, việc không thực hiện được ngẫu nhiên trong các nghiên cứu quan sát có thể dẫn đến gây nhiễu, bởi vì một số quy trình chỉ có thể được sử dụng thường xuyên hơn trong các trường hợp thai nghén có nguy cơ cao [47]. Mặc dù lo ngại về việc thực hiện các thủ thuật sản khoa khác (ví dụ: Tách màng ối và cổ tử cung) trên các phụ nữ mang thai nhiễm GBS, dữ liệu có sẵn không đủ để xác định liệu các thủ thuật này có liên quan đến tăng nguy cơ khởi phát sớm hay không của bệnh [48], [49].

1.3.2. Nhiễm khuẩn do liên cầu khuẩn nhóm B khởi phát muộn

Nhiễm khuẩn do GBS khởi phát muộn xảy ra từ 1 tuần - 3 tháng tuổi. Tỷ lệ này chiếm 0,5 - 1%, tử vong < 23% trong số những trường hợp bệnh khởi phát muộn. Bệnh có thể bị lây truyền trong quá trình sinh đẻ như trong nhiễm khuẩn khởi phát sớm, hay trong quá trình tiếp xúc với nguồn lây từ mẹ, người chăm trẻ hay nguồn lây khác.

Viêm màng não thường gặp ở giai đoạn muộn và hầu hết các trường hợp có liên quan đến tuýp huyết thanh III. Biểu hiện bệnh gồm trẻ có dấu hiệu sốt, người lịm và ngược lại dễ bị kích thích, kém ăn và động kinh. Có khi có vãng khuẩn huyết, viêm xương tủy, viêm khớp và viêm tế bào vùng mắt kết hợp với viêm hạch hoặc ống tuyến dưới hàm hay trước tiểu nhĩ. Tỷ lệ khởi bệnh và không có biến chứng là 50 - 70%, các nghiên cứu nhận thấy mặc dù đã được dự phòng bằng tiêm kháng sinh khi chuyển dạ hoặc vỡ ối, nhưng tỷ lệ nhiễm khuẩn sơ sinh khởi phát muộn vẫn không giảm [36].

1.4. Các nghiên cứu về nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B

1.4.1. Các nghiên cứu tại Việt Nam

Tại Việt Nam chưa có nhiều công bố về tình trạng nhiễm GBS ở thai phụ, nhất là những công bố trên trường quốc tế, các nghiên cứu chủ yếu tập trung vào xác định tỷ lệ mắc, chưa đi sâu vào các biện pháp phòng ngừa.

Năm 2001 đề tài “Nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ của nhiễm trùng đường sinh dục dưới ở phụ nữ có thai và đề xuất biện pháp phòng bệnh thích hợp” của Nguyễn Thị Ngọc Khanh tại Viện Bảo vệ Bà mẹ và Trẻ sơ sinh trên 602 thai phụ có địa chỉ tại Hà Nội, tác giả nhận thấy có 4,5% thai phụ bị nhiễm GBS, mẫu bệnh phẩm thu được lấy từ âm đạo để nuôi cấy tìm vi khuẩn gây bệnh. Trong nghiên cứu này tác giả không đề cập đến vấn đề điều trị dự phòng cho những sơ sinh có mẹ bị nhiễm GBS khi chuyển dạ hoặc vỡ ối và đối tượng ở đây là những thai phụ ở thành phố [50].

Năm 2006, Đỗ Khoa Nam trong nghiên cứu “Tỷ lệ *Streptococcus* nhóm B âm đạo - trực tràng của các thai phụ và một số yếu tố liên quan” ở 200 đối tượng chuyển dạ và sinh con tại Bệnh viện Từ Dũ, kết quả có 17% thai phụ nhiễm GBS, mẫu lấy từ âm đạo và trực tràng, thời điểm để tiến hành sàng lọc là từ tuần thai 28 tuần đến 40 tuần. Qua nghiên cứu tác giả nhận thấy tỷ lệ nhiễm GBS ở khu vực nội thành của thành phố Hồ Chí Minh cao hơn khu vực ngoại thành, độ nhạy với kháng sinh cao nhất ở nhóm augmentin, các kháng sinh đang được CDC khuyến cáo là penicillin và ampicillin có độ nhạy không cao chỉ 64,7% và 61,8%. Nghiên cứu không đi vào vấn đề điều trị dự phòng cho sơ sinh, chỉ khuyến cáo vệ sinh đường sinh dục trong thai kỳ [19].

Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Vĩnh Thành năm 2007 “Tỷ lệ nhiễm GBS từ mẹ sang con và các yếu tố liên quan” cũng tại Bệnh viện Từ Dũ trên 376 thai phụ, mẫu bệnh phẩm lấy cả âm đạo và trực tràng, thời điểm sàng lọc là tuổi thai 35 - 37 tuần. Tỷ lệ nhiễm GBS là 18,1%. Tác giả cũng nhận thấy có liên quan giữa nơi ở của thai phụ và nhiễm GBS. Ở nghiên cứu này tác giả có đề cập đến hiệu quả kháng sinh dự phòng nhưng chưa phân tích cụ thể tương tự như nghiên cứu của Đỗ Khoa Nam đó là augmentin 95,6%. Có 4 trường hợp sơ sinh bị nhiễm GBS nhưng không có trẻ nào bị nhiễm khuẩn hô hấp sơ sinh, điều này chứng tỏ vai trò phòng bệnh của augmentin rất tốt [9].

Một nghiên cứu khác thực hiện tại Bệnh viện Bạch Mai của Trần Quang Hiệp năm 2011 trên 2.154 thai phụ, chỉ lấy bệnh phẩm ở âm đạo, tác giả cho thấy tỷ lệ nhiễm GBS là 6,5%; Thời điểm sàng lọc là tuần thai 34 - 36 tuần, sớm hơn so với khuyến cáo của CDC Hoa Kỳ. Điều trị dự phòng làm giảm nguy cơ nhiễm GBS sơ sinh, tuy nhiên trong nghiên cứu khi phát hiện thai phụ nhiễm GBS thì đối tượng được điều trị kháng sinh ngay cho đến khi xét nghiệm lại âm tính. Phương pháp sử dụng là một nhóm dùng zinnat đường uống kết hợp với fluomizin đặt âm đạo, còn một nhóm sử dụng zinnat uống, nếu dùng thuốc không kết quả thì mới điều trị theo kháng sinh đồ. Như vậy trong những trường hợp tái nhiễm sau điều trị sẽ không được kiểm soát, những thai phụ đã được điều trị GBS âm tính khi vào quá trình chuyển dạ vẫn có thể mang GBS và lây truyền cho sơ sinh. Mặt khác kết quả kháng sinh đồ có được trong nghiên cứu khoảng 50% mẫu GBS kháng với cefuroxim, như vậy hiệu quả điều trị trong nghiên cứu này là do thuốc nào thì không đánh giá được [10].

1.4.2. Các nghiên cứu trên thế giới

- *Trên thế giới:* Nghiên cứu của Seal Ac: Vào năm 2015 ước tính có 319000 trẻ bị nhiễm khuẩn do GBS, khoảng 205000 trẻ mắc bệnh khởi phát sớm và 114000 trẻ mắc bệnh khởi phát muộn. Có 90000 trẻ tử vong dưới 3 tháng tuổi, 7000 bị bệnh não sơ sinh. Khoảng 3,5 triệu ca sinh non có thể là do GBS. Phần lớn những thai phụ và sơ sinh nhiễm GBS thuộc Châu Phi. Vắc xin cho mẹ có hiệu quả 80%. Sử dụng vắc xin dự phòng có thể làm ngăn ngừa thai chết lưu và tử vong sơ sinh. Nghiên cứu không đề cập đến vấn đề điều trị kháng sinh dự phòng cho con khi thai phụ đã bị nhiễm GBS [51].

Phân tích của S. Li (2017) từ 13 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên và 1 nghiên cứu thuần tập, có 2051 thai phụ và 2063 sơ sinh cho thấy điều trị kháng sinh dự phòng làm giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn sơ sinh nói chung,

giảm nhiễm khuẩn do GBS khởi phát sớm trong khi đó tỷ lệ nhiễm khuẩn sơ sinh do nhiễm GBS khởi phát muộn không thay đổi. Nghiên cứu cũng cho thấy không có sự khác biệt về hiệu quả dự phòng khi sử dụng ampicillin và penicillin. Việc sử dụng kháng sinh để ngăn ngừa cũng làm tăng khả năng kháng kháng sinh giữa các chủng GBS, tần suất các chủng GBS kháng erythromycin tăng lên sau một năm. Tuy nhiên, nghiên cứu chưa phân tích sâu các nhóm như tuổi mẹ, tuổi thai, điều kiện sống ảnh hưởng đến nhiễm GBS của thai phụ và sơ sinh [52].

Châu Âu: Nghiên cứu của C. Joubrel tại Pháp năm 2015 trên 438 trường hợp trẻ bị nhiễm khuẩn do GBS, có 174 trường hợp nhiễm khuẩn GBS khởi phát sớm và 264 trường hợp nhiễm khuẩn GBS khởi phát muộn. Nhiễm khuẩn GBS khởi phát sớm liên quan đến nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn GBS khởi phát muộn liên quan đến viêm màng não. Các thai phụ được sàng lọc nuôi cấy âm đạo ở tuần thai 34 - 38 tuần và được tiêm kháng sinh dự phòng, tỷ lệ nhiễm khuẩn sơ sinh do GBS giảm từ 1,8/1.000 ca sinh sống những năm 1990 xuống còn 0,26/1.000 ca sinh sống vào những năm gần đây. Tỷ lệ tử vong chung của nhiễm khuẩn do GBS xấp xỉ 10%; 40% sống sót sau viêm màng não để lại di chứng thần kinh vĩnh viễn. Đây cũng là một trong số những nghiên cứu có thời gian theo dõi trẻ sinh ra do nhiễm GBS tương đối dài, đối tượng nghiên cứu chỉ tập trung ở những em bé bị nhiễm khuẩn do GBS chứ không đề cập đến các thai phụ nhiễm GBS và phương pháp dự phòng khi chuyển dạ [36].

Châu Á: Tại Trung Quốc, nghiên cứu của Jichang Chen trên 3439 thai phụ cho thấy tỷ lệ nhiễm GBS ở thai phụ là 6,1%; Tỷ lệ nhiễm GBS ở sơ sinh là 0,7%; Tỷ lệ lây truyền từ mẹ sang con là 7,6%; Tỷ lệ nhiễm khuẩn do GBS khởi phát sớm là 0,58/1.000 ca sinh sống. Tuổi thai phụ dưới 40 tuổi và tình trạng dân tộc thiểu số làm gia tăng tỷ lệ nhiễm GBS một cách có ý nghĩa

thống kê. Những thai phụ nhiễm liên cầu khuẩn khi mang thai, thời gian vỡ ối kéo dài, thời gian chuyển dạ lâu là những yếu tố nguy cơ cho nhiễm GBS ở trẻ được sinh ra. Hơn nữa, sơ sinh nhiễm GBS có nhiều khả năng được đưa vào khoa hồi sức sơ sinh với thời gian nằm viện dài hơn [53].

Nghiên cứu của Mubashir Ahmad Khan (2015) tại Ả Rập Saudi trên 1328 thai phụ, bệnh phẩm lấy từ âm đạo, tỷ lệ nhiễm GBS là 13,4%; Thai phụ có tuổi trên 40 có tỷ lệ nhiễm GBS cao hơn dưới 40, tuổi thai > 42 tuần có tỷ lệ nhiễm cao hơn 40 - 41 tuần và tỷ lệ nhiễm GBS ở những thai phụ sinh con > 5 lần cũng tăng lên. Kết quả nghiên cứu không nhận thấy thai phụ con so nào bị nhiễm GBS. Tất cả đều nhạy cảm với penicillin G, ampicillin và vancomycin. Ở nghiên cứu này không đề cập đến các phương pháp điều trị dự phòng cho thai phụ để ngăn ngừa nhiễm khuẩn do GBS khi trẻ được sinh ra [54].

Châu Mỹ: Nghiên cứu của Victoria Parente tại Mỹ trên 179818 trẻ sinh ra sống, có 492 trẻ nhiễm GBS khởi phát sớm, tuổi mẹ < 18, chủng tộc da đen là những đối tượng có nguy cơ cao nhiễm GBS. Tuy nhiên nghiên cứu này thực hiện trên những trường hợp mẹ âm tính với sàng lọc GBS trước sinh do đó tỷ lệ sơ sinh nhiễm GBS và số trường hợp bị nhiễm khuẩn do GBS không cao [55].

Nghiên cứu của Edwards J. M trên 60029 thai phụ đến sinh tại một bệnh viện ở Mỹ từ năm 2003 - 2015, có 12952 (21,6%) thai phụ nhiễm GBS, tuổi của những thai phụ nhiễm GBS thấp hơn những thai phụ không nhiễm GBS, thai phụ da đen hoặc thai phụ người Mỹ gốc Phi có khả năng nhiễm GBS cao hơn thai phụ da trắng. Những thai phụ có tăng huyết áp, đái tháo đường từ trước, tiền sử hút thuốc lá có tỷ lệ nhiễm GBS cao hơn. Nghiên cứu không phân tích sâu về sử dụng kháng sinh dự phòng cho thai phụ, chỉ nêu lên lợi ích có thêm khi sử dụng vắc xin [56].

Trong một nghiên cứu thuần tập của Shelby M. Kleweis về nhiễm GBS ở thai phụ với số lượng 10564 đối tượng tại Mỹ, tỷ lệ nhiễm GBS của thai phụ là 25,8%. Những thai phụ béo phì (BMI > 30) có khả năng nhiễm GBS cao hơn 35% so với những thai phụ không béo phì sau khi đã loại trừ các yếu tố gây nhiễu. Nghiên cứu chỉ tập trung xác định béo phì có phải là yếu tố nguy cơ nhiễm GBS hay không [57].

Châu Phi: Tại Nam Phi, Lucia Matsiane Lekala nghiên cứu trên 340 thai phụ tuổi thai 35 - 37 tuần, tỷ lệ 48,2% thai phụ nhiễm. Tỷ lệ GBS dương tính cao hơn ở những thai phụ học vấn thấp, tiền sử nạo sảy thai hoặc thai lưu và những thai phụ nhiễm HIV/AIDS. Đây là một nghiên cứu tiên cứu, mục tiêu chính của nghiên cứu này là xác định các yếu tố nguy cơ của việc nhiễm GBS và ảnh hưởng của nó đến thai kỳ [58].

Châu Úc: Nghiên cứu của Kathryn Braye “Sàng lọc GBS, điều trị dự phòng bằng kháng sinh và tỷ lệ nhiễm khuẩn khởi phát sớm ở sơ sinh tại một khu y tế địa phương của Úc: 2006 - 2016”, bệnh phẩm lấy từ âm đạo - trực tràng ở thời điểm tuổi thai ≥ 35 tuần. Tác giả cho thấy tỷ lệ sơ sinh nhiễm GBS của thai phụ là 21,5%; Điều trị dự phòng được tiến hành 79% trong số các thai phụ, tỷ lệ sơ sinh bị nhiễm khuẩn khởi phát sớm là 0,1/1000 [59].

Ngoài ra còn rất nhiều nghiên cứu về nhiễm GBS ở thai phụ, các yếu tố ảnh hưởng cũng như các biện pháp điều trị dự phòng cho sơ sinh mà vắc xin là một hướng các nhà khoa học trên thế giới đang đề cập đến nhiều trong những năm gần đây [60], [61], [62], [63].

1.5. Các yếu tố liên quan đến nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở thai phụ

Khoảng 15 - 40% phụ nữ có GBS ở âm đạo và trực tràng nhưng không biểu hiện triệu chứng lâm sàng gây bệnh [64]. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến

tỷ lệ nhiễm GBS trên thai phụ như: Kiến thức hiểu biết, kỹ năng thực hành, nơi sinh sống/cư trú v.v.

1.5.1. Kiến thức hiểu biết

Hiểu biết về nhiễm GBS khi mang thai là một vấn đề quan trọng để phòng ngừa nhiễm khuẩn sơ sinh. Trên thế giới có nhiều nghiên cứu về vấn đề hiểu biết của thai phụ cũng như cán bộ y tế đối với nhiễm GBS, các yếu tố dễ dẫn đến nhiễm GBS cũng như các phương pháp điều trị dự phòng đến nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B cho sơ sinh từ những thai phụ bị nhiễm [65], [66], [67].

Ở Việt Nam, theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Vĩnh Thành tại Bệnh viện Từ Dũ, tại thành phố Hồ Chí Minh không có mối liên quan giữa trình độ nhận thức của thai phụ và nhiễm GBS [9]. Nhưng kết quả nghiên cứu của Trần Quang Hiệp tại Bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội lại có liên quan khi những thai phụ có trình độ nhận thức cao hơn thì tỷ lệ nhiễm GBS thấp hơn [10].

Với các nghiên cứu khác trên thế giới, trong nghiên cứu của Roksana Darabi tại Iran tỷ lệ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B cao hơn ở các nhóm có trình độ học vấn cao và thấp hơn ở nhóm mù chữ, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [68]. Tương tự như vậy là nghiên cứu của Jichang Chen ở Trung Quốc, tỷ lệ nhiễm GBS cao ở những thai phụ có trình độ đại học, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [53] và kết quả nghiên cứu của tác giả Javanmanesh. F năm 2013 tại Iran trên 1028 thai phụ khi tác giả kết luận không có mối liên quan giữa trình độ học vấn và nhiễm GBS [69].

1.5.2. Kỹ năng thực hành vệ sinh đường sinh dục

Kỹ năng thực hành vệ sinh đường sinh dục: Số lần vệ sinh, thời điểm vệ sinh (sau tiểu tiện và đại tiện), cách thức vệ sinh (rửa từ sau ra trước hay từ trước ra sau) sẽ ảnh hưởng tới sự lây nhiễm của vi khuẩn từ đường tiết niệu hay đường tiêu hóa tới đường sinh dục của phụ nữ. Trong nghiên cứu của

Hillier S.L những thai phụ vệ sinh đường sinh dục không đúng cách tỷ lệ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B cao gấp 2,1 lần những thai phụ vệ sinh đường sinh dục đúng cách [70].

Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Đỗ Khoa Nam không có sự khác biệt giữa thực hành vệ sinh âm hộ âm đạo với nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở các thai phụ. Tương tự là kết quả nghiên cứu của Trần Quang Hiệp khi nghiên cứu của Trần Quang Hiệp không có sự khác biệt giữa thực hành vệ sinh và nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B [10], [19].

1.5.3. Nơi cư trú

Tỷ lệ nhiễm GBS của các thai phụ ở các nước đang phát triển là 17,8% và của Châu Á - Thái Bình Dương là 19% [29], [71]

Theo 2 nghiên cứu của tác giả Đỗ Khoa Nam và Nguyễn Thị Vĩnh Thành tại Bệnh viện Từ Dũ cho rằng có mối liên hệ giữa tỷ lệ nhiễm GBS và nơi sinh sống, cụ thể là nhóm thai phụ ở nội thành có tỷ lệ nhiễm GBS cao hơn so với nhóm thai phụ ở ngoại thành [9], [19].

Tuy nhiên, theo Mavenyengwa và CS tiến hành nghiên cứu tại Zimbabwe vào năm 2010 cho thấy những thai phụ ở nông thôn có tỷ lệ nhiễm GBS cao hơn so với những thai phụ sống ở thành thị [72]. Còn kết quả nghiên cứu của Valkenburg và cộng sự thực hiện tại Hà Lan thì không thấy mối liên quan giữa nơi ở và nhiễm GBS ở thai phụ [73]. Như vậy, qua các nghiên cứu trên chưa có sự thống nhất mối liên quan giữa nhiễm GBS ở phụ nữ mang thai với nơi cư trú.

1.5.4. Số lần mang thai

Mabashir Ahmah Khan thấy tỉ lệ nhiễm cao nhất ở những thai phụ sinh con trên 5 lần và không phát hiện trường hợp nào bị nhiễm ở những thai phụ sinh con một lần [54]. Nhưng theo kết quả nghiên cứu của Seoud và CS (2010), không thấy mối liên quan giữa số lần mang thai với nhiễm GBS ở âm

đạo - trực tràng và kết quả của Valkenburg tại Hà Lan cũng tương tự [73], [74]. Như vậy, nhiễm GBS ở thai phụ có liên quan với số lần sinh hay không chưa được thống nhất và vẫn còn là vấn đề đang tranh cãi trong một số nghiên cứu khác [18].

1.5.5. Nguồn nước

Chưa có một tác giả nào đi sâu vào nghiên cứu và phân tích nguồn nước sinh hoạt có liên quan hay không liên quan với vấn đề nhiễm GBS ở thai phụ. Ở các nước phát triển có thể nước sinh hoạt sử dụng toàn dân là nước hợp vệ sinh do đó nguồn nước không phải là yếu tố nguy cơ cho sự lây nhiễm GBS. Tuy nhiên, tại các nước kém phát triển và các nước đang phát triển người dân sử dụng nhiều nguồn nước sinh hoạt khác nhau như nước máy, nước giếng, nước ao hồ, sông suối v.v. Nguồn nước máy được xem là nguồn nước hợp vệ sinh, tỷ lệ các mẫu phân tích trên 65% đạt tiêu chuẩn vì đã qua xử lý, còn các nguồn nước khác chưa được qua xử lý có thể là một yếu tố làm tăng nguy cơ lây nhiễm các vi khuẩn gây bệnh [75].

1.5.6. Tiền sử nạo hút thai

Theo tác giả Lucia Matsiane Lekala nghiên cứu tại Nam Phi cho thấy một tỷ lệ nhiễm GBS cao hơn ở những người chưa có tiền sử nạo, sảy thai hoặc thai chết lưu trước đó so với nhóm đã có tiền sử can thiệp vào đường sinh dục [58]. Trong nghiên cứu của Trần Quang Hiệp tại Bệnh viện Bạch Mai cũng cho thấy có sự khác biệt giữa những thai phụ chưa có tiền sử nạo hút thai lần nào với những thai phụ đã từng nạo hút thai. Thai phụ có tiền sử nạo hút thai thì tỷ lệ nhiễm GBS cao hơn [10].

Nhưng theo nghiên cứu của Roksana Darabi tại Iran không cho thấy sự khác biệt giữa những thai phụ có tiền sử nạo hút thai và những thai phụ chưa có tiền sử nạo hút thai, tương tự là kết quả nghiên cứu của các nhà khoa học Jichang Chen tại Trung Quốc và Roksana Darabi tại Iranian cho thấy cho không có sự khác biệt về nhiễm GBS ở các nhóm trên [53], [68].

1.5.7. Các thói quen vệ sinh

Nghiên cứu của Đỗ Khoa Nam tại Bệnh viện Từ Dũ về liên quan giữa một số thói quen vệ sinh hàng ngày với tình trạng nhiễm GBS, kết quả tác giả thấy: Các thói quen kiêng tắm rửa, thụt rửa âm đạo, sử dụng dung dịch vệ sinh không liên quan đến nhiễm GBS ở thai phụ. Tương tự là nghiên cứu của Trần Quang Hiệp tại Bệnh viện Bạch Mai cũng chưa tìm thấy liên quan giữa thói quen vệ sinh như thụt rửa âm đạo, sử dụng dung dịch vệ sinh với nhiễm GBS [10], [20].

Nghiên cứu của Medugu tại Nigeria những thai phụ có thụt rửa âm đạo có tỷ lệ nhiễm GBS cao gấp 3,5 lần nhóm thai phụ không thụt rửa. Khi thực hiện động tác thụt rửa âm đạo có thể sẽ đưa vi khuẩn từ bên ngoài vào âm đạo làm tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn [4].

Trong xã hội vẫn còn một số phong tục không được khoa học như việc kiêng tắm rửa khi mang thai và thời gian đầu sau đẻ, như vậy sẽ làm tăng nguy cơ cho vi khuẩn phát triển trên da cũng như các hóc tự nhiên.

1.5.8. Nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở lần mang thai trước

Theo khuyến cáo của CDC Hoa Kỳ những thai phụ sinh con bị nhiễm khuẩn do GBS ở lần mang thai trước thì sẽ được tiêm kháng sinh dự phòng mà không cần tham gia sàng lọc ở lần mang thai này. Tuy nhiên, GBS tồn tại trong cơ thể chỉ mang tính chất nhất thời, chính vì thế tại thời điểm này có thể xét nghiệm có GBS nhưng thời điểm khác lại không có GBS [2].

1.6. Điều trị dự phòng nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B

1.6.1. Khuyến cáo sử dụng kháng sinh dự phòng theo trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ

- Tất cả các thai phụ cần được tầm soát bằng nuôi cấy để phát hiện có nhiễm GBS ở âm đạo và trực tràng khi tuổi thai đạt 35 - 37 tuần. Khi ối vỡ sẽ được sử dụng kháng sinh dự phòng. Cần lưu ý là kết quả tầm soát chỉ có giá

trị trong thai kỳ đó, điều này cũng có nghĩa là các thai kỳ trước dù đã được phát hiện nhiễm GBS vẫn không phải là chỉ định sử dụng kháng sinh dự phòng trong chuyển dạ, vỡ ối cho thai kỳ hiện tại [28].

- Các thai phụ bị nhiễm khuẩn niệu do GBS, cần được sử dụng kháng sinh dự phòng khi chuyển dạ hoặc vỡ ối vì nguy cơ trẻ nhiễm khuẩn sơ sinh rất cao. Việc sàng lọc GBS âm đạo - trực tràng là không cần thiết [28].

- Các thai phụ đã từng sinh con bị nhiễm GBS thì cần sử dụng kháng sinh dự phòng mà không cần phải tham gia chương trình tầm soát nhiễm GBS [28].

- Nếu thai phụ không được tầm soát GBS hoặc đã tầm soát nhưng chưa có kết quả mà chuyển dạ hoặc vỡ ối thì việc sử dụng kháng sinh dự phòng dựa vào các yếu tố nguy cơ (tuổi thai < 37 tuần, ối vỡ > 18 giờ, sốt $\geq 38^{\circ}\text{C}$) [28].

- Thai phụ có kết quả cấy tầm soát GBS âm tính thì không cần sử dụng kháng sinh dự phòng ngay cả khi có những yếu tố nguy cơ trên [28].

- Các phụ nữ bị dọa sinh non cần được cân nhắc sự cần thiết sử dụng kháng sinh dự phòng nhiễm khuẩn sơ sinh do GBS.

- Việc lấy mẫu để nuôi cấy vi khuẩn có thể thực hiện tại phòng khám và do chính thai phụ (được hướng dẫn cụ thể) hoặc nhân viên y tế thực hiện. Mẫu phải được lấy từ âm đạo (không cần mở vạt) và trực tràng rồi đặt vào môi trường không có chất dinh dưỡng (môi trường Amie hoặc Stuarts), sau đó mẫu được cho vào môi trường dinh dưỡng chọn lọc, ủ qua đêm rồi được cấy trên môi trường thạch máu.

- CDC Hoa Kỳ khuyến cáo các chỉ định và chống chỉ định tiêm kháng sinh cho thai phụ để phòng lây nhiễm GBS cho con như sau:

+ Chỉ định: Thai phụ có 1 trong 5 tiêu chuẩn sau thì có chỉ định tiêm phòng [28]:

Một: Tiền sử sinh con nhiễm khuẩn do GBS;

Hai: Có GBS trong nước tiểu ở thai kỳ này;

Ba: Sàng lọc GBS ở âm đạo - trực tràng, nếu dương tính ở tuổi thai từ 35 - 37 tuần;

Bốn: Không rõ nhiễm GBS khi chuyển dạ và có một trong các triệu chứng: Tuổi thai < 37 tuần, ối vỡ ≥ 18 giờ, sốt $\geq 38^{\circ}\text{C}$;

Năm: Xét nghiệm khuếch đại gen kết quả GBS dương tính [28].

+ **Chỉ định:** Có biểu hiện nhiễm GBS thai kỳ trước (trừ khi có chỉ định tiêm phòng ở thai kỳ này); Sàng lọc GBS ở âm đạo - trực tràng âm tính, bất kể có yếu tố nguy cơ trong chuyển dạ hay không; Để mở khi màng ối còn nguyên vẹn, bất kể tình trạng nhiễm GBS hay tuổi thai [28].

- Kết quả nuôi cấy (âm tính hoặc dương tính), kháng sinh đồ đều cung cấp cho nhân viên y tế thực hiện tầm soát và cơ sở y tế nơi thai phụ sinh bé. Nếu thai phụ dị ứng với penicilin thì thông tin này phải được ghi nhận trên nhãn của mẫu bệnh phẩm để phòng xét nghiệm chú ý thực hiện kháng sinh đồ đối với clindamycin và erythromycin.

- Các nhân viên y tế nên thông báo kết quả nuôi cấy cho thai phụ, thông tin về các phương pháp điều trị. Khi không bị nhiễm khuẩn tiết niệu do GBS thì không nên sử dụng kháng sinh khi chưa có chuyển dạ.

- Các thai phụ có kết quả cấy GBS dương tính nhưng có chỉ định mổ lấy thai chủ động thì không cần dùng kháng sinh dự phòng nhiễm GBS.

1.6.2. Phác đồ kháng sinh dự phòng nhiễm khuẩn sơ sinh theo khuyến cáo của trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ

CDC Hoa Kỳ đưa ra phác đồ tiêm tĩnh mạch kháng sinh dự phòng NKSS [28] với một số kháng sinh được ưu tiên lựa chọn như sau:

- Penicillin: Liều khởi đầu 5 triệu đơn vị, duy trì 2,5 triệu đơn vị/4 giờ.
- Ampicillin: Liều khởi đầu 2g, liều duy trì 1g/4 giờ.
- Cefazolin: Liều khởi đầu 2g, liều duy trì 1g/8 giờ.
- Erythromycin: Liều khởi đầu 500mg/6 giờ, liều duy trì 500mg/6 giờ.
- Clindamycin: Liều khởi đầu 900mg/8 giờ, liều duy trì 900mg/8 giờ.

- Vancomycin: Liều khởi đầu 1g/12 giờ, liều duy trì 1g/12 giờ.

Qua các thử nghiệm lâm sàng cho thấy penicillin và ampicillin vẫn còn hiệu quả và là kháng sinh đầu tay để điều trị dự phòng nhiễm khuẩn sơ sinh khởi phát sớm do GBS. Nếu kháng với penicillin mà không có tiền sử sốc phản vệ, phù mạch hay nổi mào đay thì có thể sử dụng cefazolin.

Các thai phụ bị dị ứng penicillin thì cần làm kháng sinh đồ trước sinh. Nếu kháng sinh đồ cho thấy GBS còn nhạy với clindamycin hoặc erythromycin thì điều trị dự phòng bằng clindamycin, erythromycin là giải pháp thay thế khi thai phụ dị ứng với penicillin. Các thai phụ bị dị ứng penicillin và bị đề kháng clindamycin, erythromycin sẽ được điều trị bằng vancomycin.

Ngoài phác đồ và liều lượng như CDC Hoa Kỳ đã khuyến cáo, một số phác đồ sử dụng kháng sinh khác của các nhà khoa học cũng được khuyến cáo: Penicillin G, 5 triệu đơn vị tiêm tĩnh mạch, sau đó duy trì 2,5 - 3 triệu đơn vị tiêm tĩnh mạch mỗi 4 giờ cho đến lúc sinh. Giới hạn 2,5 - 3 triệu đơn vị để đạt được nồng độ thuốc đầy đủ trong tuần hoàn nhau thai và dịch ối mà vẫn tránh được ngộ độc thần kinh. Về đường dùng kháng sinh nên ưu tiên chọn đường tĩnh mạch vì đường uống không làm giảm sự lây truyền GBS từ mẹ sang con [18]. Các bé có mẹ đã sử dụng kháng sinh dự phòng thì không cần dùng kháng sinh dự phòng thường quy sau sinh. Tuy nhiên kháng sinh được chỉ định khi bé có triệu chứng nhiễm khuẩn huyết.

1.6.3. Những khó khăn trong điều trị dự phòng liên cầu khuẩn nhóm B

Tuy âm đạo và trực tràng có thể được kiểm tra dễ dàng để xác định việc thai phụ có bị nhiễm GBS hay không và nếu có GBS cũng có thể được loại trừ hay giảm bớt bằng cách dùng thuốc kháng sinh. Nhưng điều trị nhiễm GBS ở phụ nữ mang thai vẫn còn nhiều tranh cãi bởi các lý do:

- Sự xâm nhập của GBS vào âm đạo và trực tràng mang tính chất nhất thời. Người có xét nghiệm âm tính với GBS ngày hôm nay có thể ngày mai sẽ bị nhiễm GBS. Ngược lại, vi khuẩn có thể tự hết mà không cần điều trị.

- Xét nghiệm dễ làm và ít tốn kém như nuôi cấy để xác định nhiễm GBS mất 24 giờ. Hơn nữa, việc làm này không đảm bảo bé sinh ra không bị nhiễm GBS do quá trình chuyển dạ để có thể đảo ngược kết quả xét nghiệm.

- Điều trị bằng kháng sinh ở mẹ có thể giảm nguy cơ nhiễm khuẩn cho sơ sinh (vì kháng sinh dễ dàng thấm qua bánh rau), nhưng điều đó cũng có ý nghĩa đưa trực tiếp thuốc vào cơ thể thai nhi.

- Sử dụng nhiều thuốc kháng sinh khiến vi khuẩn “nhờn thuốc” [33].

1.6.4. Hiệu quả của chiến lược dự phòng

- Trên thế giới

Sau một thời gian áp dụng các hướng dẫn về sử dụng kháng sinh dự phòng, các nhà nghiên cứu đã thực hiện nhiều nghiên cứu để đánh giá chương trình này và nhận thấy hiệu quả vô cùng to lớn vì vậy đã được áp dụng ở nhiều nước trên thế giới như:

- Tại Hoa Kỳ: Giảm tỉ lệ lây truyền từ mẹ sang con; Giảm 21% nhiễm GBS ở mẹ; Giảm 70% bệnh lý nhiễm khuẩn sơ sinh sớm [2].

- Tại Châu Âu: Nghiên cứu của C. Joubrel tại Pháp năm 2015 Ông nhận thấy: Các thai phụ được sàng lọc nuôi cấy âm đạo ở tuần thai 34 - 38 tuần và được tiêm kháng sinh dự phòng, tỷ lệ nhiễm khuẩn sơ sinh do GBS giảm từ 1,8/1.000 ca sinh sống những năm 1990 xuống còn 0,26/1.000 ca sinh sống vào những năm gần đây [36].

- Tại Úc: Nghiên cứu của Kathryn Braye “Sàng lọc GBS, điều trị dự phòng bằng kháng sinh và tỷ lệ nhiễm khuẩn khởi phát sớm ở trẻ sơ sinh tại một khu y tế địa phương của Úc giai đoạn (2006 – 2016), bệnh phẩm lấy từ âm đạo - trực tràng ở thời điểm tuổi thai ≥ 35 tuần. Tác giả cho thấy

tỷ lệ sơ sinh nhiễm GBS của thai phụ là 21,5%; Điều trị dự phòng được tiến hành 79% trong số các thai phụ, tỷ lệ sơ sinh bị nhiễm khuẩn khởi phát sớm giảm mạnh chỉ còn là 0,1/1000 năm 2016 [59].

- Tại Việt nam

Tuy chưa có hướng dẫn thống nhất quốc gia về điều trị dự phòng nhiễm GBS cho mẹ phòng lây nhiễm cho con khi sinh nhưng đã có một số báo cáo hiệu quả sử dụng kháng sinh cho mẹ phòng lây nhiễm GBS cho con:

+ Đỗ Khoa Nam (2006), nhận thấy kháng sinh augmentin 95,6% [19].

+ Nguyễn Thị Vĩnh Thành (2007), nghiên cứu tại Bệnh viện Từ Dũ trên 376 thai phụ: Tỷ lệ nhiễm GBS là 18,1%, hiệu quả kháng sinh dự phòng có 4 trường hợp sơ sinh bị nhiễm GBS nhưng không có trẻ nào bị nhiễm khuẩn hô hấp sơ sinh, điều này chứng tỏ vai trò phòng bệnh của augmentin rất tốt [9].

+ Trần Quang Hiệp năm 2011 trên 2.154 thai phụ ông nhận thấy: Điều trị dự phòng làm giảm nguy cơ nhiễm GBS sơ sinh bằng sử dụng zinnat đường uống kết hợp với fluomizin đặt âm đạo [10].

CHƯƠNG 2

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 1

Mô tả thực trạng, phân bố tít huyết thanh và một số yếu tố liên quan nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở phụ nữ có thai 35 - 37 tuần tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An năm (2018 – 2019).

2.1.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu:

+ Nghiên cứu mô tả: Các thai phụ có tuổi thai 35 - 37 tuần khám thai và quản lý thai nghén tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An năm 2018 - 2019.

+ Nghiên cứu labô: Các mẫu nuôi cấy bệnh phẩm, mẫu định type huyết thanh

Tiêu chuẩn lựa chọn: Tuổi thai từ 35 đến 37 tuần, không đặt thuốc âm đạo hoặc sử dụng kháng sinh trong vòng 48 giờ trước khi đến khám và tham gia sàng lọc, đồng ý tham gia và đồng ý thực hiện đúng quy trình nghiên cứu.

Các mẫu nuôi cấy vi khuẩn (+), không bị nhiễm xạ khuẩn, không bị tạp nhiễm, các khuẩn lạc điển hình đặc trưng là GBS trong môi trường chọn lọc (môi trường Strep B và Todd Hewitt).

Tiêu chuẩn loại trừ: Sản phụ có tuổi thai trước 35 tuần và sau 37 tuần. Sản phụ có sử dụng kháng sinh hoặc đặt thuốc âm đạo trong vòng 48 giờ cho đến khi xét nghiệm. Sản phụ không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Địa điểm nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả: Tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An;

Nghiên cứu labô: Nghiên cứu định tít huyết thanh và định danh loài vi khuẩn tại labo kỹ thuật cao Học viện Quân Y

- Thời gian nghiên cứu:

Nghiên cứu được tiến hành từ 3/2018 - 8/2019.

2.1.2. Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích

2.1.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích (Nghiên cứu thực nghiệm tại labô).

2.1.2.2. Nội dung nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả có phân tích để xác định thực trạng nhiễm GBS ở phụ nữ có thai 35 - 37 tuần tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An, gồm:

- + Tỷ lệ thai phụ bị nhiễm GBS chung
- + Tỷ lệ nhiễm GBS theo lứa tuổi
- + Tỷ lệ nhiễm GBS theo nghề nghiệp v.v.

- Sau khi có mẫu nuôi cấy dương tính, xác định lại bằng kỹ thuật PCR để xác định týp huyết thanh.

- Phân tích một số yếu tố liên quan đến nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở phụ nữ mang thai 35 - 37 tuần tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An như:

- + Kiến thức hiểu biết về nhiễm khuẩn đường sinh dục
- + Thực hành vệ sinh đường sinh dục
- + Nguồn nước sử dụng chính sinh hoạt....

2.1.2.3. Mẫu nghiên cứu

- **Cỡ mẫu nghiên cứu:**

+ **Cỡ mẫu nghiên cứu mô tả một tỷ lệ:**

Cỡ mẫu được tính theo công thức ước tính một tỷ lệ [76]:

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

Trong đó:

n: cỡ mẫu nghiên cứu;

$Z_{(1-\alpha/2)}$: Hệ số tin cậy, ứng với độ tin cậy 95% thì $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$;

p: Ước tính tỷ lệ thai phụ bị nhiễm GBS (theo Nguyễn Thị Vĩnh Thành tỷ lệ nhiễm là 18,1% ($p = 0,181$) [9].

ϵ : Mức sai lệch tương đối giữa tham số mẫu và tham số quần thể, chúng tôi chọn $\epsilon = 0,16$.

Từ công thức trên, thay các giá trị tương ứng ta có cỡ mẫu tính toán là 680 và để phòng các thai phụ bỏ không tham gia nghiên cứu chúng tôi cộng thêm 10%, cỡ mẫu tính toán là 748. Thực tế đã nghiên cứu ở 750 thai phụ.

+ Cỡ mẫu phỏng vấn một số yếu tố liên quan nhiễm GBS:

Tất cả 750 thai phụ trong nghiên cứu đều được phỏng vấn một số yếu tố về kiến thức và thực hành phòng chống nhiễm GBS.

+ Cỡ mẫu nghiên cứu thực nghiệm tại labo phân tích tıp huyết thanh: Chọn toàn bộ 69 mẫu (+) bằng phương pháp nuôi cấy vi khuẩn trong môi trường chọn lọc GBS (môi trường StepB).

- Chọn mẫu:

Chọn toàn bộ những thai phụ có đủ tiêu chuẩn đồng ý tham gia nghiên cứu cho đến khi đủ cỡ mẫu.

2.1.2.4. Các biến số, chỉ số nghiên cứu

- Các biến số trong nghiên cứu

Bảng 2.1. Biến số trong nghiên cứu

TT	Biến số	Định nghĩa	Loại biến số	PP thu thập
1	Tuổi thai phụ (dương lịch)	Hiệu số năm tham gia sàng lọc và năm sinh, chia thành các nhóm: < 20; Từ 20 - < 25; Từ 25 - < 30; Từ 30 - < 35 và ≥ 35	Định lượng	Xem chứng minh thư
2	Nơi ở của thai phụ	Là nơi sinh sống trong quá trình mang thai, chia làm 3 nhóm: 1. Thành phố Vinh; 2. Các huyện đồng bằng; 3. Các huyện miền núi	Danh mục	Hỏi bệnh nhân

3	Trình độ học vấn	Gồm 2 nhóm: 1. Trình độ học vấn cao (trung học phổ thông trở lên), 2. Trình độ học vấn thấp (trung học cơ sở và tiểu học) (trên chuẩn Quốc gia về phổ cập văn hóa)	Định tính	Hỏi bệnh nhân
4	Nghề nghiệp	Nghề nghiệp chính hiện tại của thai phụ, chia thành các nhóm: 1. Cán bộ viên chức; 2. Công nhân; 3. Nông dân; 4. Khác (người tự do)	Định danh	Hỏi bệnh nhân
5	Tuổi thai (tuần)	Tuổi hiện tại của thai nhi lúc sàng lọc: 35 - < 36 tuần; 36 - 37 tuần	Định lượng	Kinh cuối, siêu âm 3 tháng đầu
6	Số lần đã sinh	Là số lần đã sinh con của thai phụ: + Chưa sinh + Đã sinh 1 lần + Đã sinh 2 lần + Đã sinh ≥ 3 lần	Định lượng	Hỏi bệnh nhân
7	Nhiễm GBS	Nhiễm GBS qua nuôi cấy: + Nhiễm (dương tính) + Không nhiễm (âm tính)	Định tính, nhị phân	Xét nghiệm, nuôi cấy
8	Kết quả định danh GBS bằng PCR	Là thai phụ nhiễm GBS qua nuôi cấy được xét nghiệm lại PCR: + Nhiễm (dương tính) + Không nhiễm (âm tính)	Nhi phân	Xét nghiệm
9	Kiểu huyết thanh	Chia thành các nhóm: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX.	Định danh	Xét nghiệm

10	Tiền sử sản khoa	Số lần thai phụ đã nạo, hút, phá thai: + Có + Không	Nhi phân	Hỏi bệnh nhân
11	Nhiễm khuẩn tiết niệu lần có thai này	Trong lần mang thai này, thai phụ có nhiễm khuẩn tiết niệu hay không: + Có + Không	Định tính (nhi phân)	Hỏi bệnh nhân
12	Thói quen vệ sinh của thai phụ	Là các thói quen vệ sinh hàng ngày: + Có kiêng tắm hàng ngày không? + Có đưa nước và dung dịch vệ sinh phụ nữ vào âm đạo không? + Có thường xuyên vệ sinh âm hộ, âm đạo hàng ngày không?	Định tính	Hỏi bệnh nhân
13	Biểu hiện viêm đường sinh dục	Phát hiện khi khám và hỏi bệnh, gồm: 1. Khí hư nhiều; 2. Ngứa âm hộ; 3. Đau rát âm hộ? - Có viêm; - Không viêm	Định tính	Hỏi bệnh nhân và thăm khám
14	Nguồn nước sử dụng	Nguồn nước sử dụng: + Nước hợp vệ sinh: Nước máy + Nước không hợp vệ sinh: Nước giếng khơi, nước mưa ao, nước hồ, sông suối...	Định tính	Hỏi bệnh nhân
15	Tiền sử nhiễm GBS	Trong lần mang thai trước, thai phụ có nhiễm GBS hay không: + Có + Không	Định tính, nhi phân	Hỏi bệnh nhân (sổ khám thai)

16	Thực hành vệ sinh đường sinh dục	Là thực hành vệ sinh âm hộ, âm đạo theo cách thức nào; + Thực hành đúng là: Vệ sinh âm hộ âm đạo thường xuyên, sử dụng nguồn nước hợp vệ sinh, không cho nước và dung dịch vệ sinh vào âm hộ âm đạo... + Thực hành sai là vệ sinh không đúng cách cho nước và dung dịch vệ sinh vào âm hộ âm đạo, sử dụng nguồn nước không hợp vệ sinh....	Định tính, nhị phân	Hỏi bệnh nhân
----	----------------------------------	--	---------------------	---------------

- Chỉ số nghiên cứu:

+ Tỷ lệ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở thai phụ có thai 35 - 37 tuần là số thai phụ bị nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B qua sàng lọc chia cho tổng số thai phụ tham gia sàng lọc, cụ thể:

$$\text{Tỷ lệ nhiễm GBS chung ở thai phụ tại Nghệ An (\%)} = \frac{\text{Số thai phụ có xét nghiệm GBS (+)}}{\text{Số thai phụ được sàng lọc}} \times 100$$

$$\text{Tỷ lệ nhiễm GBS ở thai phụ theo nhóm tuổi (\%)} = \frac{\text{Số thai phụ GBS (+) trong nhóm tuổi}}{\text{Số thai phụ được sàng lọc trong nhóm tuổi}} \times 100$$

$$\text{Tỷ lệ nhiễm GBS của thai phụ theo địa dư hành chính (\%)} = \frac{\text{Số thai phụ GBS (+) theo địa dư hành chính}}{\text{Số thai phụ được sàng lọc ở khu vực địa bàn}} \times 100$$

$$\text{Tỷ lệ nhiễm GBS của thai phụ theo nghề nghiệp (\%)} = \frac{\text{Số thai phụ GBS (+) theo nghề nghiệp}}{\text{Số thai phụ tham gia sàng lọc của nghề nghiệp}} \times 100$$

+ Tỷ lệ thai phụ nhiễm GBS âm đạo bằng phương pháp PCR: Là số thai

phụ nhiễm GBS dương tính khi phân tích PCR trên tổng số thai phụ đã nhiễm GBS bằng phương pháp nuôi cấy, cụ thể:

$$\text{Tỷ lệ thai phụ nhiễm GBS bằng kỹ thuật PCR (\%)} = \frac{\text{Số thai phụ GBS (+) bằng kỹ thuật PCR}}{\text{Tổng số thai phụ GBS (+) bằng kỹ thuật nuôi cấy PCR}} \times 100$$

+ Tỷ lệ các type huyết thanh: Các type I, II, III...

$$\text{Tỷ lệ các type huyết thanh I, II, III ở các mẫu GBS (+) qua nuôi cấy ở thai phụ (\%)} = \frac{\text{Số mẫu thuộc 1 kiểu huyết thanh}}{\text{Tổng số mẫu GBS (+) ở thai phụ}} \times 100$$

2.1.3. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- **Kỹ thuật phỏng vấn:** Nhằm phân tích một số yếu tố về kiến thức, thái độ và thực hành liên quan đến tình trạng nhiễm GBS ở đối tượng nghiên cứu [34]:

- **Kỹ thuật thăm khám lâm sàng** [34]: Gồm các bước: Đo chiều cao tử cung, vòng bụng; Kiểm tra ngôi thai; Nghe tim thai; Đánh giá độ xuông của ngôi thai; Đánh giá cử động của thai; Đo cơn co tử cung; Đánh giá sự xóa mở cổ tử cung; Siêu âm đánh giá tình trạng hiện tại của thai.

- **Kỹ thuật lấy bệnh phẩm âm đạo** [26]

Quy trình lấy mẫu bệnh phẩm được tiến hành như sau:

+ Thai phụ nằm trên bàn phụ khoa khám trong tư thế phụ khoa, bộc lộ âm đạo, không cần dùng mỏ vịt.

+ Dùng một que tăm bông phết bệnh phẩm ở 1/3 dưới âm đạo qua lỗ âm đạo 2cm, xoay tăm bông 1 hoặc 2 vòng quanh trục.

+ Sau khi lấy bệnh phẩm xong đặt tăm bông vào ống nghiệm, dán nhãn trên ống chứa bệnh phẩm ghi rõ họ tên, năm sinh và ngày lấy mẫu. Nếu trùng có thể phải ghi chi tiết hơn.

+ Bệnh phẩm được chuyển về khoa Vi sinh Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An. + Kết quả xét nghiệm sẽ có trong vòng 72 giờ.

- Kỹ thuật nuôi cấy bệnh phẩm và định danh vi khuẩn bằng phương pháp vi sinh vật [15]

Mẫu dịch âm đạo của phụ nữ mang thai 35 - 37 tuần đến khám tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An được lấy bằng que tăm bông vô trùng chuyên dụng. Bệnh phẩm được xử lý và tiến hành nuôi cấy phân lập GBS trong vòng 2 giờ từ thời điểm lấy mẫu. Các bước phân lập vi khuẩn GBS được tóm tắt như sau:

- Bệnh phẩm được cấy trên môi trường Strep B và ủ 24 giờ ở nhiệt độ 37°C trong tủ ẩm chứa 5% CO₂.

- Sau 24 giờ, quan sát sự xuất hiện khuẩn lạc trên đĩa . Những mẫu không mọc vi khuẩn tiếp tục được ủ thêm 24 giờ. Nếu sau thời gian này không mọc vi khuẩn thì được kết luận là mẫu âm tính.

- Những mẫu có vi khuẩn mọc trên đĩa được cấy chuyển trên đĩa thạch máu cừu mới và ủ 24 giờ ở nhiệt độ 37°C trong tủ ẩm chứa 5% CO₂.

- Sau đó, các mẫu vi khuẩn được định danh bằng hình thái học sử dụng phương pháp nhuộm gram và CAMP test.

- Kỹ thuật định danh vi khuẩn GBS bằng sinh học phân tử [77]

Nguyên vật liệu, hóa chất, sinh phẩm và thiết bị nghiên cứu

+ Chủng vi khuẩn GBS: là các chủng được phân lập từ dịch âm đạo của phụ nữ mang thai 35 - 37 tuần đến khám tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An trong thời gian từ tháng 3 năm 2018 đến tháng 8 năm 2019.

+ Vật tư, trang thiết bị nghiên cứu: Falcon 15ml, 50ml; Ống eppendorf 1,5ml, 2ml; Ống lưu mẫu 2ml; Pipet nhựa; Hộp nhựa 96 vị trí; Tray thao tác với tube PCR; Giá nhựa để eppendorf; Tube chạy PCR 200 µl; Đầu tip các loại 10 µl, 200 µl, 1000 µl; Khăn giấy khô; Bút viết kính; Sổ sách lưu...

+ Môi sử dụng để định danh vi khuẩn GBS

Mồi khuếch đại gen 16S của vi khuẩn GBS:

Mồi xuôi 27F: 5'-AGA GTT TGA TCC TGG CTC AG-3'(IDT, Mỹ);

Mồi ngược 1492R (mồi ngược): 5'-GGT TAC CTT GTT ACG ACT T-3'(IDT, Mỹ); Cặp mồi này khuếch đại đoạn có kích thước khoảng 1400bp trên gen 16S thuộc hệ gen nhân của vi khuẩn GBS

Mồi khuếch đại gen dltS của vi khuẩn GBS

Mồi xuôi *dltS*-F: 5'-AGGAATACCAGGCGATGAACCGAT-3'(IDT, Mỹ)

Mồi ngược *dltS*-R: 5'-TGCTCTAATTCTCCCCTTATGGC-3'(IDT, Mỹ)

Cặp mồi này khuếch đại đoạn có kích thước 952bp trên gen *dltS* thuộc hệ gen nhân của vi khuẩn GBS (Theo Poyart C và CS, 2007).

+ Sinh phẩm, hóa chất: Cồn tuyệt đối dùng cho sinh học phân tử; Nước cất khử ion (Corning, Mỹ); Dung dịch NaCl 0,9% vô trùng; Dung dịch đệm TBE 10X và TBX 0.5X; Bộ sinh phẩm tách chiết ADN vi khuẩn QIAamp DNA Mini Kit (Cat.No51304, QIAGEN, Hilden, Germany); Gel agarose (Serva, Đức); Bộ kit tinh sạch DNA (Thermofisher, Mỹ); Master Mix chạy PCR loại 2X PCR SuperMix (Quantabio, Mỹ); Thang DNA chuẩn loại 50 bp (Thermofisher, USA) và 100bp (Norgen, Canada); Các hóa chất cần thiết khác: Ethidium Bromide, Loading dye v.v.

+ Trang thiết bị sử dụng trong nghiên cứu: Máy PCR (Thermofisher, Mỹ); Máy ly tâm lạnh (Eppendorf, Đức); Bộ điện di (EPS 301, Trung Quốc); Máy soi và chụp gel (UVP, Canada); Cân điện tử phân tích (Mỹ); Tủ an toàn sinh học (Nuair, Hàn Quốc); Buồng mix PCR (Biosan, Latvia); Bộ pipettman (Eppendorf, Đức); Máy lắc vortex PV1 (Latvia); Tủ lạnh âm sâu (Esco, Singapore); Lò vi sóng Sharp (Trung Quốc); Máy spin down D1008 (Trung Quốc); Nồi hấp sấy dụng cụ (Tomy, Nhật)...

Tách chiết DNA của vi khuẩn GBS

DNA của vi khuẩn được tách chiết bằng bộ sinh phẩm QIAamp DNA Mini Kit (Cat.No51304, QIAGEN, Hilden, Germany) theo hướng dẫn của nhà

sản xuất. DNA sau khi tách chiết được kiểm tra nồng độ bằng máy đo quang phổ NanoDrop™ 2000 ở bước sóng 260 nm (Thermo Fisher Scientific, USA).

- Những mẫu DNA có nồng độ cao hơn 100ng/μl được pha loãng bằng nước cất để giảm nồng độ xuống còn khoảng 10ng/μl.

- Những mẫu DNA có chất lượng không tốt (OD không nằm trong khoảng giới hạn 1.6-2.0, nồng độ quá thấp v.v.) được tách chiết và kiểm tra lại trước khi chạy PCR.

DNA sau khi tách chiết và kiểm tra nồng độ được bảo quản ở -20°C cho tới khi thực hiện các phản ứng PCR.

Thực hiện phản ứng PCR

50 μl hỗn dịch phản ứng PCR khuếch đại *dltS* đặc hiệu cho vi khuẩn GBS được thực hiện trên thiết bị luân nhiệt (máy PCR của hãng Thermofisher, Mỹ). Thành phần phản ứng gồm: 25 μl của dung dịch 2X PCR SuperMix (Quantabio, USA), 5 μl mỗi môi (nồng độ mỗi ban đầu là 10 pmol), 5 μl DNA dung dịch của vi khuẩn và nước cất vừa đủ 50 μl.

Chu trình nhiệt khuếch đại gen *dltS* như sau: 1 chu kỳ 95°C trong 5 phút, tiếp theo 35 chu kỳ, mỗi chu kỳ gồm 3 bước 95°C trong 60 giây, 55°C trong 60 giây và 72°C trong 60 giây), tiếp nữa là 1 chu kỳ 72°C trong 10 phút, cuối cùng 1 chu kỳ 25°C trong 10 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, sản phẩm PCR được bảo quản ở 4°C cho tới khi điện di phân tích kết quả.

Điện di kiểm tra kết quả các phản ứng PCR

Sản phẩm PCR được kiểm tra bằng cách điện di trên gel agarose 1,5% trong đệm TBE 0.5X với thời gian từ 45 đến 90 phút ở điện thế 90 - 100V.

Các bước tiến hành như sau:

Chuẩn bị Gel agarose 1,5%: Hòa tan 1,5g agarose trong 100ml TBE 0.5X. Đun sôi trong lò vi sóng để agarose hòa tan hoàn toàn. Sau đó, để gel

nguội xuống khoảng 60°C đến 70°C rồi đổ vào khay điện di có cài sẵn các rãnh lược thích hợp. Sau 30 - 60 phút, khi gel đã đông cứng, đặt bản gel vào bể điện di, đổ thêm đệm TBE 0.5X ngập cách mặt gel từ 1-2 mm, gỡ lược ra.

Tra mẫu: mỗi giếng trên gel tra 5 - 10µl sản phẩm PCR (đã pha với dung dịch nhuộm Loading dye).

Chạy điện di: tiến hành điện di với dòng điện một chiều có hiệu điện thế là 100V, cường độ dòng điện 100mA trong thời gian khoảng 45 - 90 phút.

Nhuộm ADN bằng EtBr: bản gel được lấy ra khỏi khay và ngâm trong dung dịch EtBr 10 µg/ml trong khoảng 10 - 15 phút. Sau đó gel được rửa sạch bản gel bằng nước cất trước khi cho vào máy chụp kiểm tra kết quả.

Đánh giá kết quả dựa trên thang ADN chuẩn 50bp hoặc 100bp.

Giải trình tự gen và so sánh trình tự thu được với ngân hàng gen

Một số mẫu đại diện được giải trình tự gen 16S và/hoặc *dltS* để một lần nữa khẳng định là vi khuẩn GBS và đăng ký trình tự thu được trên ngân hàng gen. Công việc này được tóm tắt như sau:

+ Các cặp mồi để giải trình tự

Đối với gen *dltS*, sử dụng cặp mồi *dltS* để giải trình tự;

Đối với gen 16S, sử dụng cặp mồi 27F và 1492R để giải trình tự.

+ Thực hiện phản ứng PCR (50µl) để nhân gen *dltS* và 16S.

+ Điện di kiểm tra kết quả chạy PCR

+ Tinh sạch sản phẩm PCR bằng bộ sinh phẩm DNA (Thermofisher, Mỹ).

+ Gửi mẫu đi giải trình tự ở công ty First BASE Laboratories Sdn Bhdservice (Kembangan 43300, Selangor, Malaysia).

+ Kiểm tra trình tự, sửa lỗi bằng các công cụ (BioEdit, Mega 7).

+ Đăng ký trình tự trên ngân hàng gen (Genbank, NCBI).

- Kỹ thuật xác định kiểu huyết thanh của vi khuẩn GBS

Kiểu huyết thanh của vi khuẩn GBS được xác định bằng phương pháp multiplex PCR theo phương pháp được mô tả bởi Poyart C và CS (2007).

Môi sử dụng xác định kiểu huyết thanh của GBS

Tên, trình tự môi, gen đích sử dụng để xác định các type huyết thanh của vi khuẩn GBS như Bảng 2.2. Các cặp môi do hãng IDT (Mỹ) sản xuất và cung cấp.

Bảng 2.2. Môi xác định các tuýp huyết thanh của GBS

Tên môi	Trình tự (5' đến 3')	Gen đích	Kích thước sản phẩm(bp)
Ia-F	GGTCAGACTGGATTAATGGTATGC	<i>cps1aH</i>	521 và 1.826
Ia-R	GTAGAAATAGCCTATATACGTTGAATGC		
Ib-F	TAAACGAGAATGGAATATCACAAACC	<i>cps1bJ</i>	770
Ib-R	GAATTAACCTCAATCCCTAAACAATATCG	<i>cps1bK</i>	
II-F	GCTTCAGTAAGTATTGTAAGACGATAG	<i>cps2K</i>	397
II-R	TTCTCTAGGAAATCAAATAATTCTATAGGG		
III-F	TCCGTACTACAACAGACTCATCC	<i>cps1a/2/3I</i>	1.826
III-R	AGTAACCGTCCATACATTCTATAAGC	<i>cps1a/2/3J</i>	
IV-F	GGTGGTAATCCTAAGAGTGAAGTGT	<i>cps4N</i>	578
IV-R	CCTCCCAATTTTCGTCCATAATGGT		
V-F	GAGGCCAATCAGTTGCACGTAA	<i>cps5O</i>	701
V-R	AACCTTCTCCTTCACACTAATCCT		
VI-F	GGACTTGAGATGGCAGAAGGTGAA	<i>cps6I</i>	487
VI-R	CTGTCGGACTATCCTGATGAATCTC		
VII-F	CCTGGAGAGAACAATGTCCAGAT	<i>cps7M</i>	371
VII-R	GCTGGTCGTGATTTCTACACA		
VIII-F	AGGTCAACCACTATATAGCGA	<i>cps8J</i>	282
VIII-R	TCTTCAAATTCCGCTGACTT		

Các phản ứng PCR Xác định kiểu huyết thanh của GBS bằng kỹ thuật multiplex PCR:

Những chủng có kết quả định danh bằng hình thái và PCR với gen *dltS* là GBS được đưa vào xác định kiểu huyết thanh bằng các phản ứng multiplex PCR. 3 phản ứng multiplex PCR như sau:

Phản ứng 1: sử dụng môi xác định các kiểu huyết thanh Ia, Ib, II và III;

Phản ứng 2: sử dụng các môi xác định các kiểu huyết thanh IV và V;

Phản ứng 3: sử dụng môi xác định các kiểu huyết thanh VI, VII và VIII;

Thành phần phản ứng PCR: 20 μ l hỗn dịch của mỗi phản ứng multiplex PCR gồm các thành phần 10 μ l dung dịch 2X SuperMix (Quantabio, USA), 2 μ l dung dịch DNA, 0,5 μ l mỗi môi (nồng độ môi ban đầu là 10 pmol) và nước cất vừa đủ.

Chu trình nhiệt cho các phản ứng multiplex PCR như sau:

Phản ứng 1: 1 chu kỳ 95°C trong 5 phút, tiếp theo 35 chu kỳ, mỗi chu kỳ gồm 3 bước 94°C trong 60 giây, 58°C trong 60 giây và 72°C trong 60 giây), tiếp nữa là 1 chu kỳ 72°C trong 10 phút, cuối cùng 1 chu kỳ 2°C trong 10 phút.

Phản ứng 2: 1 chu kỳ 95°C trong 5 phút, tiếp theo 35 chu kỳ, mỗi chu kỳ gồm 3 bước 94°C trong 60 giây, 59°C trong 60 giây và 72°C trong 60 giây), tiếp nữa là 1 chu kỳ 72°C trong 10 phút, cuối cùng 1 chu kỳ 25°C trong 10 phút.

Phản ứng 3: 1 chu kỳ 95°C trong 5 phút, tiếp theo 35 chu kỳ, mỗi chu kỳ gồm 3 bước 94°C trong 60 giây, 56°C trong 60 giây và 72°C trong 60 giây), tiếp nữa là 1 chu kỳ 72°C trong 10 phút, cuối cùng 1 chu kỳ 25°C trong 10 phút.

Sau khi kết thúc phản ứng, sản phẩm PCR được bảo quản ở 4°C cho tới khi điện di phân tích kết quả.

Điện di kiểm tra kết quả các phản ứng PCR

Được thực hiện tương tự như trong phản ứng PCR định danh vi khuẩn.

2.1.4. Cách thức thực hiện

+ Tất cả các thai phụ có tuổi thai 35 đến 37 tuần trong mẫu nghiên cứu sẽ được khám thai theo quy trình khám thai bình thường.

+ Nghiên cứu viên sẽ tư vấn cho thai phụ về sàng lọc GBS, các nguy cơ có thể xảy ra đối với mẹ và con khi mẹ bị nhiễm GBS. Cách lấy bệnh phẩm được tiến hành theo đúng kỹ thuật lấy bệnh phẩm âm đạo.

+ Sau khi lấy bệnh phẩm thai phụ được khám phụ khoa để xác định tình trạng viêm nhiễm.

+ Chuyển mẫu bệnh phẩm đến khoa Vi sinh Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An trong vòng 48h, thường là chuyển ngay khi lấy xong.

+ Bệnh phẩm được phân lập và nuôi cấy để định danh GBS

+ Sau khi có kết quả nuôi cấy, mẫu dương tính sẽ được định danh bằng máy vitek 2.

+ Một đĩa khác khi nuôi cấy (+) được cất vào tủ -20°C , chờ khi gom đủ số lượng nhất định thì chuyển đến khoa Vi sinh Học viện Quân Y để định danh bằng kỹ thuật PCR và xác định type huyết thanh.

+ Tại Học Viện Quân Y, các mẫu nuôi cấy dương tính được định danh lại bằng kỹ thuật PCR và phân tích tuýp huyết thanh.

2.1.5. Xử lý số liệu

- Số liệu thu thập được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0;

- Để so sánh sự khác biệt có hay không có ý nghĩa thống kê khi sử dụng giá trị $p < 0,05$ hoặc $> 0,05$.

- OR: Phản ánh mức độ tương quan giữa yếu tố nguy cơ và bệnh.

- CI (Confidence Interval): Khoảng tin cậy.

2.1.6. Sai số và không chế sai số

- Nghiên cứu viên và các cộng tác viên làm tiến hành nghiên cứu theo một quy trình đã thống nhất.
- Đội ngũ cộng tác viên được tập huấn kỹ trước khi bắt đầu nghiên cứu.
- Xây dựng mẫu bệnh án thống nhất để thu thập thông tin.
- Các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng, xét nghiệm, điều trị đều được thống nhất rõ ràng.
- Làm sạch số liệu trước khi xử lý.
- Nhập số liệu và xử lý số liệu được tiến hành 2 lần để đối chiếu.

2.1.7. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu của Viện Sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương.
- Nghiên cứu được tiến hành sau khi giải thích rõ mục đích nghiên cứu và được sự đồng ý tự nguyện của thai phụ, các thông tin nghiên cứu của thai phụ và những đối tượng liên quan được giữ bí mật.
- Thai phụ tham gia nghiên cứu được thông báo đầy đủ về mục đích và yêu cầu của nghiên cứu, nội dung phỏng vấn, cách khám phụ khoa và lấy bệnh phẩm để xét nghiệm tìm GBS. Thai phụ có quyền từ chối tham gia nghiên cứu mà không cần nêu lý do.
- Khi khám và xét nghiệm thai phụ có nhiễm GBS sẽ được hướng dẫn điều trị và theo dõi quá trình điều trị. Thai phụ không đồng ý tiếp tục tham gia nghiên cứu vẫn được theo dõi thai, hướng dẫn điều trị dự phòng tránh nhiễm GBS cho con khi chuyển dạ, vỡ ối.

2.2. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 2

Đánh giá nhạy cảm của liên cầu khuẩn nhóm B với một số kháng sinh, hiệu quả điều trị bằng kháng sinh cho mẹ dự phòng nhiễm liên cầu B sang con trong thời gian chuyển dạ.

2.2.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu

- *Đối tượng nghiên cứu:*

+ *Nghiên cứu labô:* Là các mẫu nuôi cấy GBS dương tính được làm kháng sinh đồ, các mẫu dịch mũi họng để nuôi cấy tìm GBS.

+ *Nghiên cứu can thiệp:* Là các thai phụ đã được sàng lọc có nhiễm GBS và các sơ sinh được sinh ra từ các thai phụ trên.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các mẫu nuôi cấy vi khuẩn (+), không bị nhiễm xạ khuẩn, không bị tạp nhiễm, các khuẩn lạc điển hình đặc trưng là GBS trong môi trường chọn lọc (strep và Todd Hewitt). Thai phụ đồng ý theo dõi thai kỳ và sinh tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An; Thai phụ bị nhiễm GBS đến khi chuyển dạ thai vẫn còn sống; Trẻ sinh ra sống; Trẻ sinh ra không phải do mổ chủ động khi chưa vỡ ối; Trẻ được theo dõi tại bệnh viện trong vòng 48h sau đẻ; Thai phụ đồng ý tham gia nghiên cứu cho cả mẹ và con.

Tiêu chuẩn loại trừ: Thai phụ đã được sàng lọc dương tính ở tuần thai 35 - 37 nhưng khi chưa chuyển dạ thì phải dùng kháng sinh vì một lý do nào đó; Thai phụ mang thai bị lưu sau khi sàng lọc và trước khi chuyển dạ; Trẻ sinh ra do mổ chủ động khi chưa vỡ ối; Trẻ sinh ra phải chuyển tuyến ngay vì một lý do nào đó; Thai phụ và gia đình không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- *Địa điểm nghiên cứu:*

+ Nghiên cứu can thiệp không đối chứng đánh giá hiệu quả điều trị nhiễm GBS bằng kháng sinh cho mẹ phòng lây nhiễm cho con được thực hiện tại khoa sản Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An.

+ Nghiên cứu labô: Nuôi cấy vi khuẩn, làm kháng sinh đồ tại khoa Vi sinh Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An.

- *Thời gian nghiên cứu:*

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 3/2018 - tháng 8/2019

2.2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu:

- Nghiên cứu thử nghiệm điều trị, đánh giá trước sau, không đối chứng.
- Nghiên cứu thực nghiệm tại labô

2.2.2.2. Mẫu nghiên cứu

- Cỡ mẫu nghiên cứu:

+ Cỡ mẫu làm kháng sinh đồ: Đánh giá kết quả kháng sinh đồ, chọn toàn bộ 69 mẫu nuôi cấy vi khuẩn GBS (+) ở mục tiêu 1.

+ Cỡ mẫu nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị dự phòng bằng kháng sinh cho mẹ phòng lây nhiễm cho con: Chọn toàn bộ thai phụ đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu, đồng ý tham gia nghiên cứu và sinh đẻ em bé thực tế có 54/69 thai phụ đủ điều kiện vào nhóm nghiên cứu như: Đã xác định có nhiễm GBS (+) bằng kỹ thuật nuôi cấy; Sinh em bé tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An; Đồng ý tham gia nghiên cứu.

+ Đánh giá hiệu quả điều trị kháng sinh cho mẹ để dự phòng cho con: Chọn toàn bộ sơ sinh đủ tiêu chuẩn sinh ra từ các thai phụ trên. Có 55 bé sinh ra từ 54 thai phụ đủ điều kiện vào mẫu nghiên cứu.

+ Điều kiện chọn vào mẫu nghiên cứu đánh giá hiệu quả can thiệp điều trị: Đã có kết quả xét nghiệm (+) với GBS ở tuần thai 35 -37; Đồng ý tham gia nghiên cứu; Sinh em bé tại Bệnh viện sản Nhi Nghệ An..

- **Chọn mẫu:** Chọn mẫu toàn bộ các đối tượng đủ tiêu chuẩn.

2.2.2.3. Nội dung nghiên cứu

- Các nội dung phân tích kết quả kháng sinh đồ như: Tỷ lệ nhạy, kháng với từng loại kháng sinh của GBS.

- Các kết quả điều trị cho mẹ để dự phòng nhiễm GBS cho con trong thời gian chuyển dạ bằng kháng sinh như: Tỷ lệ trẻ nhiễm GBS sau sinh

trong vòng 48 giờ, tỷ lệ trẻ viêm đường hô hấp cấp sau sinh trong vòng 48 giờ. Các tác dụng không mong muốn của kháng sinh với mẹ và bé sau sinh 48 giờ.

2.2.2.4. Các biến số, chỉ số nghiên cứu

Bảng 2.3. Biến số cho mục tiêu 2

TT	Biến số	Định nghĩa	Phân loại biến	PP thu thập
1	Mức độ nhạy, kháng với kháng sinh	+ Nhạy + Kháng	Nhị phân	Xét nghiệm
2	Tình trạng ối	Biểu hiện ra nước ối âm đạo: + Rỉ ối + Ới vỡ non; Ới vỡ sớm + Bình thường.	Định tính	Khám lâm sàng
3	Thời gian chuyển dạ đẻ (giờ)	Tính từ khi có dấu hiệu chuyển dạ, vỡ ối đến khi thai phụ đẻ: + < 12h + 12 - 24h + >24h	Định lượng	Khám lâm sàng
4	Trọng lượng thai khi đẻ (gram)	Cân nặng của thai khi sinh ra: + < 2000 + 2000 - <2500 + 2500 - 3000 + > 3000	Định lượng	Cân bé khi sinh
5	Tình trạng nhiễm GBS sơ sinh	Nhiễm GBS sau sinh của trẻ: + Nhiễm + Không nhiễm	Định tính	Xét nghiệm
6	Tình trạng nhiễm khuẩn sơ sinh	Là tình trạng nhiễm khuẩn sau sinh của trẻ: + Viêm da	Phân loại	Khám lâm sàng

		+ Nhiễm khuẩn rôn + Viêm phổi + Các nhiễm khuẩn khác + Bình thường		
7	Tình trạng nhiễm GBS mẹ sau sinh	Là nhiễm GBS sau sinh của mẹ: + Nhiễm + Không nhiễm	Nhị phân	Xét nghiệm
8	Tình trạng nhiễm khuẩn thai phụ	Tình trạng nhiễm khuẩn thai phụ sau sinh: + Viêm âm hộ, âm đạo + Viêm niêm mạc tử cung + Khác + Bình thường	Phân loại	-Hỏi bệnh -Khám lâm sàng
9	Tác dụng phụ của kháng sinh	Là phản ứng xảy ra sau khi tiêm + Rối loạn tiêu hóa + Đau, có phản ứng tại chỗ + Khác	Phân loại	- Hỏi bệnh - Khám lâm sàng
10	Số lần tiêm kháng sinh	Tổng số lần tiêm kháng sinh dự phòng: 1 mũi; 2 mũi; 3 mũi	Định lượng	Bệnh án

- Các chỉ số trong nghiên cứu của mục tiêu 2

+ Tỷ lệ sơ sinh nhiễm GBS: Là tổng số sơ sinh xét nghiệm nhiễm GBS khi sinh ra trên tổng số sơ sinh do các thai phụ nhiễm GBS sinh ra, cụ thể:

$$\text{Tỷ lệ trẻ sơ sinh nhiễm GBS (\%)} = \frac{\text{Số trẻ bị nhiễm GBS}}{\text{Tổng số trẻ sinh ra do mẹ nhiễm GBS}} \times 100$$

+ Tỷ lệ thai phụ nhiễm GBS sau sinh: Là tổng số thai phụ xét nghiệm GBS sau sinh trên tổng số thai phụ nhiễm GBS trước sinh, cụ thể:

$$\text{Tỷ lệ thai phụ nhiễm GBS sau sinh (\%)} = \frac{\text{Số thai phụ nhiễm GBS sau sinh}}{\text{Tổng số thai phụ nhiễm GBS trước sinh}} \times 100$$

Ngoài ra còn có các chỉ số đánh giá:

- + Tỷ lệ bị nhiễm trùng hô hấp của các bé sau đẻ
- + Tỷ lệ các thai phụ nhiễm GBS sau khi sinh
- + Tỷ lệ tác dụng không mong muốn của kháng sinh v.v.

Trong nghiên cứu sử dụng chỉ số hiệu quả để phân tích hiệu quả can thiệp sử dụng kháng sinh cho mẹ để phòng bệnh cho con như sau:

$$\text{Kết quả điều trị nhiễm GBS cho mẹ (\%)} = \frac{|n_1 - n_2|}{n_1} \times 100$$

Trong đó: n_1 : Số thai phụ nhiễm GBS trước can thiệp; n_2 : Số sản phụ nhiễm GBS sau can thiệp

2.2.3. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Kỹ thuật nuôi cấy vi khuẩn [15]

Nghiên cứu này được tiến hành trên cơ sở các thai phụ đã được sàng lọc GBS ở tuần thai 35 - 37 tuần.

Mẫu bệnh phẩm sau khi nuôi cấy dương tính ở mục tiêu 1 sẽ được định danh và làm kháng sinh đồ tự động bằng máy Vitek 2.

Những mẫu bệnh phẩm lấy từ dịch mũi họng của sơ sinh và âm đạo phụ nữ sau sinh sẽ được nuôi cấy theo đúng kỹ thuật nuôi cấy ở mục tiêu 1.

- Kỹ thuật tiêm kháng sinh

Thời điểm tiêm kháng sinh: Khi bắt đầu chuyển dạ hoặc vỡ ối: Đặt bệnh nhân ở tư thế thích hợp; Bộc lộ vùng tiêm, xác định vị trí tiêm và sát khuẩn vị trí tiêm; Điều dưỡng viên sát khuẩn tay bằng cồn.

Thực hiện 3 kiểm tra, 5 đối chiếu, theo nguyên tắc hai nhanh, một chậm.

Vừa bơm thuốc vừa theo dõi sắc mặt bệnh nhân. Thực hiện ba nhanh, một chậm. Giúp bệnh nhân nằm lại tư thế thoải mái.

- Kỹ thuật lấy bệnh phẩm dịch mũi họng [15]

Đẻ bé ngửa đầu ra sau, chéch khoảng 45°.

Một tay giữ cầm cố định tư thế, một tay vừa đẩy vừa xoay tăm bông cán mảnh qua lỗ mũi trẻ sơ sinh (sát về phía cánh mũi), hướng tăm bông hơi chéch xuống dưới. Đưa tăm bông ngập vào trong khoảng bằng 1/2 độ dài đo từ dải tai đến cánh mũi cùng bên, xoay nhẹ rồi từ từ rút tăm bông ra, phải đảm bảo không để bị tụt đầu bông vào khí quản. Nếu tăm bông chưa đạt được độ sâu như vậy mà cảm thấy có lực cản thì phải từ từ rút tăm bông ra và lấy lại bệnh phẩm ở mũi bên kia, tuyệt đối không cố gắng đẩy vào sâu hơn.

Cho tăm bông vào tube vô trùng và chuyển ngay đến phòng xét nghiệm.

- Kỹ thuật làm kháng sinh đồ [15]

Chuẩn bị môi trường: Môi trường sử dụng làm thử nghiệm kháng sinh đồ cho các vi khuẩn hiếu khí dễ nuôi cấy là môi trường thạch đĩa Muller - Hinton có độ dày $4 \pm 0,5$ mm.

Chuẩn bị huyền dịch vi khuẩn: Chúng vi khuẩn cần thử nghiệm phải thuần và đang ở giai đoạn phát triển mạnh (nuôi cấy sau 24 giờ) và nên lấy từ môi trường không có chất chọn lọc như cấy trên thạch thường, thạch máu v.v.

Chuẩn bị huyền dịch trực tiếp từ khuẩn lạc: Dùng que cấy lấy vi khuẩn từ 3 - 5 khuẩn lạc có hình thái giống nhau nghiền đều vào ống nước muối sinh lý, lắc đều trên máy lắc để có huyền dịch đồng nhất. So sánh độ đục của huyền dịch vi khuẩn với độ đục của ống McFarland 0,5. Điều chỉnh thêm vi khuẩn hoặc thêm nước muối vào ống canh khuẩn sao cho ống canh khuẩn có độ đục tương đương với độ đục của ống McFarland 0,5. Có thể dùng tấm bì trắng có đường kẻ ngang màu đen làm nền để so sánh độ đục. Huyền dịch vi khuẩn sau khi pha, phải được sử dụng ngay trong vòng 15 phút.

Chuẩn bị huyền dịch từ canh khuẩn nuôi cấy: Có thể sử dụng canh khuẩn nuôi cấy để chuẩn bị huyền dịch vi khuẩn. Trong một số trường hợp như khuẩn lạc khó hoà tan để có huyền dịch đồng nhất hay khi không có ngay khuẩn lạc (khóm) mới cấy 24 giờ thì phương pháp này được lựa chọn thực

hiện. Nhặt ít nhất 3 - 5 khuẩn lạc chuyển vào 4 - 5 ml canh thang nuôi cấy, ủ ở 35°C cho đến khi có được huyền dịch có độ đục tương ứng với độ đục của McFarland 0,5 (thường sau 2 - 6 giờ nuôi cấy). Có thể dùng nước muối sinh lý để hiệu chỉnh độ đục của canh khuẩn nuôi cấy để có được huyền dịch cần thiết.

Dàn đều vi khuẩn trên mặt thạch: Dùng tấm bông vô khuẩn nhúng vào ống huyền dịch vi khuẩn đã pha ở trên, ép nhẹ, xoay tròn tấm bông trên thành bên của ống huyền dịch vi khuẩn để loại bớt phần huyền dịch vi khuẩn đã thấm vào đầu tấm bông. Sau đó ria đều que tấm bông trên toàn bộ mặt đĩa thạch Mueller - Hinton, xoay đĩa thạch theo góc 60° rồi ria đều que tấm bông. Cứ tiếp tục xoay đĩa một góc 60° và ria que tấm bông để sao cho vi khuẩn được dàn đều lên trên toàn bộ bề mặt đĩa thạch. Cuối cùng, ria tấm bông vòng quanh bờ mép của mặt thạch. Đóng nắp đĩa thạch và để đĩa thạch sau ria cấy vài phút ở nhiệt độ phòng cho mặt thạch se lại.

Đặt khoanh giấy kháng sinh: Có thể dùng panh kẹp hoặc đầu kim vô trùng để đặt các khoanh giấy kháng sinh lên mặt thạch. Các khoanh giấy sau khi đặt cần được ấn xuống vừa phải để đảm bảo chúng được tiếp xúc hoàn toàn với mặt thạch. Tối đa chỉ nên đặt 6 khoanh giấy trên đĩa thạch đường kính 9 - 10 cm, 12 khoanh cho đĩa đường kính 15 cm. Thông thường, nên đặt 6 khoanh cách đều nhau và cách gờ của đĩa thạch 15 mm. Trong vòng 15 phút sau khi đặt khoanh giấy kháng sinh, các đĩa thạch phải được lật úp để trong tủ ấm 35 ± 2°C trong vòng 16 - 18 giờ trong điều kiện khí trường bình thường.

Đọc và nhận định kết quả: Sau khi nuôi cấy qua đêm (16 - 18 giờ), kiểm tra đĩa thạch và chỉ đọc kết quả khi vi khuẩn thử nghiệm mọc đồng đều trên mặt thạch, các khuẩn lạc mọc dày sát cạnh nhau nhưng không chồng lên nhau thành thảm dày hoặc không quá thưa có các khe giữa các khuẩn lạc. Vùng ức chế tạo ra có hình tròn đều. Dùng thước kẻ có chia vạch đến mm

hoặc thước kẹp đặt lên mặt đáy của đĩa thạch, không mở nắp đĩa thạch, đo đường kính vùng ức chế hoàn toàn tính theo mm. Khi đó, nên đặt đĩa cách nền đen khoảng vài cm và dưới ánh sáng rọi.

Bờ của vùng ức chế là vùng ranh giới nơi nhìn bằng mắt thường không thấy vi khuẩn mọc. Bỏ qua những khuẩn lạc mọc rất bé mà phải cần kính lúp mới phát hiện được ở bờ vùng ức chế. Những khuẩn lạc rất nhỏ mọc ở sát rìa vùng ức chế hoặc làn sóng lan của các chủng *Proteus* có xu hướng mọc lan có thể không cần quan tâm. Đo vùng ức chế rõ ràng. Những khuẩn lạc mọc ở bên trong vùng ức chế không được bỏ qua. Các khuẩn lạc này có thể do bị tạp nhiễm từ ngoài vào hoặc do vi khuẩn thử nghiệm không thuần nhất, hoặc cũng có thể là quần thể của những biến chủng đề kháng kháng sinh. Khi có các khuẩn lạc mọc ở trong vùng ức chế như vậy mà xác định không phải tạp nhiễm, cần làm lại thử nghiệm với biến chủng đề kháng để có kết quả kháng sinh đồ theo biến chủng đề kháng. Những chủng vi khuẩn phải làm thử nghiệm kháng sinh đồ trên thạch máu, nên bỏ nắp đĩa thạch để đo trực tiếp đường kính vùng ức chế ngay trên mặt thạch. Đường kính vùng ức chế tính ra mm được so sánh với các giá trị điểm gãy trong tài liệu viện tiêu chuẩn xét nghiệm lâm sàng hoặc Các ủy ban châu Âu về kháng sinh nhạy cảm thử nghiệm để nhận định là nhạy cảm (S), đề kháng trung gian (I) hay đề kháng (R).

2.2.4. Cách thức thực hiện

Thai phụ nhiễm GBS sẽ được theo dõi, quản lý thai nghén định kỳ tại phòng khám của Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An cho đến khi chuyển dạ hoặc vỡ ối (hoặc quá ngày sinh dự đoán). Khi đó, thai phụ sẽ được lập hồ sơ nhập viện, làm các thủ tục cần thiết và theo dõi chuyển dạ.

- Tiêm kháng sinh dự phòng cho thai phụ theo hướng dẫn của CDC Hoa Kỳ [28], tùy theo thời gian chuyển dạ để tiêm các mũi tiếp theo đúng phác đồ:

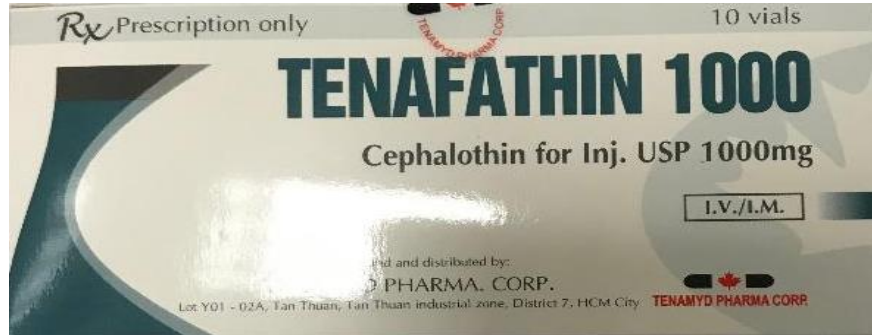
- + Thai phụ được tiêm dự phòng 1 mũi kháng sinh đường tĩnh mạch.
- + Nếu sau 6 giờ chưa sinh thai phụ được tiêm tiếp kháng sinh lần 2 với liều tương tự.
- + Cứ như vậy sau 6 giờ chưa sinh thai phụ sẽ được tiêm 1 mũi kháng sinh đường tĩnh mạch cho đến khi sinh hoặc chuyển phương pháp mổ đẻ.
- + Quá trình theo dõi chuyển dạ đúng quy trình.
- Thai phụ sau đẻ được lấy bệnh phẩm âm đạo nuôi cấy tìm GBS lần 2.
- Trong quá trình chuyển dạ và sau sinh (thời gian nằm tại Bệnh viện) sản phụ được theo dõi các phản ứng phụ của kháng sinh.
- Bé sinh ra sau mổ, sau đẻ đường âm đạo được lấy ngay dịch mũi họng nuôi cấy để xác định có bị nhiễm GBS hay không, nếu xét nghiệm cho kết quả dương tính với GBS thì mẫu xét nghiệm đó sẽ được làm kháng sinh đồ.
- + Các bé được theo dõi dấu hiệu nhiễm khuẩn trong vòng 48h. Những bé có các dấu hiệu bất thường (sốt, bú kém, quấy khóc nhiều v.v.) sẽ chuyển đến theo dõi và điều trị tại khoa sơ sinh.
- + Nếu bé tuy không có triệu chứng nhưng có kết quả dương tính với GBS cũng sẽ được chuyển khoa sơ sinh để tiếp tục theo dõi và điều trị.
- + Nếu bé không có dấu hiệu lâm sàng bất thường và kết quả xét nghiệm âm tính sẽ cho bé xuất viện.

- Thuốc kháng sinh sử dụng trong nghiên cứu

Các mẫu GBS (+) sẽ được làm kháng sinh đồ và việc sử dụng kháng sinh điều trị dự phòng trong nghiên cứu sẽ được lựa chọn theo kháng sinh đồ. Các kháng sinh sử dụng trong nghiên cứu gồm: Nhóm penicilline; Nhóm cephalosporin; Nhóm carbapenem; Vancomycin

Trong các kháng sinh sử dụng trong nghiên cứu này, ưu tiên kháng sinh có hiệu quả tốt nhất với GBS; Tác dụng phụ ít nhất; Lưu hành rộng rãi trên thị trường; Giá thành phù hợp. Theo khuyến cáo của Bộ Y tế chúng tôi ưu tiên lựa

chọn cephalothin (thuộc nhóm cephalosporin thế hệ 1) và đã được Bộ Y tế cho phép sử dụng, với các đặc điểm mô tả trình bày và dược động học như sau:



Hình 2.1. Thuốc sử dụng trong nghiên cứu

Cephalothin sodium tương ứng với 1.000mg cephalothin

Sản xuất và phân phối: Công ty cổ phần dược phẩm Tenamyd

Hạn sử dụng: Đến ngày 17/05/2021

Đường dùng: Đường tiêm tĩnh mạch

Liều dùng: Mỗi lần tiêm một lọ 1.000mg, 6 giờ tiêm một lần

Dược động học: Cephalothin là kháng sinh bán tổng hợp phổ rộng thuộc nhóm cephalosporin thế hệ 1, có hoạt tính ức chế tổng hợp vỏ tế bào vi khuẩn. Cephalothin dùng theo đường tiêm, có hoạt tính trên các cầu khuẩn gram dương. Thuốc có tác dụng tốt trên các trực khuẩn gram dương.

Chỉ định điều trị: Cephalothin được coi là thuốc lựa chọn thứ hai để điều trị các nhiễm khuẩn có biến chứng, thường được dùng để điều trị thay thế penicilin, trong các nhiễm khuẩn do cầu khuẩn gram dương.

Chống chỉ định: Người bệnh có tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin và các kháng sinh beta - lactam.

Liều dùng và cách dùng: Thuốc tiêm cephalothin là dạng muối natri, có thể tiêm bắp sâu, tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 - 5 phút hoặc truyền tĩnh mạch.

+ Người lớn: Liều từ 0,5 - 1g, dùng 4 - 6h/lần tùy theo mức độ nhiễm khuẩn. Nếu nhiễm khuẩn nặng có thể tiêm tĩnh mạch 2g, 4 lần/ngày. Nếu bệnh đe dọa gây tử vong, có thể tăng liều 12g/ngày (mỗi lần tiêm 2g, 4h/lần).

+ Phụ nữ mang thai và cho con bú: Thời kỳ mang thai: Cephalothin được dùng ở mọi giai đoạn mang thai và thường được xem là sử dụng an toàn trong khi mang thai. Chưa có nghiên cứu đầy đủ nào về mối liên quan giữa sử dụng cephalothin với các khuyết tật bẩm sinh hoặc độc tính trên trẻ sơ sinh

Tiêu chuẩn: USP 38

2.2.5. Xử lý số liệu

- Số liệu thu thập được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0
- So sánh tỷ lệ phần trăm giữa các nhóm nghiên cứu tìm sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$; OR: Tỷ suất chênh phản ánh mức độ tương quan giữa yếu tố nguy cơ và nhiễm GBS ở đối tượng nghiên cứu.

2.2.6. Sai số và không chế sai số

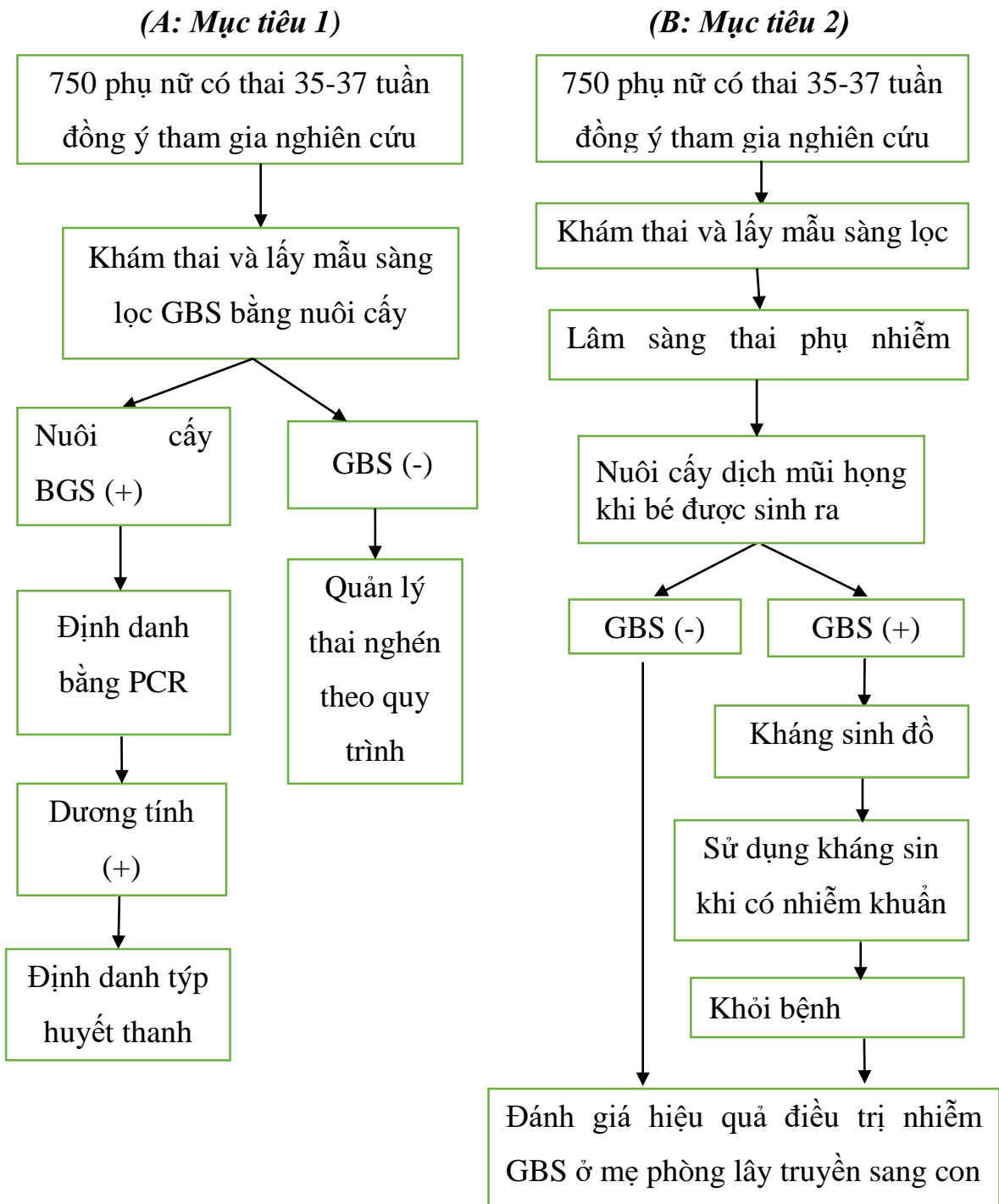
- Tuân thủ các kỹ thuật nghiên cứu đã lựa chọn. Đảm bảo đủ cỡ mẫu nghiên cứu, tuân thủ các bước sàng tuyển chọn mẫu.
- Đội ngũ cộng tác viên được tập huấn kỹ trước khi bắt đầu nghiên cứu.
- Xây dựng mẫu bệnh án thống nhất để thu thập thông tin. Các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng, xét nghiệm, điều trị đều được thống nhất rõ ràng.
- Làm sạch số liệu trước khi xử lý. Nhập số liệu và xử lý số liệu được tiến hành 2 lần để đối chiếu.

2.2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu này đã được thông qua và phê duyệt của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học của Viện Sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương.
- Nghiên cứu được thực hiện dựa trên quyền lợi của mẹ và bé sơ sinh
- Chỉ nghiên cứu sau khi giải thích rõ mục đích nghiên cứu và được sự đồng ý của thai phụ và gia đình, các thông tin nghiên cứu được giữ bí mật.
- Thai phụ và gia đình được giải thích rõ quá trình theo dõi, thời điểm sử dụng thuốc, tác dụng phụ của thuốc. Thai phụ có thể từ chối ở bất cứ thời

điểm nào. Những thai phụ nhiễm GBS nhưng không đồng ý tham gia nghiên cứu vẫn được quản lý thai nghén, tư vấn sử dụng kháng sinh dự phòng.

2.2.8. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu



Hình 2.2. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thực trạng, phân bố tít huyết thanh và một số yếu tố liên quan nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở phụ nữ có thai 35 - 37 tuần tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An năm (2018 – 2019)

750 thai phụ đủ tiêu chuẩn được chọn vào nghiên cứu, kết quả như sau:

3.1.1. Một số đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Nhóm tuổi mẹ, tuổi thai và số lần sinh (n = 750)

Thông tin về đối tượng nghiên cứu	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1. Phân bố nhóm tuổi		
< 20	15	2,0
20 - <25	162	21,6
25 - < 30	339	45,2
30 - <35	171	22,8
≥ 35	63	8,4
Cộng, $\bar{X} \pm SD = 27,8 \pm 4,7$	750	100
2. Phân bố tuổi thai		
35 tuần - < 36 tuần	341	45,5
36 tuần - 37 tuần	409	54,5
Cộng	750	100
3. Số lần sinh của thai phụ (n = 750)		
Lần đầu tiên (1)	454	60,5
Đã sinh 1 lần (2)	208	27,8
Đã sinh 2 lần (3)	61	8,1
Đã sinh ≥ 3 lần (4)	27	3,6
Tổng số	750	100

Nhận xét:

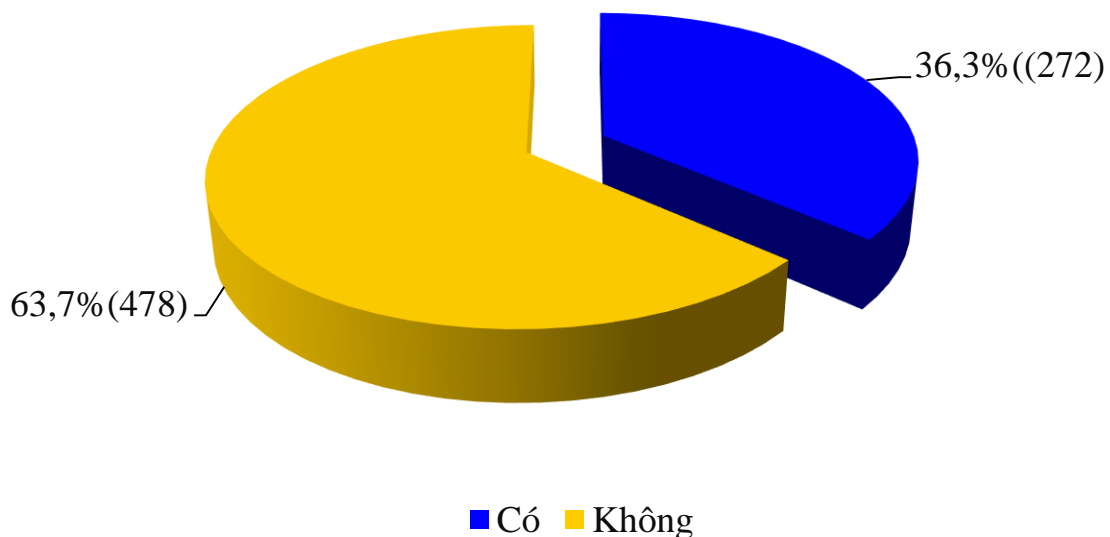
- Nhóm tuổi thai phụ 25 - < 30 chiếm tỷ lệ cao nhất là 45,2%. Nhóm thai phụ < 20 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất 2%. Tuổi trung bình là $27,8 \pm 4,7$ (thấp nhất là 18 tuổi và cao nhất là 47 tuổi).

- Nhóm thai phụ có tuổi thai 36 - 37 tuần chiếm tỉ lệ 54,5%. Nhóm thai phụ có tuổi thai 35 - < 36 tuần chiếm tỉ lệ 45,4%.

- Nhóm thai phụ sinh con so chiếm tỷ lệ cao nhất: 60,5%. Nhóm thai phụ đã sinh ≥ 3 lần chiếm tỷ lệ thấp nhất: 3,6%

3.1.2. Thực trạng nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở thai phụ 35 - 37 tuần**3.1.2.1. Kết quả khám lâm sàng xác định viêm nhiễm****- Tỷ lệ viêm nhiễm chung:**

Qua thăm khám lâm sàng tỷ lệ viêm nhiễm chung ở 750 thai phụ như sau:



Hình 3.1. Tình trạng viêm nhiễm phụ khoa của thai phụ (n =750)

Nhận xét:

Tỷ lệ có viêm nhiễm chiếm tỷ lệ: 36,3% (272/750).

- Tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng viêm nhiễm:

Bảng 3.2. Các triệu chứng lâm sàng của thai phụ (n = 750)

Triệu chứng lâm sàng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Khí hư (1)	193	25,7
Ngứa âm hộ - âm đạo (2)	90	12
Đau rát âm hộ - âm đạo (3)	15	2
Không triệu chứng (4)	452	60,3
Tổng	750	100
Giá trị p	(1: 2; 3) < 0,05	

Nhận xét:

Có sự khác biệt về tỷ lệ ra khí hư âm đạo so với ngứa âm hộ - âm đạo và đau rát âm hộ - âm đạo với $p < 0,05$

+ Tỷ lệ ra nhiều khí hư chiếm 25,7%

+ Ngứa âm hộ - âm đạo và đau rát âm hộ - âm đạo lần lượt là 12% và 2%

- Tỷ lệ nhiễm khuẩn tiết niệu trong quá trình mang thai

Bảng 3.3. Tỷ lệ nhiễm khuẩn tiết niệu lần mang thai này (n = 750)

Nhiễm khuẩn tiết niệu lần mang thai này		Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
Có	Chưa điều trị	59	7,9
	Đã được điều trị	56	7,5
Không		635	84,6
Tổng số		750	100

Nhận xét:

+ Qua phiếu xét nghiệm nước tiểu chúng tôi xác định được 115 trường hợp nhiễm khuẩn tiết niệu, chiếm 15,4% trong tổng số các trường hợp; Đã

điều trị: 7,5% (48,7% trong nhóm nhiễm khuẩn thai nghén). Chưa điều trị: 7,9% (51,3% trong nhóm nhiễm khuẩn thai nghén).

+ 84,6% không bị nhiễm khuẩn tiết niệu trong quá trình mang thai đến thời điểm 35 - 37 tuần.

- Tỷ lệ nhiễm GBS khi khai thác tiền sử nhiễm GBS lần mang thai trước

Có 296/750 thai phụ đã sinh con một lần, xác định tiền sử nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B qua sổ khám bệnh theo dõi thai nghén của cơ sở y tế.

Bảng 3.4. Tiền sử nhiễm GBS lần mang thai trước (n = 296)

Tiền sử nhiễm GBS	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Có nhiễm	6	2,03
Không nhiễm	290	97,97
Tổng số	296	100

Nhận xét:

+ Nhóm thai phụ nhiễm GBS ở lần mang thai trước chiếm tỷ lệ 2,03%.

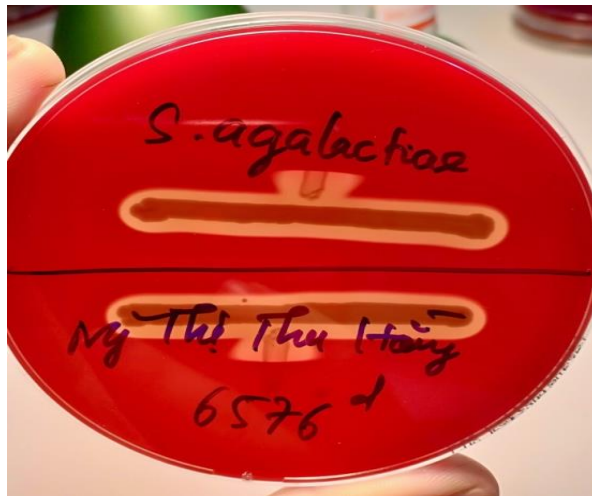
+ Nhóm không có tiền sử nhiễm GBS chiếm tỷ lệ 97,97%.

3.1.2.2. Xác định tỷ lệ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở các thai phụ

Để xác định nhiễm GBS chúng tôi đã nuôi cấy và định danh vi khuẩn bằng kỹ thuật nhuộm gram, CAMP test, PCR khuếch đại gen đặc hiệu *dltS* và giải trình tự gen.

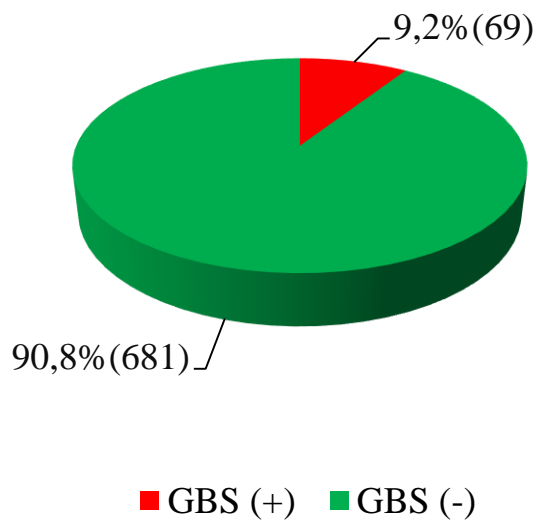
- Kết quả xác định nhiễm GBS bằng phương pháp vi sinh vật học

Kết quả nghiên cứu cho thấy, 69 trong số 750 thai phụ được nghiên cứu có kết quả nhuộm gram và CAMP test dương tính với GBS, chiếm tỷ lệ 9,20%



Hình 3.2 Kết quả thử nghiệm CAMP test chủng vi khuẩn thu thập ở bệnh nhân Nguyễn Thị Thu H

+ Tỷ lệ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B qua nuôi cấy



Hình 3.3. Tỷ lệ nhiễm GBS theo phương pháp nuôi cấy

Nhận xét:

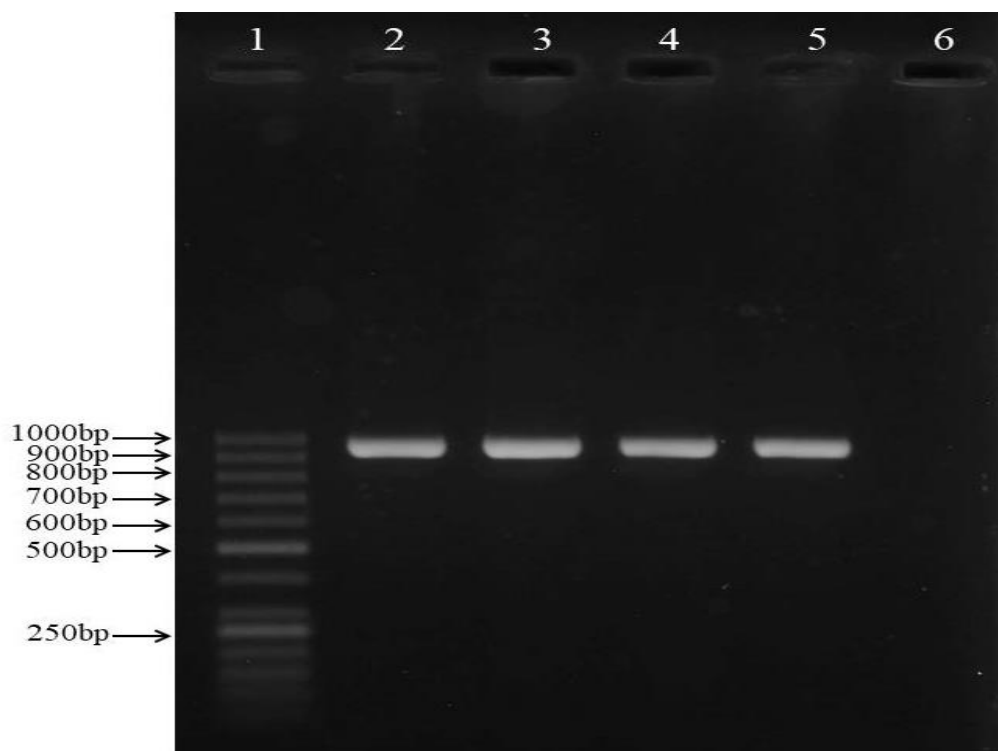
Tỷ lệ nhiễm GBS theo phương pháp nuôi cấy là 9,2%.

+ **Kết quả giám định GBS bằng gen đặc hiệu *dltS***

Toàn bộ 69/69 chủng vi khuẩn có kết quả giám định là GBS bằng nuôi cấy, nhuộm gram, CAMP test đều mang gen đặc hiệu *dltS* của vi khuẩn GBS (Hình 3.4). Một số mẫu đại diện được giám định bằng giải trình tự gen *dltS* và

16S cũng cho kết quả là GBS. Các trình tự này đã được đăng ký thành công trên ngân hàng gen với các mã số lần lượt từ MK942595 đến MK942600 và từ MN095196 đến MN095199 (Hình 3.6, Bảng 3.10).

Tổng số 69/69 mẫu (+) GBS bằng kỹ thuật nuôi cấy chúng tôi thực hiện kỹ thuật PCR cho kết quả như sau:



Hình 3.4. Sản phẩm PCR đoạn 952bp của gen *dltS* trên gel Agarose 1,5%

Giếng 1: Thang DNA chuẩn (50bp);

Các giếng 2 - 5: Các chủng GBS;

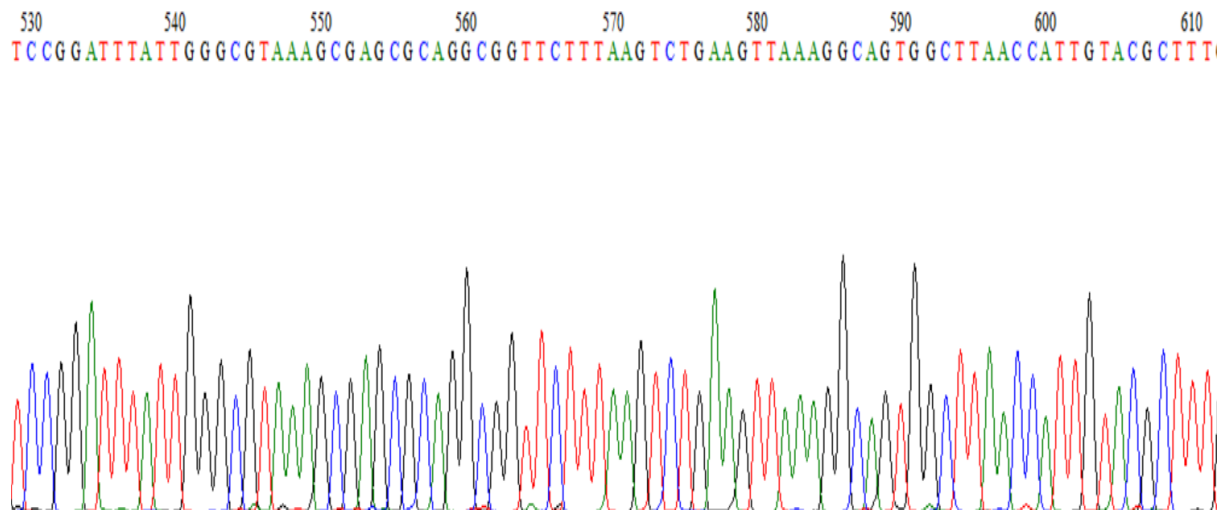
Giếng 6: Chứng âm

Nhận xét:

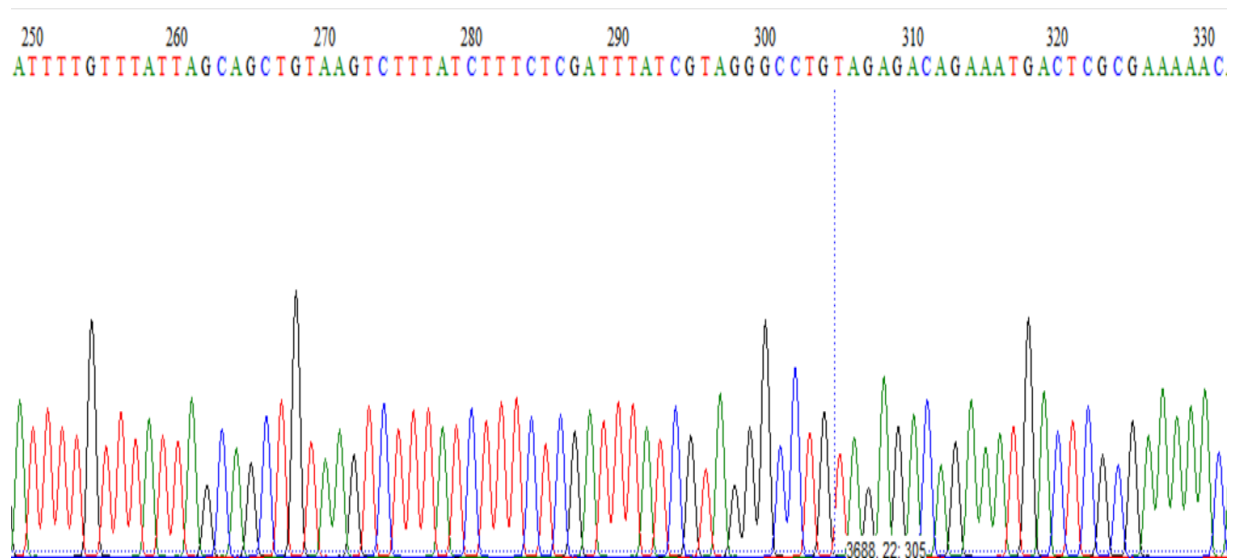
Hình 3.4 cho thấy, sản phẩm PCR nhân gen *dltS* có 1 band duy nhất, rõ nét, có kích thước 952bp, phù hợp với kích thước của GBS.

+ Kết quả giải trình tự gen GBS và đăng ký trình tự của vi khuẩn GBS trên ngân hàng gen chuẩn quốc tế

Kết quả PCR (+) được giải trình tự như sau:



Hình 3.5. Minh họa một đoạn trình tự gen 16S thu được bằng môi 27F



Hình 3.6. Minh họa một đoạn gen thu được bằng môi dltS-F

Nhận xét:

Kết quả đồ thị chạy điện di PCR tại Hình (3.5) và Hình (3.6) là những đường liên tục không đứt gãy, phù hợp với đồ thị của trình tự các nucleotit của các mẫu Týp huyết thanh của GBS trong ngân hàng gen Banks quốc tế.

Độ tương đồng của đồ thị các mẫu trong nghiên cứu với ngân hàng gen Banks là 100%.

Bảng 3.5. Danh sách các chủng vi khuẩn GBS và mã số tương ứng được đăng ký trên ngân hàng gen

TT	Ký hiệu chủng vi khuẩn	Gene đích	Kích thước đoạn gen đăng ký (bp)	Mã số trên genebank
1	GBS20	16S rRNA	1411	MK942595
2	GBS23	16S rRNA	1405	MK942596
3	GBS25	16S rRNA	1391	MK942597
4	GBS28	16S rRNA	1397	MK942598
5	GBS29	16S rRNA	1425	MK942599
6	GBS31	16S rRNA	1379	MK942600
7	GBS21	<i>dltS</i>	952	MN095196
8	GBS26	<i>dltS</i>	952	MN095197
9	GBS31	<i>dltS</i>	952	MN095198
10	GBS32	<i>dltS</i>	952	MN095199

Nhận xét:

Có 10 trình tự của vi khuẩn GBS được đăng ký thành công và cấp mã số trên ngân hàng gene (Genebank, NCBI), trong đó:

6 trình tự của gen 16S rRNA: mã số từ MK942595 đến MK942600.

4 trình tự gen *dltS*: mã số từ MN095196 đến MN095199.

3.1.2.3. Phân bố tỷ lệ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B theo đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

- Tỷ lệ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B theo tuổi của thai phụ

Bảng 3.6. Tỷ lệ nhiễm GBS theo nhóm tuổi của thai phụ (n = 750)

Nhóm tuổi	Số xét nghiệm	GBS (+)		Giá trị p
		Số lượng	Tỷ lệ (%)	
< 20 tuổi (1)	15	0	0	p (2: 3; 4; 5) > 0,05
20 - < 25 tuổi (2)	162	14	8,6	
25 - < 30 tuổi (3)	339	32	9,4	
30 - < 35 tuổi (4)	171	19	11,1	
≥ 35 tuổi (5)	63	4	6,3	
Tổng số	750	69	9,2	

Nhận xét:

Không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm GBS giữa các nhóm tuổi (20 - < 25) tuổi, (25 - < 30) tuổi, (30 - < 35) tuổi và ≥ 35 tuổi, theo tỷ lệ tương ứng 8,6% so với 9,4%, 11,1% và 6,3%, với p > 0,05.

- Phân bố tỷ lệ nhiễm GBS theo nơi sinh sống qua nuôi cấy:

Bảng 3.7. Tỷ lệ nhiễm GBS theo nơi ở của thai phụ (n = 750)

Nơi ở của thai phụ	Số xét nghiệm	GBS (+)		Giá trị p
		Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Đồng bằng (1)	416	28	6,7	(1: 2; 3) < 0,05
Thành phố Vinh (2)	235	29	12,3	
Miền núi (3)	99	12	12,1	
Tổng số	750	69	9,2	

Nhận xét:

Tỷ lệ nhiễm GBS ở các thai phụ sống ở đồng bằng thấp nhất (6,7%), cao nhất tại Thành phố Vinh (12,3%). Có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm GBS giữa thai phụ sống ở đồng bằng so với thành phố Vinh và miền núi: 6,7% so với 12,3% và 12,1%, $p < 0,05$.

- Tỷ lệ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B theo số lần sinh

**Bảng 3.8. Phân bố tỷ lệ nhiễm GBS theo số lần sinh của thai phụ
(n = 750)**

Số lần sinh	Số xét nghiệm	GBS (+)		Giá trị p
		Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Lần đầu (1)	454	42	9,3	(1: 2; 3; 4) > 0,05
1 lần (2)	208	22	10,6	
2 lần (3)	61	4	6,6	
≥ 3 lần (4)	27	1	3,7	
Tổng số	750	69	9,2	

Nhận xét:

Tỷ lệ nhiễm GBS cao nhất ở nhóm đã sinh con 1 lần (10,6%); Thấp nhất ở nhóm sinh ≥ 3 lần;

Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ nhiễm GBS giữa các nhóm thai phụ sinh lần đầu so với sinh 1 lần, 2 lần và ≥ 3 lần, với các tỷ lệ 9,3% so với 10,6%, 6,6% và 3,7%, với $p > 0,05$.

- Tỷ lệ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B theo các thói quen vệ sinh

Các thói quen vệ sinh gồm: Thói quen tắm rửa, vệ sinh âm đạo, sử dụng các dung dịch vệ sinh phụ nữ...

Bảng 3.9. Phân bố tỷ lệ nhiễm GBS theo các thói quen vệ sinh (n =750)

Tỷ lệ nhiễm GBS theo các thói quen vệ sinh	Số xét nghiệm	GBS (+)	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Kiên trì tắm rửa (1)	16	0	0,0
Cho nước vào âm đạo (2)	47	2	4,3
Sử dụng dung dịch vệ sinh phụ nữ (3)	394	35	8,9
Không rửa vệ sinh âm hộ hằng ngày (4)	607	59	9,6
Sử dụng nguồn nước không hợp vệ sinh (5)	503	54	10,7

Nhận xét:

Tỷ lệ nhiễm GBS cao nhất ở nhóm thai phụ sử dụng nguồn nước không hợp vệ sinh (10,7%), tiếp theo là không vệ sinh sinh âm hộ hằng ngày (9,6%).

- *Tỷ lệ nhiễm GBS qua xét nghiệm vi sinh theo các biểu hiện viêm nhiễm*

Bảng 3.10. Tỷ lệ nhiễm GBS theo các triệu chứng viêm nhiễm phụ khoa (n =298)

Các biểu hiện viêm nhiễm	Số xét nghiệm	GBS (+)	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Ra nhiều khí hư (1)	193	19	9,8
Ngứa âm hộ (2)	90	16	17,8
Đau rát âm hộ (3)	15	4	26,7

Nhận xét:

Tỷ lệ (+) với GBS cao nhất ở nhóm thai phụ đau rát âm hộ 26,7%, thấp nhất ở nhóm ra nhiều khí hư (9,8%).

3.1.2.4. Kết quả xác định týp huyết thanh của liên cầu khuẩn nhóm B
- Tổng hợp các týp huyết thanh của GBS

Bảng 3.11. Tỷ lệ týp huyết thanh các mẫu GBS (+) trong nghiên cứu (n = 69)

Týp huyết thanh	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Ia	8	11,6
Ib	2	2,9
II	1	1,4
III	27	39,1
V	22	31,9
VI	8	11,6
VII	1	1,4
Các týp khác(IV, VIII, IX)	0	0,0
Tổng	69	100

Nhận xét: Týp huyết thanh số III chiếm tỷ lệ cao nhất 39,1%, thấp nhất là kiểu huyết thanh II và VII với cùng 1,4%.

Không có týp huyết thanh IV, VIII và IX.

- **Phân bố tỷ lệ các týp huyết thanh GBS theo đặc trưng của đối tượng nghiên cứu**

+ **Theo độ tuổi:**

Bảng 3.12. Tỷ lệ týp huyết thanh theo độ tuổi (n = 69)

Độ tuổi (năm)	Týp huyết thanh (số lượng, tỷ lệ %)							Tổng (tỷ lệ %)
	Ia	Ib	II	III	V	VI	VII	
< 30	6 (11,8)	1 (2,0)	1 (2,0)	19 (37,3)	16 (31,4)	7 (13,7)	1 (2,0)	51 (100)
≥ 30	2 (11,1)	1 (5,6)	0 (0,0)	8 (44,4)	6 (33,3)	1 (5,6)	0 (0,0)	18 (100)
Giá trị p	0,894							

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỷ lệ các tít huyết thanh giữa nhóm thai phụ < 30 tuổi và ≥ 30 tuổi, với $p > 0,05$.

+ Theo nơi sinh sống của thai phụ

Bảng 3.13. Tỷ lệ tít huyết thanh theo nơi sinh sống (n = 69)

Nơi sinh sống	Tít huyết thanh (số lượng, tỷ lệ %)							Tổng (tỷ lệ %)
	Ia	Ib	II	III	V	VI	VII	
Nông thôn	4 (10,8)	1 (2,7)	0 (0,0)	13 (35,1)	14 (37,8)	4 (10,8)	1 (1,27)	37 (100)
Thành phố	4 (12,5)	1 (3,1)	1 (3,1)	14 (43,8)	8 (25,0)	4 (12,5)	0 (0,0)	32 (100)
Giá trị p	0,767							

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỷ lệ các tít huyết thanh giữa thành phố và nông thôn, với giá trị $p > 0,05$.

3.1.3. Một số yếu tố liên quan đến nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở thai phụ

Các yếu tố liên quan với tình trạng nhiễm GBS gồm kiến thức, thực hành phòng bệnh của thai phụ, cụ thể như sau:

- Các yếu tố về kiến thức

Bảng 3.14. Liên quan giữa trình độ học vấn và nhiễm GBS (n = 750)

Trình độ văn hóa	Tình trạng nhiễm GBS		Tổng
	Có nhiễm GBS	Không nhiễm GBS	
Trình độ học vấn cao	64	653	717
Trình độ học vấn thấp	5	28	33
Tổng	69	681	750
OR = 0,55 CI95% (0,31- 1,15), $p > 0,05$			

Nhận xét: Chưa tìm thấy liên quan giữa trình độ học vấn với nhiễm GBS, với OR = 0,55 CI95% (0,31- 1,15), $p > 0,05$.

- Yếu tố thực hành vệ sinh âm hộ âm đạo

Bảng 315. Liên quan thực hành vệ sinh âm hộ âm đạo với nhiễm GBS (n = 750)

Thực hành vệ sinh	Tình trạng nhiễm GBS		Tổng
	Có nhiễm GBS	Không nhiễm GBS	
Vệ sinh không đúng	65	615	680
Vệ sinh đúng	4	66	70
Tổng	69	681	750
OR = 1,74, CI95% (1,16- 4,36), $p < 0,05$			

Nhận xét:

Có liên quan giữa thực hành vệ sinh âm hộ âm đạo không đúng với nhiễm GBS. Người thực hành vệ sinh âm đạo không đúng có nguy cơ nhiễm GBS cao gấp 1,74 lần người thực hành đúng OR = 1,74, CI95% (1,16- 4,36), $p < 0,05$.

- Tiền sử sảy, nạo hút thai và nhiễm GBS

Bảng 3.16. Liên quan giữa sảy, nạo hút thai với nhiễm GBS (n = 750)

Tiền sử nạo phá thai	Tình trạng nhiễm GBS		Tổng
	Có nhiễm GBS	Không nhiễm GBS	
Có sảy, nạo hút thai	15	130	145
Không sảy, nạo hút thai	54	551	605
Tổng	69	681	750
OR = 1,177 CI95% (0,64- 2,15), $p > 0,05$			

Nhận xét: Chưa tìm thấy liên quan giữa sảy, nạo - hút thai với nhiễm GBS, với giá trị OR = 1,177 CI95% (0,64 - 2,15), với $p > 0,05$.

- Tình trạng nhiễm khuẩn tiết niệu và nhiễm GBS

Bảng 3.17. Liên quan giữa nhiễm khuẩn tiết niệu với nhiễm GBS

(n = 750)

Tình trạng nhiễm khuẩn tiết niệu	Tình trạng nhiễm GBS		Tổng
	Có nhiễm GBS	Không nhiễm GBS	
Có nhiễm khuẩn tiết niệu	12	103	115
Không nhiễm khuẩn tiết niệu	57	578	635
Tổng	69	681	750
OR = 1,181 CI95% (0,61 - 2,28), p > 0,05			

Nhận xét:

Chưa tìm thấy liên quan giữa nhiễm khuẩn tiết niệu với nhiễm GBS, với giá trị OR = 1,181 (0,61 - 2,28) CI95%, với p > 0,05.

- Tiền sử nhiễm GBS lần mang thai trước và nhiễm GBS lần này

Bảng 3.18. Liên quan nhiễm GBS lần mang thai trước và lần này

(n = 750)

Có tiền sử nhiễm GBS lần mang thai trước	Tình trạng nhiễm GBS lần mang thai này		Tổng
	Có nhiễm GBS	Không nhiễm GBS	
Có tiền sử	1	5	6
Không có tiền sử	68	676	744
Tổng	69	681	750
OR = 1,98 CI95% (1,64 - 4,15), p < 0,05			

Nhận xét:

Người nhiễm GBS lần mang thai trước có nguy cơ nhiễm GBS lần mang thai này cao gấp 1,98 lần người không nhiễm GBS lần mang thai trước với giá trị OR = 1,98 (1,64 - 4,15) CI95%, với p < 0,05.

- Liên quan giữa các thói quen vệ sinh hằng ngày với nhiễm GBS
+ *Kiêng tắm rửa*

Bảng 3.19. Liên quan giữa kiêng tắm rửa với nhiễm GBS
(n = 750)

Kiêng tắm rửa	Tình trạng nhiễm GBS		Tổng
	Có nhiễm GBS	Không nhiễm GBS	
Có kiêng tắm rửa	0	16	16
Không kiêng tắm rửa	69	665	734
Tổng	69	681	750
OR = 0,0 CI95% (0,0 - 0,0), p > 0,05			

Nhận xét:

Chưa tìm thấy liên quan giữa nhiễm GBS với thói quen kiêng tắm rửa, với giá trị OR = 0,0 (0,0 - 0,0) CI95%, với p > 0,05.

- + *Cho nước vào âm đạo khi vệ sinh*

Bảng 3.20. Liên quan cho nước vào âm đạo khi vệ sinh với nhiễm GBS (n = 750)

Thói quen cho nước vào âm đạo khi vệ sinh	Tình trạng nhiễm GBS		Tổng
	Có nhiễm GBS	Không nhiễm GBS	
Có thói quen	2	45	47
Không có thói quen	67	636	703
Tổng	69	681	750
OR = 0,42 CI95% (0,10 - 1,78), p > 0,05			

Nhận xét:

Chưa tìm thấy liên quan giữa nhiễm GBS với thói quen cho nước vào âm đạo khi vệ sinh, với giá trị OR = 0,42 (0,10 - 1,78) CI95%, với p > 0,05.

+ *Sử dụng dung dịch vệ sinh*

Bảng 3.21. Liên quan giữa sử dụng dung dịch vệ sinh sát khuẩn âm đạo với nhiễm GBS (n = 750)

Sử dụng dung dịch vệ sinh cho vào âm đạo	Tình trạng nhiễm GBS		Tổng
	Có nhiễm GBS	Không nhiễm GBS	
Có sử dụng	35	359	394
Không sử dụng	34	322	356
Tổng	69	681	750
OR = 0,92 CI95% (0,56 - 1,51), p > 0,05			

Nhận xét:

Chưa tìm thấy liên quan giữa nhiễm GBS với sử dụng dung dịch vệ sinh sát khuẩn âm đạo, với OR = 0,92 (0,56 - 1,51) CI95%, với p > 0,05.

+ *Rửa vệ sinh âm hộ hằng ngày*

Bảng 3.22. Liên quan giữa rửa vệ sinh âm hộ hàng ngày với nhiễm GBS (n = 750)

Rửa vệ sinh âm hộ, âm đạo hằng ngày	Tình trạng nhiễm GBS		Tổng
	Có nhiễm GBS	Không nhiễm GBS	
Không rửa hàng ngày	25	108	133
Có rửa hàng ngày	44	573	617
Tổng	69	681	750
OR = 3,0 CI95% (1,42 - 7,59), p < 0,05			

Nhận xét:

Có liên quan giữa không rửa vệ sinh âm hộ âm đạo hằng ngày với nhiễm GBS, với OR = 3,0 CI95% (1,42 - 7,59), p < 0,05.

+ *Nguồn nước sinh hoạt*

Bảng 3.23. Liên quan giữa sử dụng nguồn nước không hợp vệ sinh với nhiễm GBS (n = 750)

Sử dụng nguồn nước không hợp vệ sinh	Tình trạng nhiễm GBS		Tổng
	Có nhiễm GBS	Không nhiễm GBS	
Có sử dụng	54	449	503
Không sử dụng	15	232	247
Tổng	69	681	750
OR = 1,86 CI95% (1,36 - 4,59), p < 0,05			

Nhận xét: Có liên quan giữa sử dụng nguồn nước không hợp vệ sinh với tình trạng nhiễm GBS, nguy cơ nhiễm GBS ở người sử dụng nguồn nước không hợp vệ sinh cao gấp 1,86 lần người sử dụng nguồn nước hợp vệ sinh, với OR = 1,86; CI95% (1,36- 4,59) p < 0,05.

3.2. Đánh giá nhạy cảm của liên cầu khuẩn nhóm B với một số kháng sinh, hiệu quả điều trị bằng kháng sinh cho mẹ dự phòng nhiễm liên cầu B sang con trong thời gian chuyển dạ

3.2.1. Kết quả kháng sinh đồ

Thu thập được dữ liệu trên 750 thai phụ, có 69 thai phụ cho kết quả dương tính với GBS khi nuôi cấy dịch âm đạo, được làm kháng sinh đồ với 04 nhóm kháng sinh thông dụng đang lưu hành trên thị trường hiện nay, kết quả như sau:

- Kết quả kháng sinh đồ nhóm penicillin

Bảng 3.24. Kháng sinh nhóm penicillin (n = 69)

Tên kháng sinh	Nhạy		Kháng		Tổng
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Penicillin	69	100	0	0	69
Ampicillin	69	100	0	0	69
Augmentin	69	100	0	0	69

Nhận xét: 100% mẫu GBS trong nghiên cứu nhạy với 3 loại kháng sinh thuộc nhóm penicillin. Chưa có mẫu nuôi cấy (+) nào của GBS kháng với nhóm penicillin.

- Kết quả kháng sinh đồ nhóm cephalosporin

Bảng 3.25. Kháng sinh nhóm cephalosporin (n = 69)

Kháng sinh	Nhạy		Kháng		Tổng
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Cephalothin	69	100	0	0	69
Cefazolin	69	100	0	0	69
Ceftizoxime	69	100	0	0	69

Nhận xét: 100% mẫu GBS (69/69) trong nghiên cứu đều nhạy cảm với kháng sinh nhóm cephalosporin, không có mẫu nào kháng.

- Kết quả kháng sinh đồ nhóm carbapenem

Bảng 3.26. Kháng sinh nhóm carbapenem (n = 69)

Kháng sinh	Nhạy		Kháng		Tổng
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Imipenem	69	100	0	0	69
Meropenem	69	100	0	0	69

Nhận xét: 100% các mẫu GBS (69/69) đều nhạy cảm với nhóm carbapenem

- Kết quả kháng sinh đồ kháng sinh vancomycin

Bảng 3.27. Kháng sinh vancomycin (n = 69)

Kháng sinh	Nhạy		Kháng		Tổng
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Vancomycin	69	100	0	0	69

Nhận xét: 100% số mẫu GBS(69/69) trong nghiên cứu này đều nhạy cảm với vancomycin.

- Kết quả kháng sinh nhóm quinolon

Bảng 3.28. Kháng sinh nhóm quinolon (n = 69)

Kháng sinh	Nhạy		Trung gian		Kháng		Tổng
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Levofloxacin	53	76,8	1	1,5	15	21,7	69
Moxifloxacin	55	79,7	0	0	14	20,3	69

Nhận xét:

Tỷ lệ GBS nhạy cảm với levofloxacin là 76,8%; Trung gian là 1,5%; Kháng thuốc là 21,7%.

Tỷ lệ GBS nhạy cảm với moxifloxacin là 79,7%, kháng thuốc là 20,3%.

3.2.2. Hiệu quả điều trị dự phòng bằng kháng sinh trong chuyển dạ

Qua kết quả sàng lọc nuôi cấy và định danh bằng phương pháp PCR phát hiện 69 thai phụ nhiễm GBS. Tuy nhiên theo dõi cho đến khi chuyển dạ, vỡ ối có 15 thai phụ bị loại khỏi nghiên cứu do:

- 1 thai phụ sinh mổ chủ động (rau tiền đạo);
- 2 thai phụ sinh trong ngày nghỉ không báo với nghiên cứu viên;
- 12 sản phụ sinh tại Bệnh viện khác.

Như vậy, chúng tôi chỉ can thiệp được 54 thai phụ và 55 bé sơ sinh (một trường hợp sinh đôi). Chúng tôi đánh giá trong thời gian 2 ngày sau đẻ (48h), khi mẹ và con đang nằm tại Bệnh viện. Lý do lựa chọn kháng sinh tenaphathin trên là:

Thứ nhất : Đây là thuốc thuộc nhóm cephalosporine thế hệ thứ nhất, được Bộ y tế cho phép sử dụng cho phụ nữ mang thai và sơ sinh. An toàn cho mọi giai đoạn của thai kỳ;

Thứ hai: GBS trong nghiên cứu nhạy 100% với cephalothin;

Thứ 3: Thuốc có sẵn trong khoa dược của Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An và trong tủ thuốc của khoa sản nên thuận tiện sử dụng hàng ngày cũng như

trong thời điểm ngoài giờ hành chính.

Thứ 4: Giá thành phù hợp với điều kiện kinh tế của các thai phụ.

Liều sử dụng kháng sinh:

Từ kết quả kháng sinh đồ trên, chúng tôi lựa chọn kháng sinh là tenaphathin (cephalothin), liều sử dụng 1000 mg/6 giờ tiêm tĩnh mạch cho đến khi chuyển dạ. Vì vậy, trong thực tế có thai phụ chỉ sử dụng 1 liều, có thai phụ 2 liều hoặc 3 liều tùy thuộc thời gian chuyển dạ.

- Tình trạng sơ sinh nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B sau sinh

Bảng 3.29. Tỷ lệ sơ sinh nhiễm GBS sau sinh chung (n = 55)

Số trẻ sơ sinh theo dõi sau sinh	Tình trạng nhiễm GBS ở trẻ sơ sinh			
	GBS (+)		GBS (-)	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
55	0	0	55	100
Chỉ số kết quả (%)	100			

Nhận xét: Không có sơ sinh nào nhiễm GBS sau sinh, chỉ số hiệu quả phòng bệnh cho con đạt 100%.

- Tỷ lệ nhiễm GBS sơ sinh thời gian chuyển dạ của các thai phụ

Thời gian chuyển dạ của thai phụ càng dài thì tỷ lệ nhiễm GBS ở sơ sinh càng cao và ngược lại, kết quả nghiên cứu của đề tài như sau:

Bảng 3.30. Phân bố tỷ lệ nhiễm GBS ở trẻ sơ sinh theo thời gian chuyển dạ của thai phụ (n = 55)

Thời gian chuyển dạ của thai phụ (giờ)	Số lượng bé sinh ra trong khoảng thời gian	Số nhiễm GBS	Tỷ lệ (%)
< 12	50	0	0,0
12 - 18	5	0	0,0
> 18	0	0	0,0
Tổng số	55	0	0,0

Nhận xét:

Tỷ lệ nhiễm GBS chung ở các bé sơ sinh là 0,0%, trong đó tỷ lệ nhiễm GBS ở các bé sinh ra từ các bà mẹ có thời gian chuyển dạ < 12 giờ, 12 - 24 giờ và > 24 giờ đều là 0,0%.

- Tỷ lệ nhiễm GBS sơ sinh theo trọng lượng sơ sinh

Bảng 3.31. Phân bố tỷ lệ nhiễm GBS ở trẻ sơ sinh theo trọng lượng sơ sinh (n = 55)

Trọng lượng sơ sinh (gram)	Số trẻ sinh ra trong khoảng thời gian	Số nhiễm GBS	Tỷ lệ (%)
< 2500 gram	02	0	0,0
2500 -3000 gram	18	0	0,0
> 3000 gram	35	0	0,0
Tổng số	55	0	0,0

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm GBS ở các nhóm trẻ sơ sinh có trọng lượng < 2500 gram, 2500 - 3000 gram và > 3000 gram đều là 0,0%(0/55).

- Tình trạng thai phụ nhiễm GBS sau sinh

Bảng 3.32. Tỷ lệ thai phụ nhiễm GBS sau sinh (n = 54)

Thai phụ theo dõi trước và sau khi sinh	Tình trạng nhiễm GBS ở thai phụ			
	GBS (+)		GBS (-)	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Trước sinh	54	100	0	0
Sau sinh	0	0	54	100
Hiệu quả điều trị (%)	100%			

Nhận xét: Không có thai phụ nào nhiễm GBS sau sinh, chỉ số hiệu quả điều trị cho mẹ là 100%.

- Tình trạng nhiễm khuẩn chung của sơ sinh

Bảng 3.33. Tình trạng viêm nhiễm chung của sơ sinh (n = 55)

Số theo dõi	Tình trạng trẻ sơ sinh sau đẻ	Số lượng	Tỉ lệ (%)
55	Viêm da	0	0
	Nhiễm khuẩn rốn	0	0
	Viêm phổi	0	0
	Nhiễm khuẩn huyết do <i>E. coli</i>	1	1,8
	Bình thường	54	98,2
	Tổng số	55	100

Nhận xét: Không có trẻ sơ sinh nào nhiễm GBS sau sinh, tỷ lệ nhiễm 0,0%, hiệu quả bảo vệ 100%.

- Tình trạng nhiễm khuẩn của thai phụ sau sinh

Bảng 3.34. Tình trạng viêm nhiễm của thai phụ sau sinh (n = 54)

Tình trạng sản phụ sau đẻ	Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
Viêm âm hộ, âm đạo	0	0
Viêm niêm mạc tử cung	0	0
Viêm nhiễm khác	4	7,4
Bình thường	50	92,6
Tổng số	54	100

Nhận xét: Nhóm thai phụ sau đẻ bình thường chiếm 92,6%. Nhóm thai phụ có viêm nhiễm khác chiếm tỉ lệ 7,4%.

- Thời gian chuyển dạ, số lần tiêm kháng sinh và tình trạng nhiễm GBS ở thai phụ và trẻ sơ sinh

Số lần tiêm tùy thuộc vào thời gian chuyển dạ dài hay ngắn, kết quả:

Bảng 3.35. Số lần tiêm kháng sinh dự phòng (n = 54)

Thời gian chuyển dạ của thai phụ (giờ)	Số lượng, tỷ lệ thai phụ chuyển dạ trong khoảng thời gian (n= 54)	Số lần tiêm kháng sinh tenafathin 1g (Cephalothin 1 g)	Số lượng, tỷ lệ (%) trẻ sơ sinh nhiễm GBS sau sinh 48 giờ (n = 55)
< 12	37(68,5%)	37 mũi	0/55(0,0%)
12 - 18	14(25,9%)	28 mũi	0/55(0,0%)
> 18	3(5,6%)	9 mũi	0/55(0,0%)
Tổng	54(100,0%)	74 mũi	0/55(0,0%)
$\bar{X} \pm SD$		1,4 \pm 0,6 mũi	
Giá trị p	< 0,01		

Nhận xét:

Nhóm thai phụ chỉ tiêm một mũi kháng sinh tenafathin 1g chiếm tỷ lệ cao nhất 68,5%, chỉ có 5,6% phải tiêm 3 mũi kháng sinh. Trung bình số mũi đã tiêm/1thai phụ trong nghiên cứu là 1,4 \pm 0,6.

Tỷ lệ trẻ sơ sinh nhiễm GBS sau sinh trong vòng 48 giờ là 0,0%(0/55).

- Tác dụng phụ của kháng sinh trong nghiên cứu**Bảng 3.36. Tác dụng phụ với kháng sinh của sản phụ (n = 54)**

Tác dụng phụ	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Rối loạn tiêu hóa	0	0
Đau, có phản ứng tại chỗ	0	0
Khác	0	0
Bình thường	54	100
Tổng số	54	100

Nhận xét: Tất cả 54 trường hợp sản phụ sử dụng kháng sinh dự phòng đều không gặp tác dụng phụ nào.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Thực trạng, phân bố tít huyết thanh và một số yếu tố liên quan nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở phụ nữ có thai 35 - 37 tuần tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An năm (2018 – 2019)

4.1.1. Một số đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu

4.1.1.1. Tuổi của các thai phụ tham gia nghiên cứu

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $27,8 \pm 4,7$ tuổi. Độ tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 25 - < 30 tuổi (45,3%). Độ tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất là < 20 tuổi (2%). Thai phụ nhỏ tuổi nhất là 18 tuổi, lớn nhất là 47 tuổi.

Nhóm tuổi 20 - < 35 tuổi chiếm tỷ lệ 89,6%. Điều này hoàn toàn hợp lý vì đây là lứa tuổi phù hợp cho việc sinh đẻ chính vì thế phần lớn các thai phụ trong nghiên cứu nằm trong độ tuổi thai này. Kết quả của chúng tôi cũng tương đương nghiên cứu của tác giả Đỗ Khoa Nam tuổi trung bình là 26,94 tuổi; Của Trần Quang Hiệp nhóm thai phụ tuổi 25 - 29 là 42% và Nguyễn Thị Vĩnh Thành nhóm thai phụ tuổi 26 - 30 là 31,6% [9], [10], [19]. Tương tự như vậy, nghiên cứu của Edwards JM trên 60.029 thai phụ tại Mỹ trong khoảng thời gian từ năm 2003 - 2015 cho thấy tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu xấp xỉ 28 tuổi [56]. Trong nghiên cứu của Mubashir Ahmad Khan trên 1328 thai phụ tại Ả rập Saudi cho thấy nhóm tuổi 25 - 29 chiếm tỷ lệ cao nhất, tuổi thai phụ thấp nhất là 17 tuổi và cao nhất là 47 tuổi cũng giống như kết quả nghiên cứu này [54]. Lucia Matsiane Lekala nghiên cứu trên 340 thai phụ tại Nam Phi, nhóm thai phụ có tuổi 20 - 29 chiếm tỷ lệ cao nhất, thai phụ có tuổi thấp nhất là 18, cao nhất là 45 tuổi [58].

Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Valkenburg trên 1702 thai phụ tại Hà Lan nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là từ 30 - 39 tuổi, khác với nghiên cứu

của chúng tôi, điều này có thể lý giải những phụ nữ ở châu Âu thường kết hôn muộn cho nên tuổi sinh đẻ cũng có thể muộn hơn [73].

4.1.1.2. Tuổi thai

Nhóm thai phụ có tuổi thai từ 35 đến dưới 36 tuần, chiếm tỉ lệ 45,4%; Nhóm thai phụ có tuổi thai 36 - 37 tuần, chiếm tỉ lệ 54,5%. Khuyến cáo của CDC Hoa Kỳ về chiến lược nuôi cấy tầm soát GBS thường được thực hiện ở tuổi thai từ 35 - 37 tuần, bởi vì trong tuổi thai ở những tuần này có giá trị nhất, nếu sàng lọc ở tuần thai sớm hơn cho kết quả dương tính nhưng khi chuyển dạ hoặc vỡ ối có thể cho kết quả âm tính hoặc ngược lại. Còn nếu sàng lọc muộn hơn thì khi chưa có kết quả tầm soát thai phụ đã có thể đi vào thời điểm chuyển dạ hoặc vỡ ối [1]. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm thai phụ có tuổi thai từ 36 - 37 tuần chiếm tỷ lệ cao hơn do Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An là Bệnh viện tuyến cuối trong tỉnh, liên quan đến các vấn đề bảo hiểm chi trả nên càng về cuối thai kỳ thai phụ mới đến khám thai nhiều hơn, còn những tuần thai ít hơn họ chủ yếu khám tại các cơ sở khác trong tỉnh mà họ được chi trả bảo hiểm.

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả khác về tuổi thai khi thai phụ tham gia sàng lọc so với kết quả trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Vĩnh Thành (41,7%) ở nhóm 36 - 37 tuần. Có thể tại Bệnh viện Từ Dũ, việc quản lý thai nghén tốt hơn và các thai phụ theo dõi thai kỳ ngay từ đầu tại đây nên họ làm sàng lọc tầm soát sớm hơn [9].

Trong nghiên cứu của Mubashir Ahmad Khan tuần thai 35 - 36 tuần chỉ chiếm 10,7%. Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả là sàng lọc liên cầu B ở tất cả thai phụ có tuần thai 35 tuần trở lên (đến khi chuyển dạ), chính vì thế tỷ lệ tuần thai 35 - 36 tuần chỉ chiếm số ít. Tương tự là nghiên cứu của Seoud M tại Lebanon, tỷ lệ thai phụ có tuổi thai ≤ 36 tuần chỉ chiếm 9,2%, tác giả cũng chỉ chia hai nhóm ≤ 36 tuần thai và ≥ 37 tuần thai [54], [74].

Việc lựa chọn tuổi thai để khảo sát nhiễm GBS tương đối khác nhau trong các nghiên cứu, có nghiên cứu lựa chọn từ những tuần thai rất thấp là 14 tuần trở lên, cũng có những nghiên cứu khảo sát từ 28 tuần đến khi chuyển dạ sinh, đại đa số các nghiên cứu lựa chọn tuần thai để sàng lọc là từ 35 - 37 tuần theo khuyến cáo của Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ (CDC). Việc lựa chọn này tùy vào mục đích nghiên cứu. Nhưng với mục đích gì thì cũng hướng tới làm giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn sơ sinh mà cái chính là giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn sơ sinh khởi phát sớm do GBS một tác nhân quan trọng gây nhiễm trùng hô hấp ở các bé [19], [39], [68].

4.1.1.3. Số lần sinh của thai phụ

Trong nghiên cứu của chúng tôi số thai phụ chưa sinh con lần nào chiếm tỷ lệ cao nhất (60,5%), đã sinh một con chiếm tỷ lệ 27,8%; Sinh hai con chiếm 8,1% và sinh trên 3 con chiếm tỷ lệ thấp nhất 3,6%. Tổng số chưa sinh và sinh một con 88,3% (đây là lần mang thai thứ nhất). Điều này phù hợp với thực tế hiện nay của Việt Nam là mỗi gia đình có từ 1 đến 2 con. Pháp luật Việt Nam hiện tại chưa cho phép sinh con thứ 3 nên tỷ lệ thai phụ sinh từ 3 con trở lên rất thấp. Kết quả này của chúng tôi khá phù hợp với tác giả Đỗ Khoa Nam với 61,5% thai phụ chưa đẻ lần nào [19], và tương tự là của tác giả Nguyễn Thị Vĩnh Thành (50,8%). Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Vĩnh Thành, tổng số chưa sinh và sinh một con cũng chiếm đại đa số (> 81%), cũng như kết quả của Trần Quang Hiệp (87,5%) [9], [10].

Kết quả của chúng tôi khác với một số nghiên cứu trên thế giới như:

- Trong nghiên cứu của Mubashir Ahmad Khan tại Iran, tỷ lệ sinh con so chiếm 38,7%, tổng số con so và một lần sinh chỉ chiếm 53,9%.
- Nghiên cứu của Lucia Matsiane Lekala tại Nam Phi trên 340 trường hợp, tỷ lệ thai phụ mang thai lần đầu chiếm 23,2%. Ít hơn nhiều trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu tại Việt Nam, có thể ở những

quốc gia khác không hạn chế số lượng con trong mỗi gia đình nên có sự khác nhau như vậy [58], [54].

Tại các nước Tây Á, mỗi phụ nữ sinh trung bình > 2 con, trong khi tại Việt Nam mỗi phụ nữ chỉ sinh từ 1 – 2 con nên tỷ lệ mang thai lần đầu thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi là phù hợp.

4.1.2. Thực trạng nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở thai phụ 35 - 37 tuần

4.1.2.1. Kết quả khám lâm sàng

- Tỷ lệ viêm nhiễm chung

Theo kết quả tại Hình 3.1 cho thấy tỷ lệ viêm nhiễm chung qua thăm khám lâm sàng là 36,3%. Tại Bảng 3.2, thì tỷ lệ có triệu chứng lâm sàng như ra khí hư, ngứa, đau rát...là 39,7%. Chiếm tỷ lệ lớn trong nghiên cứu là những thai phụ không có triệu chứng lâm sàng khi khai thác (60,3%), nhóm có nhiều khí hư chiếm 25,7%, nhóm biểu hiện triệu chứng lâm sàng nặng hơn là đau rát âm đạo chỉ chiếm 2% (tổng số có các triệu chứng lâm sàng là 39,7%), không bị viêm chiếm 60,3%.

Kết quả nghiên cứu này cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của Trần Quang Hiệp, tỷ lệ thai phụ không biểu hiện triệu chứng lâm sàng viêm là 58,7%; Nhóm thai phụ khai thác có triệu chứng lâm sàng chiếm tỷ lệ 41,3%. Trong đó nhóm nhiều khí hư cũng chiếm tỷ lệ cao nhất (23,2%) và nhóm đau rát âm hộ - âm đạo chiếm tỷ lệ thấp nhất (5,3%) [10]. Đây cũng là điều dễ hiểu vì trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như nghiên cứu của tác giả Trần Quang Hiệp các đối tượng nghiên cứu đều có ý thức vệ sinh cá nhân, ít sử dụng các thói quen dễ gây viêm nhiễm như thụt rửa âm đạo.

Một số nghiên cứu trên thế giới cho kết quả tỷ lệ viêm nhiễm qua thăm khám lâm sàng thấp hơn của nghiên cứu này, như nghiên cứu của Mavengwa tại Zimbabwe trên 1037 thai phụ, tỷ lệ không viêm nhiễm là 79%. Nghiên cứu của Lucia Matsiane Lekala trên 340 thai phụ tại Nam Phi,

tỷ lệ thai phụ không có khí hư chiếm 85,8%, còn số thai phụ có khí hư chỉ chiếm 14,2% [72], [58].

- Tỷ lệ nhiễm khuẩn tiết niệu lần mang thai này

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 115 trường hợp nhiễm khuẩn tiết niệu chiếm tỷ lệ 15,4%, còn 84,6% không bị nhiễm khuẩn tiết niệu. Trong số các trường hợp nhiễm khuẩn tiết niệu có 56 trường hợp đã được điều trị (48,7%) và 59 trường hợp chưa được điều trị (51,3%).

Khi mang thai, miễn dịch của cơ thể dễ bị suy giảm do đó dễ bị các bệnh nhiễm khuẩn, đường sinh dục và tiết niệu gần nhau làm tăng khả năng lây truyền cho nhau. Nhiễm khuẩn tiết niệu đa phần không biểu hiện triệu chứng lâm sàng, chủ yếu khi thai phụ xét nghiệm mới phát hiện ra. Mặt khác, khi mang thai do thai chèn và do kích thích cử động của thai nhi trong buồng tử cung làm thai phụ thường xuyên có triệu chứng kích thích bàng quang dẫn đến mót tiểu và các biểu hiện như viêm đường tiết niệu cơ năng nhưng khi xét nghiệm lại (-), điều này giải thích sự khác biệt tỷ lệ giữa triệu chứng cơ năng và viêm thực sự.

Nghiên cứu của Khalil tại Đan Mạch năm 2018 trên 902 thai phụ cho thấy tỷ lệ khuẩn tiết niệu do GBS là 5,9% và nhiễm GBS âm đạo là 11,5%. Khi nhiễm GBS trong nước tiểu ở thai phụ có tuổi thai 35 - 37 tuần thì sẽ 30% nhiễm GBS ở những thai phụ này khi chuyển dạ [43]. Theo khuyến cáo của CDC Hoa Kỳ khi thai phụ phát hiện nhiễm GBS trong nước tiểu ở 3 tháng cuối thai kỳ thì sẽ có chỉ định điều trị dự phòng cho con khi chuyển dạ mà không cần tham gia sàng lọc [28]. Chính vì thế việc phát hiện nhiễm khuẩn tiết niệu không triệu chứng cũng là điểm quan trọng đối với vấn đề nhiễm GBS trong thai kỳ.

- Tiền sử nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở lần thai trước

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 6 trường hợp có nhiễm GBS ở lần mang thai trước, chiếm tỷ lệ xấp xỉ 2%. Hầu hết là những thai phụ chưa có

tiền sử mang thai bị nhiễm GBS, tuy không đủ dữ liệu những thai phụ này có được điều trị dự phòng khi chuyển dạ hay không (do thai phụ không nhớ) nhưng không có trường hợp nào con bị bệnh nhiễm GBS khởi phát sớm.

Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Sefty tại Israel trên 935 thai phụ tham gia sàng lọc, có gần 6% (54/935 thai phụ) bị nhiễm GBS ở lần mang thai trước [78]. Khuyến cáo của CDC Hoa Kỳ, nếu thai phụ có con ở lần mang thai trước bị bệnh GBS khởi phát sớm sẽ không phải tham gia sàng lọc và cần tiêm kháng sinh dự phòng khi chuyển dạ hoặc vỡ ối [28]. Để lý giải cho sự khác biệt này theo chúng tôi có các cơ sở như sau:

- Trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm phần lớn là thai phụ mang thai lần đầu, tỷ lệ mang thai con rạ là 39,5%, hầu hết những thai phụ này không sàng lọc ở những lần mang thai trước do đó tỷ lệ phát hiện nhiễm GBS ở những lần mang thai trước không cao.

- Mặt khác, công tác lưu trữ và trình độ hiểu biết về tiền sử bệnh tật của các thai phụ trong nghiên cứu này của chúng tôi và các nghiên cứu tại Israel và Hoa Kỳ có khoảng cách.

4.1.2.2. Xác định tỷ lệ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở các thai phụ

- Tỷ lệ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B của các thai phụ

Kết quả thu được qua nghiên cứu trên 750 thai phụ có tuổi thai 35 - 37 tuần đến khám và tham gia sàng lọc tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An từ năm 2018 - 2019, tỷ lệ thai phụ nhiễm GBS âm đạo là 9,20%. Mẫu bệnh phẩm chúng tôi chỉ ở âm đạo đơn thuần chứ không lấy ở cả trực tràng vì âm đạo là nơi thông thương trực tiếp với tử cung có chứa thai nhi. Môi trường nuôi cấy của chúng tôi là môi trường chọn lọc. Theo khuyến cáo của CDC Hoa Kỳ khi nuôi cấy trong môi trường chọn lọc sẽ làm tăng khả năng phát hiện GBS [1]. Kết quả PCR với gen đặc hiệu *dltS* và giải trình tự gen một lần nữa khẳng

định các mẫu được định danh bằng nuôi cấy, nhuộm Gram và CAMP test chính xác là vi khuẩn GBS.

Theo các nghiên cứu phân tích có hệ thống của nhiều tác giả trên thế giới, tỷ lệ nhiễm GBS nói chung nằm trong khoảng từ 5% đến 48,2%% tùy theo từng nghiên cứu, thường cao hơn ở các nghiên cứu trên đối tượng thai phụ ở châu Phi, da đen. Thấp hơn ở những nghiên cứu trên đối tượng thai phụ ở Đông Nam Á và Châu Âu [51], [71].

So sánh với các kết quả nghiên cứu trong nước cho thấy tỷ lệ nhiễm GBS ở thai phụ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của Trần Quang Hiệp (6,5%) tại khoa Phụ Sản - Bệnh viện Bạch Mai có tuổi thai từ 34 - 36 tuần [10]. Trong nghiên cứu của Trần Quang Hiệp không nói rõ môi trường nuôi cấy, có thể môi trường là thạch máu nên tỷ lệ âm tính giả cũng cao hơn môi trường chọn lọc của chúng tôi.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn kết quả trong các nghiên cứu của những tác giả tại Bệnh viện Từ Dũ như Nguyễn Thị Vĩnh Thành, Đỗ Khoa Nam, do bệnh phẩm của các nghiên cứu trên lấy cả ở âm đạo và trực tràng (đường tiêu hóa được xem như là hồ chứa GBS) do đó làm tăng tỷ lệ phát hiện GBS ở các thai phụ [9], [19].

So sánh với các nghiên cứu khác trên thế giới thì ở Châu Âu:

- Kết quả nghiên cứu của Valkenburg-Van den Berg AW tại Hà Lan năm 2005, tỷ lệ nhiễm GBS ở thai phụ là 21% [73].

- Nghiên cứu của Claudia Reinheimer tại Đức tỉ lệ nhiễm GBS ở thai phụ là 20% mẫu lấy ở cả trực tràng và âm đạo [3].

- Ở Hoa Kỳ, nghiên cứu của Edwards JM, tỷ lệ nhiễm GBS ở thai phụ là 21,6% còn nghiên cứu của Shelby M Kleweis là 25,8% [56],[57].

- Ở châu Mỹ La Tinh, trong nghiên cứu của Freitas tại Brazil, tỷ lệ nhiễm GBS ở thai phụ là 44% [40].

- Tỷ lệ nhiễm GBS ở phụ nữ mang thai 35 - 37 tuần đặc biệt cao ở Nam Mỹ và Châu Phi điều này hoàn toàn phù hợp với điều kiện kinh tế và vệ sinh của thai phụ ở khu vực này như nghiên cứu của Lucia M Lekala (Nam Phi) [58] có tỷ lệ 48,2% và Medugu (Nigeria) [4] có tỷ lệ 34,2%.

Ở châu Á, nghiên cứu của Li - Chen Hung tại Đài Loan tỷ lệ nhiễm GBS ở thai phụ là 19,58% [39]. Kết quả nghiên cứu của B. Lu tại Trung Quốc là 7,1% còn kết quả nghiên cứu của Mubashir Ahmad Khan là 13,4% [6],[54]. Trong đó 2 nghiên cứu của B. Lu và Mubashir Ahmad Khan mẫu chỉ lấy ở âm đạo như nghiên cứu của chúng tôi và kết quả cũng gần tương đương với nghiên cứu này.

Tại Australia có công bố kết quả nghiên cứu tình trạng nhiễm GBS ở phụ nữ mang thai từ 35 - 37 tuần đều cho kết quả cao hơn chúng tôi Kathryn Braye (Australia) có tỷ lệ nhiễm 21,5% với mẫu lấy cả âm đạo và trực tràng [59].

Như vậy, tỷ lệ nhiễm GBS thay đổi theo chủng tộc, địa lý nơi sinh sống, cách thiết kế, cách tiến hành nghiên cứu, kỹ thuật lấy bệnh phẩm, kỹ thuật nuôi cấy, môi trường nuôi cấy và phương pháp phát hiện. Tỷ lệ thai phụ nhiễm GBS cao ở những thai phụ da đen, sống ở châu Phi. Thấp hơn ở những thai phụ thuộc Đông Nam Á. Môi trường nuôi cấy chọn lọc cũng giúp phát hiện tỷ lệ nhiễm liên cầu khuẩn cao hơn. Mặt khác nếu sử dụng phương pháp phát hiện GBS ở thai phụ bằng PCR cũng cho tỷ lệ cao hơn [21], [71].

- Tỷ lệ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B theo nhóm tuổi qua nuôi cấy

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm thai phụ tuổi từ 30 đến < 35 có tỷ lệ nhiễm GBS cao nhất chiếm 11,1%; Nhóm thai phụ tuổi từ 25 - < 30 có tỷ lệ nhiễm GBS: 9,5%; Nhóm thai phụ có tỷ lệ nhiễm GBS thấp nhất là nhóm tuổi < 20 với không trường hợp thai phụ nào nhiễm GBS, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tuổi trung bình ở nhóm thai phụ nhiễm GBS là $28,0 \pm 4,3$ (cao nhất là 44 tuổi, thấp nhất là 20 tuổi).

Tuổi trung bình của nhóm thai phụ không nhiễm GBS là $27,8 \pm 4,7$ (cao nhất là 47 tuổi, thấp nhất là 18 tuổi).

Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Vĩnh Thành, tác giả cũng nhận thấy thai phụ trong nhóm tuổi từ 25 - 29 tuổi, 30 - 34 tuổi có tỷ lệ nhiễm GBS cao hơn các nhóm khác nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [9]. Tương tự như vậy, trong kết quả nghiên cứu của Trần Quang Hiệp tỷ lệ nhiễm GBS cao hơn ở các nhóm tuổi 25 - 29 và 30 - 34 với các tỷ lệ tương ứng là 42% và 22,5% [10].

Có 15 thai phụ < 20 tuổi và ghi nhận không có thai phụ nào nhiễm GBS, có thể số lượng mẫu của chúng tôi chưa đủ, cách lấy bệnh phẩm chỉ lấy ở âm đạo nên tỷ lệ phát hiện GBS cũng thấp hơn so với lấy cả âm đạo và trực tràng.

Kết quả của nghiên cứu này khác so với kết quả nghiên cứu Mubashir Ahmad Khan tại Ả rập Saudi, theo Mubashir Ahmad Khan tỷ lệ nhiễm GBS cao nhất ở những thai phụ trên 40 tuổi, tiếp đến là những thai phụ tuổi từ 20 - 24. Tác giả cũng ghi nhận không có thai phụ nào nhiễm GBS ở độ tuổi dưới 20 [54].

Tuy nhiên, nghiên cứu của Victoria Parente tại Hoa Kỳ lại cho thấy những thai phụ < 18 tuổi có tỷ lệ nhiễm GBS cao nhất và cao hơn gấp 3 lần những thai phụ > 35 tuổi. Sự khác biệt này có thể là do văn hóa khi mà những phụ nữ còn rất trẻ, sự hiểu biết còn kém, tâm sinh lý chưa phát triển đầy đủ mà đã quan hệ tình dục mang thai và như vậy tỷ lệ viêm nhiễm do các tác nhân gây bệnh đường sinh dục cao khi quan hệ tình dục, trong đó có GBS. Mặt khác, ở các thai phụ < 18 tuổi sự phát triển của cơ quan sinh sản chưa hoàn thiện, do đó thời gian chuyển dạ kéo dài [55].

Tương tự, trong nghiên cứu của Kadanali tại Thổ Nhĩ Kỳ, lấy mốc 20 tuổi là điểm giới hạn, tác giả kết luận có sự liên quan giữa tuổi thai phụ và nhiễm GBS. Thai phụ tuổi < 20 có tỷ lệ nhiễm GBS cao hơn [79].

Từ những nghiên cứu trên cho thấy chưa có sự thống nhất về mối liên quan giữa nhiễm GBS và tuổi của thai phụ.

- Tỷ lệ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B theo nơi sinh sống của thai phụ qua nuôi cấy

Tỷ lệ thai phụ nhiễm GBS trong nghiên cứu nhiều hơn ở nhóm cư trú tại Thành phố Vinh (12,3%) và nhóm đến từ các huyện miền núi (12,1%). Tỷ lệ này ở nhóm thai phụ đến từ các huyện đồng bằng thấp hơn với 6,7%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi giống kết quả nghiên cứu của hai tác giả tại thành phố Hồ Chí Minh, Trong hai nghiên cứu ở Bệnh viện Từ Dũ của Nguyễn Thị Vĩnh Thành và Đỗ Khoa Nam đều ghi nhận những thai phụ tham gia sàng lọc đến từ nội thành có tỷ lệ nhiễm GBS cao hơn đến từ ngoại thành, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên trong nghiên cứu của Trần Quang Hiệp tại Bệnh viện Bạch Mai cho thấy tỷ lệ nhiễm GBS ở những thai phụ có địa chỉ nội thành thấp hơn những thai phụ đến từ ngoại thành và các tỉnh khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [9], [19], [10].

Vi khuẩn GBS hầu như không biểu hiện triệu chứng khi cư trú trên cơ thể khỏe mạnh, cũng chưa có một nghiên cứu nào tại Việt Nam để xác định tỷ lệ nhiễm GBS ở những người khỏe mạnh tại cộng đồng, nếu ở nơi dân cư đông đúc, không khí, môi trường ô nhiễm nhiều, mật độ GBS cao thì khả năng thai phụ nhiễm GBS cũng cao.

So sánh với những nghiên cứu khác trên thế giới, theo Mavenyengwa tại Zimbabwe trên 1037 thai phụ cho thấy tỷ lệ nhiễm GBS ở nông thôn cao hơn ở những đối tượng đến từ thành phố (66,7% so với 47%) [72].

Trong nghiên cứu của H. Sefty tại Israel mặc dù không có so sánh tỷ lệ nhiễm GBS ở các địa chỉ khác nhau của thai phụ nhưng tác giả cho rằng

những thai phụ đến từ những nơi nghèo, điều kiện kinh tế kém thì tỷ lệ nhiễm GBS cũng cao hơn [78].

- Tỷ lệ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B theo số lần sinh của thai phụ

Theo kết quả thu được, tỷ lệ nhiễm GBS cao nhất ở nhóm thai phụ đã sinh con một lần (10,6%), tiếp theo là nhóm sinh con lần đầu chiếm tỷ lệ 9,3%, thấp nhất ở nhóm sinh con ≥ 3 lần chiếm tỷ lệ 3,7%, nhưng không có sự khác biệt về nhiễm GBS ở các nhóm thai phụ này.

Một số giả thuyết cho rằng ở những thai phụ đã từng sinh con, âm đạo giãn rộng dễ dàng tạo điều kiện cho vi khuẩn xâm nhập [10]. Tuy nhiên, khi sinh con lần đầu hầu như các thai phụ đều bị cắt khâu tầng sinh môn do đó âm đạo đã được khâu hẹp trở lại. Chính vì thế không đủ bằng chứng cho việc âm đạo giãn rộng hơn ở những lần mang thai sau.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Vĩnh Thành, không có sự khác biệt giữa các lần sinh [9].

Tuy nhiên kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi lại khác với kết quả trong nghiên cứu của Trần Quang Hiệp khi tác giả cho rằng tỷ lệ nhiễm GBS có sự khác biệt giữa các nhóm thai phụ có lần sinh khác nhau. Cao nhất ở nhóm thai phụ sinh con thứ 2 và thấp nhất ở nhóm sinh > 3 lần [10].

So với các nghiên cứu khác trên thế giới, theo nghiên cứu của Lucia Matsiane Lekala tại Nam Phi tỷ lệ cao nhất ở nhóm thai phụ đã sinh đẻ 3 lần trở lên (chỉ có một thai phụ tham gia sàng lọc và bị nhiễm GBS), thấp nhất ở nhóm chưa sinh lần nào, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [58]. Kết quả nghiên cứu của Roksana Darabi cho thấy không có sự khác biệt giữa các lần sinh mặc dầu tỷ lệ nhiễm GBS cao nhất ở nhóm đã sinh con một lần. Tương tự là nghiên cứu của Jichang Chen và Mubashir Ahmad Khan, ghi nhận ở nhóm đã sinh một lần không có trường hợp nào nhiễm GBS [53], [54], [68].

- Phân bố tỷ lệ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B theo thói quen vệ sinh

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tại Bảng 3.9 cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các yếu tố như kiêng tắm rửa, cho nước vào âm đạo, sử dụng dung dịch vệ sinh phụ nữ, rửa vệ sinh âm hộ hàng ngày, sử dụng nguồn nước không hợp vệ sinh với tình trạng nhiễm GBS, tỷ lệ nhiễm cao nhất ở nhóm thai phụ sử dụng nguồn nước không hợp vệ sinh; $p < 0,05$.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả nghiên cứu của Trần Quang Hiệp và Đỗ khoa Nam[10], [19] không có sự khác biệt giữa nhiễm GBS và việc kiêng tắm rửa, thụt rửa âm đạo cũng như vấn đề sử dụng vệ sinh phụ nữ.

Có thể trong nghiên cứu của chúng tôi đối tượng nghiên cứu sống tại thành phố ít, chủ yếu là các thai phụ sống ở huyện đồng bằng và các huyện miền núi ít được dùng nguồn nước hợp vệ sinh nên tỷ lệ nhiễm GBS cao hơn.

Nghiên cứu của Medugu (2019), cho thấy thụt rửa âm đạo làm tăng tỷ lệ nhiễm GBS ở thai phụ (42,3% so với 17,3%). Tương tự, theo tác giả Hillier SL thụt rửa trong âm đạo làm tăng nguy cơ viêm nhiễm gấp 2,1 lần. Điều này cũng dễ lý giải vì thói quen thụt rửa âm đạo với dung dịch sát khuẩn hoặc tự ý dùng thuốc đặt âm đạo sẽ phá hủy hệ vi khuẩn bình thường có trong âm đạo, tạo điều kiện cho các tác nhân gây bệnh trong đó có GBS, đồng thời theo cấu trúc giải phẫu âm đạo là một khoang ảo, khi cho tay vào trong âm đạo đối tượng đã vô tình đưa vi khuẩn vào âm đạo vì thế nguy cơ viêm nhiễm tăng cao [4], [70].

- Tỷ lệ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B qua xét nghiệm vi sinh theo các triệu chứng lâm sàng viêm nhiễm

Những thai phụ đến khám thai chúng tôi nhận thấy thai phụ đau rát âm hộ tỷ lệ nhiễm GBS là 26,7%; Ngứa âm hộ tỷ lệ nhiễm GBS là 17,8%; Ra khí hư nhiều tỷ lệ nhiễm GBS là 9,8%. Có sự khác biệt về nhiễm GBS giữa các nhóm triệu chứng lâm sàng.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng giống nghiên cứu của Trần Quang Hiệp tại khoa phụ sản Bệnh viện Bạch Mai, tác giả kết luận có sự khác biệt giữa tỷ lệ nhiễm GBS giữa các triệu chứng lâm sàng [10].

Khác với những viêm nhiễm do những tác nhân khác gây ra biểu hiện viêm râm rộ, nhiễm GBS lại hầu như không gây ra triệu chứng gì đặc biệt và tồn tại ở người phụ nữ có thai với tỷ lệ 5% đến gần 50% [2], [4]. Hơn nữa trong quá trình mang thai âm đạo giãn dài và rộng ra, niêm mạc âm đạo tăng các nếp và nổi rõ các nhú tạo thành khe kẽ nên dễ lắng đọng các chất tiết, âm đạo lại tăng sinh các mạch máu cũng như thay đổi môi trường pH tạo thuận lợi cho sự phát triển của vi khuẩn trong đó có GBS. Chính vì triệu chứng lâm sàng của nhiễm GBS không rõ ràng nên rất nhiều thai phụ chủ quan không khám và không tầm soát, dẫn tới hậu quả nhiễm khuẩn cho mẹ và thai nhi, đặc biệt là nhiễm khuẩn sơ sinh mà lẽ ra chúng ta có thể phòng tránh được một cách có hiệu quả. Đây là điều quan trọng trong công tác tuyên truyền và tư vấn trước sinh giúp các thai phụ hiểu được tầm quan trọng của việc nuôi cấy tầm soát tìm GBS trong thời gian mang thai với tuổi thai từ tuần 35 - 37 tuần.

4.1.2.3. Kết quả xác định tít huyết thanh của GBS

Từ 69 mẫu dương tính với GBS bằng phương pháp nuôi cấy trong môi trường chọn lọc, chúng tôi xác định các tít huyết thanh bằng kỹ thuật multiplex PCR. Việc xác định các tít huyết thanh không chỉ góp phần xác định đặc điểm dịch tễ học, dịch tễ học phân tử của GBS ở Việt Nam mà còn là tiền đề cho những nghiên cứu khác trong sản xuất vắc xin điều trị dự phòng nhiễm GBS cho phụ nữ mang thai. Trong nghiên cứu này, tít huyết thanh III chiếm tỷ lệ cao nhất với 39,1%; Tít huyết thanh V chiếm tỷ lệ 31,9%; Các tít huyết thanh Ia, VI chiếm tỷ lệ 11,6%; Thấp nhất là các tít huyết thanh II, VII với tỷ lệ 1,4%; Không xuất hiện các tít huyết thanh IV, VIII, IX.

Kỹ thuật PCR thường được sử dụng khi thai phụ đã vào chuyển dạ, theo nghiên cứu của Helmig RB thì PCR có đủ độ chính xác để phát hiện GBS nhằm điều trị kháng sinh dự phòng với độ nhạy và độ đặc hiệu cao [80].

Nghiên cứu của chúng tôi có thể là một trong những nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam phân tích tít huyết thanh của GBS ở thai phụ. Việc xác định các tít huyết thanh GBS trong phòng thí nghiệm lâm sàng ngày càng trở nên quan trọng vì đây là một trong những yếu tố độc lực quan trọng nhất và yếu tố quyết định kháng nguyên [17].

Trong một tổng quan hệ thống năm 2017, Madrid và cộng sự đã chỉ ra rằng các tít huyết thanh Ia, Ib, II, III và V chiếm 97% các chủng phân được ở tất cả các khu vực địa lý [81]. Nghiên cứu của chúng tôi đã phát hiện các tít huyết thanh GBS Ia, Ib, II, III, VI và VII ở phụ nữ mang thai tại Nghệ An nhưng không có các tít huyết thanh IV, VIII và IX. Tít huyết thanh phổ biến nhất trong nghiên cứu này là III chiếm 39,1% trong số 69 GBS ở phụ nữ mang thai, tiếp theo là V (31,9%), trong khi các tít huyết thanh Ia, Ib, II, VI và VII chiếm tỷ lệ thấp hơn, dao động từ 1,4 đến 11,6%. Đáng chú ý, tít huyết thanh VI có tỷ lệ tương đối cao (11,6%).

Những kết quả nghiên cứu của chúng tôi có những khác biệt so với các báo cáo từ khắp nơi trên thế giới như:

- Kiểu Ia và VI là phổ biến nhất ở phụ nữ mang thai ở Malaysia [82], [83], tít Ia cũng là tít huyết thanh gặp nhiều nhất tại Ghana [61], trong khi tít huyết thanh III chiếm ưu thế ở Trung Quốc [6].

- Tít huyết thanh III cũng thường gặp ở các chủng GBS gây nhiễm khuẩn khởi phát sớm ở sơ sinh làm gia tăng tỷ lệ tử vong chu sinh và chiếm 28% ở các bà mẹ nhiễm GBS trên toàn thế giới [13], [36], [51].

- Theo Whitney và cộng sự (2004), tít huyết thanh V là phổ biến nhất trong số các chủng GBS ở Bangkok, Thái Lan (chiếm 45,8%) [84].

- Tít huyét thanh Ia, Ib, III và V thường là phổ biến nhất ở Hoa Kỳ, Châu Âu [85]. Tít huyét thanh VI cũng được báo cáo là một tít huyét thanh phổ biến ở phụ nữ ở Ai Cập và Đài Loan [86], [87].

- Tít huyét thanh II phổ biến ở Namibia, Nam Phi và luôn cao hơn so với các khu vực khác [88]. Ở Ghana, tít huyét thanh VII và IX được phân lập phổ biến nhất từ phụ nữ mang thai [89].

Những lý do cho sự phổ biến khác nhau của các tít huyét thanh GBS có thể được giải thích là việc nghiên cứu tại các vị trí địa lý khác nhau, nguồn phân lập vi khuẩn, hồ sơ dân số được nghiên cứu và thời gian khác nhau trong các nghiên cứu này [88], [90], [91].

Bên cạnh đó, các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng sự phân bố các tít huyét thanh GBS không chỉ khác nhau giữa các quốc gia mà còn giữa các vùng trong cùng một quốc gia, với sự thay đổi về tỷ lệ lưu hành theo thời gian [92]. Do đó, cần có nhiều nghiên cứu hơn nữa với quy mô lớn hơn để làm rõ tỷ lệ lưu hành và tít huyét thanh của GBS tại Việt Nam.

Theo nghiên cứu của Penicelli tại Italy tít huyét thanh Ib có liên quan đến kháng kháng sinh levofloxacin do đột biến gen *gyrA* và *parC*, tít huyét thanh III liên quan đến kháng kháng sinh tetracycline [14].

Một loại vắc xin phối hợp giữa các tít huyét thanh (Ia, Ib, II, III, V), bao gồm 96% GBS trên toàn thế giới, 86% nhiễm khuẩn sơ sinh khởi phát sớm, 93% nhiễm khuẩn sơ sinh khởi phát muộn do GBS và 97% nhiễm GBS ở thai phụ đã được sử dụng [51].

4.1.3. Một số yếu tố liên quan đến nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở thai phụ

4.1.3.1. Liên quan giữa nhiễm GBS ở thai phụ và các yếu tố về kiến thức

Chúng tôi chia 2 nhóm trình độ học vấn thấp và trình độ học vấn cao. Việc phân chia này cũng chỉ có tính chất tương đối vì đôi khi trình độ văn hóa

cũng không tương đồng với thực hành vệ sinh ở các thai phụ. Từ kết quả nghiên cứu chưa tìm thấy mối liên quan giữa nhiễm GBS với các nhóm trình độ học vấn của thai phụ với $OR = 0,55$; $CI\ 95\% (0,31 - 1,15)$; $p > 0,05$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Vĩnh Thành tại Bệnh viện Từ Dũ, không có mối liên quan giữa trình độ học vấn của thai phụ và nhiễm GBS [9].

Nhưng kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác kết quả nghiên cứu của Trần Quang Hiệp tại Bệnh viện Bạch Mai khi trong nghiên cứu Trần Quang Hiệp tỷ lệ nhiễm GBS cao hơn ở nhóm có trình độ học vấn thấp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [10].

Trong nghiên cứu của Roksana Darabi tại Iran tỷ lệ nhiễm GBS cao hơn ở các nhóm có trình độ học vấn cao và thấp hơn ở nhóm mù chữ, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [68]. Tương tự như vậy là nghiên cứu của Jichang Chen ở Trung Quốc, tỷ lệ nhiễm GBS cao ở những thai phụ có trình độ đại học và trên đại học, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ [53] và kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Javanmanesh F năm 2013 tại Iran trên 1028 thai phụ khi tác giả kết luận không có mối liên quan giữa trình độ học vấn và nhiễm GBS [69].

4.1.3.2. Liên quan giữa nhiễm GBS với các yếu tố thực hành vệ sinh âm hộ - âm đạo

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có mối liên quan giữa thực hành vệ sinh với nhiễm GBS, những thai phụ vệ sinh đúng cách có tỷ lệ nhiễm GBS thấp hơn những thai phụ vệ sinh không đúng cách với $OR = 1,74$; $CI\ 95\% (1,16 - 4,36)$, $p < 0,05$. Kết quả này cho thấy thực hành vệ sinh âm hộ - âm đạo đúng hay sai mới là yếu tố quan trọng quyết định tỷ lệ nhiễm GBS, yếu tố trình độ văn hóa không phải là yếu tố quyết định.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả nghiên cứu của Đỗ Khoa Nam, trong nghiên cứu của Đỗ Khoa Nam không có sự khác biệt giữa thực hành vệ sinh âm hộ âm đạo với nhiễm GBS ở các thai phụ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng khác với kết quả nghiên cứu của Trần Quang Hiệp khi nghiên cứu của Trần Quang Hiệp không có sự khác biệt giữa thực hành vệ sinh và nhiễm GBS [10], [19].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Hilleir, những thai phụ vệ sinh không đúng nguy cơ nhiễm GBS tăng lên 2,1 lần so với những trường hợp vệ sinh đúng cách [70].

Số lần vệ sinh, thời điểm vệ sinh (sau tiêu tiện và đại tiện), cách thức vệ sinh (rửa từ sau ra trước hay từ trước ra sau), có cho nước vào âm hộ âm đạo không... sẽ ảnh hưởng tới sự lây nhiễm của vi khuẩn từ đường tiết niệu hay đường tiêu hóa tới đường sinh dục của phụ nữ.

4.1.3.3. Liên quan giữa tình trạng nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B và sảy, nạo hút thai

Kết quả nghiên cứu của đề tài cho thấy: Chưa tìm ra mối liên quan giữa sảy, nạo hút thai với tình trạng nhiễm GBS ở đối tượng nghiên cứu với giá trị $OR = 1,177$, $CI\ 95\% (0,64 - 2,15)$; $p > 0,05$; Kết quả này cho thấy việc sảy - nạo hút thai không phải là nguyên nhân gây nhiễm GBS.

Nhận định về kết quả của nghiên cứu của chúng tôi khác với một số nghiên cứu khác ở trong và ngoài nước như:

Trong nghiên cứu của Trần Quang Hiệp tại Bệnh viện Bạch Mai cho thấy có sự khác biệt giữa những thai phụ chưa có tiền sử nạo hút thai lần nào với những thai phụ đã từng nạo hút thai. Thai phụ có tiền sử nạo hút thai thì tỷ lệ nhiễm GBS cao hơn [10].

Theo tác giả Lucia Matsiane Lekala nghiên cứu tại Nam Phi cho thấy một tỷ lệ nhiễm GBS cao hơn ở những người chưa có tiền sử nạo, sảy thai

hoặc thai chết lưu trước đó so với nhóm đã có tiền sử can thiệp vào đường sinh dục, cao nhất ở nhóm chưa sảy thai lần nào và thấp nhất ở nhóm sảy thai 3 lần [58].

Sự khác nhau về nhận định của chúng tôi và các tác giả có thể giải thích như sau:

Một là: Nếu phụ nữ sau sảy thai - nạo hút thai được điều trị dự phòng nhiễm trùng đường sinh sản tốt thì tỷ lệ viêm nhiễm rất ít. Mặt khác, với sự tiến bộ của khoa học và trình độ nhận thức của phụ nữ về phát hiện có thai hay không là rất sớm, nếu họ không có nhu cầu sinh con thì thường chủ động sử dụng các biện pháp hút thai sớm tránh những hậu quả xấu cho thai phụ và cũng sử dụng kháng sinh dự phòng từ sớm cho thai phụ.

Hai là: Cỡ mẫu hay số phụ nữ có tiền sử sảy - nạo hút thai trong nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ chưa phản ánh hết mối liên quan thật của nạo hút thai và nhiễm GBS.

Ba là: Các kỹ thuật sử dụng xác định GBS ở các nghiên cứu là khác nhau nên tỷ lệ phát hiện là khác nhau, dẫn đến tính toán tương quan cũng cho kết quả khác nhau.

Tuy nhiên kết quả nghiên cứu của chúng tôi có cùng nhận định như nghiên cứu của Roksana Darabi tại Iran không thấy sự khác biệt giữa những thai phụ có tiền sử nạo hút thai và những thai phụ chưa có tiền sử nạo hút thai, tương tự là kết quả nghiên cứu của các nhà khoa học Jichang chen tại Trung Quốc và Roksana Darabi tại Iranian cho thấy cho không có sự khác biệt về nhiễm GBS ở các nhóm trên [53], [68].

4.1.3.4. Nhiễm khuẩn tiết niệu và nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chưa tìm ra mối liên quan giữa nhiễm khuẩn tiết niệu ở thai phụ với tình trạng nhiễm GBS ở đối tượng nghiên cứu với giá trị $OR = 1,181$, $CI\ 95\%: 0,61 - 2,28$, $p > 0,05$. Kết quả này

hoàn toàn phù hợp với thực tế tại Nghệ An trong những năm qua đời sống kinh tế, vật chất và văn hóa xã hội được nâng cao, ý thức vệ sinh của người dân rất tốt nên tỷ lệ nhiễm khuẩn đường tiết niệu rất thấp.

Mặt khác, đường tiết niệu rất gần với đường sinh sản và nếu có viêm đường tiết niệu thì gây ra triệt chứng cơ năng và thực thể rõ ràng khiến các thai phụ đi khám và điều trị kịp thời ngay. Ngày nay, ý thức của việc chăm sóc sức khỏe sinh sản cho phụ nữ rất tốt, mỗi phụ nữ chỉ sinh 1 - 2 con và đa số trong độ tuổi 25 -35 nên khả năng miễn dịch tốt tỷ lệ viêm nhiễm thấp là phù hợp, chính vì vậy không tìm thấy liên quan giữa viêm nhiễm đường tiết niệu với nhiễm GBS là phù hợp. Cho đến nay hầu hết các đề tài nghiên cứu trong và ngoài nước rất ít đề cập đến tình trạng viêm đường tiết niệu với nhiễm GBS ở thai phụ.

Trong nghiên cứu của Khalil MR tại Đan Mạch, tác giả cho rằng nhiễm khuẩn tiết niệu do GBS có liên quan chặt chẽ với nhiễm GBS âm đạo, có 30% thai phụ nhiễm GBS với bất kỳ nồng độ khuẩn lạc nào trong nước tiểu 3 tháng cuối thai kỳ sẽ bị nhiễm GBS âm đạo khi chuyển dạ, nhưng nhiễm GBS tiết niệu không phải là giá trị tiên đoán cho bệnh nhiễm khuẩn sơ sinh khởi phát sớm [43]. Tương tự là nghiên cứu của Mar Olga Pérez Monero [93] khi tác giả cho rằng có mối liên quan giữa nhiễm GBS tiết niệu và nhiễm GBS ở âm đạo thai phụ khi chuyển dạ với bất kỳ nồng độ nào của GBS của nước tiểu.

Theo khuyến cáo của CDC Hoa Kỳ khi thai phụ bị nhiễm khuẩn tiết niệu do GBS thì không cần tham gia sàng lọc nữa và có chỉ định sử dụng kháng sinh dự phòng cho con [28], chính vì thế việc phát hiện GBS từ những thai phụ có nhiễm khuẩn tiết niệu là quan trọng để có kế hoạch điều trị dự phòng.

Hạn chế trong nghiên cứu này là không cấy nước tiểu để tìm GBS ở những thai phụ có nhiễm khuẩn tiết niệu vì trong nước tiểu của thai phụ

nhiễm khuẩn tiết niệu có thể có GBS, tuy nuôi cấy dịch âm đạo thời điểm đó không phát hiện GBS nhưng nó có thể di chuyển sang đường sinh dục trong thời gian sau.

4.1.3.5. Liên quan giữa nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B lần mang thai trước và lần này

Với kết quả phỏng vấn 750 thai phụ đã xác định được chỉ có 6 thai phụ có tiền sử nhiễm GBS lần trước và 69 thai phụ có nhiễm GBS lần mang thai này, khi tính toán hệ số tương quan OR cho kết quả $OR = 1,18$, $CI\ 95\% (0,64 - 2,15)$, $p > 0,05$). Kết quả này hoàn toàn phù hợp, theo chúng tôi có thể lý giải như sau:

- Tỷ lệ thai phụ có thể nhớ được rằng mình có nhiễm GBS lần mang thai trước là rất khó, họ chỉ có thể nhớ có điều trị viêm nhiễm hay không chứ không thể biết mình nhiễm GBS.

- Số phụ nữ mang thai lần đầu tiên là chủ yếu chiếm $454/750 = 60,5\%$, số thai phụ này không thể tầm soát GBS lần mang thai trước.

Về vấn đề này, theo chúng tôi cần có những nghiên cứu thật sâu với cỡ mẫu đủ lớn, đặc biệt số thai phụ có tiền sử nhiễm GBS lần mang thai trước tối thiểu > 30 mới có thể đủ để phân tích các yếu tố liên quan. Một yêu cầu nữa là phải có đủ thời gian dài để theo dõi sau lần sinh con thứ 2 của các thai phụ mới có thể thống kê đánh giá được. Mặt khác, nhiễm GBS ở thai phụ chỉ có tính chất tạm thời, tại thời điểm này thai phụ có thể bị nhiễm nhưng ở thời điểm khác lại không bị nhiễm hoặc ngược lại như đã được đề cập trong y văn. Do đó cỡ mẫu càng phải lớn hơn để đủ thống kê phân tích [2].

4.1.3.6. Liên quan giữa một số thói quen vệ sinh như kiêng tắm rửa, cho nước và âm đạo khi vệ sinh, sử dụng dung dịch sát khuẩn với nhiễm GBS

Kết quả nghiên cứu cho thấy: Chưa tìm thấy liên quan giữa nhiễm GBS với sử dụng dung dịch vệ sinh với một số thói quen vệ sinh ở trên (Bảng

3.21). Kết quả nghiên cứu này cũng tương đồng với nghiên cứu của các tác giả trong nước như:

- Nghiên cứu của Đỗ Khoa Nam tại Bệnh viện Từ Dũ về liên quan giữa một số thói quen vệ sinh hàng ngày với tình trạng nhiễm GBS, kết quả tác giả cho rằng: Thói quen sử dụng dung dịch vệ sinh không liên quan đến nhiễm GBS ở thai phụ.

- Nghiên cứu của Trần Quang Hiệp tại Bệnh viện Bạch Mai cũng chưa tìm thấy liên quan giữa thói quen vệ sinh như cho nước vào âm đạo khi vệ sinh, sử dụng dung dịch vệ sinh với nhiễm GBS [10], [19].

Nhưng kết quả nghiên cứu của chúng tôi có kết luận khác với nghiên cứu của Medugu tại Nigeria, những thai phụ cho nước vào âm đạo khi vệ sinh kết hợp với sử dụng dung dịch vệ sinh có tỷ lệ nhiễm GBS cao gấp 3,5 lần nhóm thai phụ không thụt rửa và sử dụng dung dịch vệ sinh phụ nữ. Khi thực hiện động tác cho nước vào âm đạo có thể sẽ đưa vi khuẩn từ bên ngoài vào trong âm đạo làm tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn trong đó có GBS [4]. Việc thụt rửa âm đạo kết hợp với sử dụng dung dịch vệ sinh đôi khi có tác dụng ngược lại mong muốn của người sử dụng vì lý do sau: Khi sử dụng dung dịch tạo mùi dễ chịu nhưng các dung dịch thường chứa kiềm làm tăng độ pH rất phù hợp với môi trường sống của vi khuẩn, ở điều kiện bình thường thì pH đường âm đạo chỉ từ 4,5 - 5,0 hơi acid có tác dụng diệt khuẩn rất tốt. Như vậy, việc sử dụng dung dịch thụt rửa âm đạo không tốt cho phụ nữ nói chung và thai phụ nói riêng.

4.1.3.7. Liên quan giữa rửa vệ sinh âm hộ hàng ngày với nhiễm GBS

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mối liên quan giữa nhiễm GBS với rửa vệ sinh âm hộ hàng ngày của thai phụ, những thai phụ có thói quen rửa vệ sinh âm hộ hàng ngày có tỷ lệ nhiễm GBS thấp hơn những thai phụ không có thói quen vệ sinh âm hộ hàng ngày với OR = 3,0 CI 95% (1,42

- 7,59) với $p < 0,05$. Vệ sinh hàng ngày cũng là cách để loại trừ vi khuẩn bám vào đường sinh dục làm tăng nguy cơ viêm nhiễm đường sinh dục dẫn tới hậu quả không tốt cho thai phụ và thai nhi.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả nghiên cứu của Trần Quang Hiệp tại Bệnh viện Bạch Mai khi Trần Quang Hiệp cho rằng không có mối liên quan giữa rửa vệ sinh âm hộ hàng ngày với nhiễm GBS ở thai phụ. Kết quả của chúng tôi cũng khác kết quả nghiên cứu của tác giả Đỗ Khoa Nam khi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở thai phụ và rửa vệ sinh âm hộ [10], [19].

4.1.3.8. Liên quan giữa sử dụng nguồn nước không hợp vệ sinh với nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B

Trong nghiên cứu của chúng tôi có sự liên quan giữa việc sử dụng nguồn nước không hợp vệ sinh và nhiễm GBS ở thai phụ với $OR = 1,86$, CI 95% (1,36 - 4,59) với $p < 0,05$. Những thai phụ sử dụng nguồn nước không hợp vệ sinh (giếng khơi, ao hồ sông suối v.v.) có tỷ lệ nhiễm GBS âm đạo cao hơn nhóm sử dụng các nguồn nước hợp vệ sinh (nước máy) gấp 1,86 lần. Theo tiêu chuẩn trong “quy chuẩn quốc gia về chất lượng nước sinh hoạt” [75] nước máy là nguồn nước có tỷ lệ mẫu nước đạt tiêu chuẩn vệ sinh cao hơn 50% (65,2%) các nguồn nước khác đều có tỷ lệ mẫu nước đạt tiêu chuẩn dưới 50%.

Nghiên cứu của chúng tôi đối tượng thai phụ sống ở các huyện đồng bằng và miền núi tương đối nhiều, tỷ lệ thai phụ sống tại thành phố chỉ 31,2%; khác với những nghiên cứu đối tượng đại đa số tập trung ở tại thành phố. Ở các huyện đồng bằng và miền núi nguồn nước sinh hoạt hàng ngày (tắm, giặt v.v.) có thể chưa qua xử lý và có nguy cơ chứa nhiều vi khuẩn gây bệnh nên khi sử dụng cũng làm tăng tỷ lệ nhiễm GBS cho các thai phụ.

4.2. Đánh giá nhạy cảm của liên cầu khuẩn nhóm B với một số kháng sinh, hiệu quả điều trị bằng kháng sinh cho mẹ dự phòng nhiễm liên cầu B sang con trong thời gian chuyển dạ

4.2.1. Kết quả kháng sinh đồ

4.2.1.1. Kháng sinh nhóm penicillin

Kết quả trong nghiên cứu này cho thấy 100% nhạy với kháng sinh nhóm penicilin cụ thể là penicillin, ampicillin và penicillin/acid clavulanic (augmentin), không có mẫu nào kháng lại kháng sinh nhóm này.

Theo khuyến cáo của CDC Hoa Kỳ, penicillin và ampicillin là 2 kháng sinh được lựa chọn đầu tiên để điều trị dự phòng nhiễm GBS cho thai phụ trong thời điểm chuyển dạ vì tính hiệu quả và độ an toàn đối với sơ sinh và phụ nữ trong thời kỳ cho con bú [2], [28]. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với khuyến cáo nếu chúng tôi lựa chọn những kháng sinh này.

Nghiên cứu này khác với một số nghiên cứu ở trong nước trước đây. Trong nghiên cứu của Trần Quang Hiệp tại Bệnh viện Bạch Mai Hà Nội, tỷ lệ GBS nhạy với penicillin là 55%, kháng thuốc 42%, trung gian 7%; Đối với ampicillin lần lượt là 21% - 72% - 7%; Còn Ampicillin/acid clavulanic là 87% - 7% - 6%. Có một tỷ lệ kháng thuốc tương đối cao với 2 loại kháng sinh penicillin và ampicillin ở nghiên cứu này [10].

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Vĩnh Thành tại Bệnh viện Từ Dũ thành phố Hồ Chí Minh, tỷ lệ kháng thuốc với penicillin, ampicillin và ampicillin/acid clavulanic là 79,4%; 73,5% và 4,4%. Còn tỷ lệ kháng thuốc với 3 loại kháng sinh trên trong nghiên cứu của Đỗ Khoa Nam cũng tại Bệnh viện Từ Dũ lần lượt là 35,3%; 38,2% và 8,8% [9], [19].

Cả 3 nghiên cứu trên đều thực hiện tại các thành phố lớn, nơi tập trung nhiều bệnh nhân nặng, việc sử dụng kháng sinh có thể rộng rãi nhất là nhóm

kháng sinh penicillin là một trong những dòng kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn phổ biến nhất do đó tỷ lệ kháng thuốc cũng cao.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các kết quả nghiên cứu trên thế giới như trong một phân tích gộp của S. Li năm 2017 dựa trên 13 nghiên cứu trước đó cho thấy hiệu quả ngang nhau của penicillin và ampicillin trong điều trị dự phòng GBS, penicillin có phổ kháng khuẩn hẹp hơn nên được sử dụng ưu tiên, còn ampicillin sẽ được lựa chọn thay thế nhất là trong phòng ngừa nhiễm khuẩn ở thai phụ [9]. Cũng như vậy là nghiên cứu của B. Lu tại Bắc Kinh - Trung Quốc trên 2.850 thai phụ có tuổi thai 35 - 37 tuần sàng lọc được 201 thai phụ nhiễm GBS, kết quả kháng sinh đồ cũng cho thấy tất cả đều nhạy cảm với penicillin và ampicillin [6]. Nghiên cứu của Mubashir Ahmad Khan năm 2015 tại Ả rập Saudi trên 1.328 thai phụ đã xác định được 178 thai phụ nhiễm GBS và 100% đều nhạy cảm với penicillin và ampicillin [54].

Một số nghiên cứu trên sơ sinh bị nhiễm GBS sau sinh đều cho thấy chưa có sự kháng lại penicillin và ampicillin như: Nghiên cứu của Xiaoshan Guan tại Trung Quốc trong giai đoạn 2011 - 2014 trên 68 sơ sinh bị nhiễm khuẩn do GBS khởi phát sớm, tất cả đều nhạy cảm với penicillin [13] và nghiên cứu của C. Joubrel tại Pháp trên 438 đối tượng sơ sinh bị nhiễm khuẩn do nhiễm GBS sơ sinh khởi phát sớm [36].

4.2.1.2. Kháng sinh nhóm cephalosporin

Trong kết quả nghiên cứu 69 mẫu GBS đều nhạy với các kháng sinh như cephalothin, cefazolin và ceftizoxime. Cephazolin là thuốc kháng sinh có phổ kháng khuẩn hẹp thường được điều trị dự phòng nhiễm GBS trong phẫu thuật lấy thai [33]. Theo khuyến cáo của trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ, cephazolin sẽ là kháng sinh được sử dụng để thay thế penicillin khi vi khuẩn kháng với penicillin.

Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả khác với nghiên cứu của Nguyễn Thị Vĩnh Thành năm 2007 và , trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Vĩnh Thành có tỷ lệ tới 66,2% GBS kháng thuốc với cephazolin, chỉ 33,8% là không kháng. Nghiên cứu của chúng tôi cũng khác với nghiên cứu của Đỗ Khoa Nam khi trong nghiên cứu của Đỗ Khoa Nam có tỷ lệ 20,6% GBS kháng với cephazolin [9], [19].

Hiệu quả của nhóm cephalosporin đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu, tuy nhiên nhóm cephalosporin không phải là sự lựa chọn thay thế khi thai phụ dị ứng với nhóm penicillin vì ước tính có 10% những người dị ứng với nhóm penicillin thì cũng có phản ứng tức thì với nhóm cephalosporin [28].

4.2.1.3. Kháng sinh carbapenem

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ GBS nhạy cảm với các kháng sinh imipenem và meropenem là 100%, chưa xuất hiện mẫu nào kháng thuốc. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng giống với kết quả nghiên cứu của Trần Quang Hiệp tại Bệnh viện Bạch Mai [10].

Các kháng sinh thuộc dòng carbapenem là một nhánh của nhóm kháng sinh betalactam. Đây là nhóm kháng sinh được lựa chọn dành riêng cho các nhiễm khuẩn nặng hoặc nguy cơ cao, các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn đa kháng thuốc đã biết hoặc nghi ngờ. Đây cũng là nhóm kháng sinh đắt tiền, làm tăng kinh phí trong điều trị, khi sử dụng cần phải cân nhắc giữa giá thành và chỉ định nên thường không dùng trong điều trị dự phòng.

4.2.1.4. Kháng sinh vancomycin

Tỷ lệ nhạy cảm với kháng sinh vancomycin của GBS trong nghiên cứu của chúng tôi là 100%. Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của Trần Quang Hiệp tại Bệnh viện Bạch Mai [10]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của tác giả Đỗ Khoa Nam tại Bệnh viện Từ Dũ lại cho kết quả khác với chúng tôi khi

chỉ có 71% GBS là nhạy với vancomycin, 29% kháng thuốc với vancomycin. Còn trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Vĩnh Thành độ nhạy với vancomycin cũng chỉ 77,9%. Cả 2 nghiên cứu trên cùng thực hiện tại Bệnh viện Từ Dũ cùng cho một kết quả tương đương nhau, có thể do thói quen hoặc mô hình bệnh tật ở thành phố Hồ Chí Minh khác với chúng tôi nên việc cần phải sử dụng vancomycin rộng rãi hơn và sự kháng thuốc cũng tăng lên [9], [10].

Vancomycin là kháng sinh thuộc nhóm glycopeptid, được chỉ định trong những trường hợp nhiễm khuẩn nặng và sử dụng cho những bệnh nhân dị ứng với penicillin. Theo khuyến cáo của CDC Hoa Kỳ, những thai phụ có tiền sử dị ứng với nhóm kháng sinh penicillin mà nhiễm GBS thì vancomycin là sự lựa chọn thay thế [28].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của các nghiên cứu khác trên thế giới. Trong nghiên cứu của Mubashir Ahmad Khan tại Ả rập Saudi có 178 thai phụ nhiễm GBS, tất cả đều nhạy cảm với vancomycin. Cùng kết quả là nghiên cứu của B. Lu tại Bắc Kinh Trung Quốc (tỷ lệ 100% nhạy cảm với Vancomycin ở 201 thai phụ nhiễm GBS) [6], [54]. Trong nghiên cứu của Xiaoshan Guan tại khu vực thành thị của nam Trung Quốc ở 70 trường hợp sơ sinh nhiễm GBS thì tất cả đều nhạy cảm với vancomycin. Nghiên cứu của C.Joubrel trên 438 sơ sinh nhiễm GBS thì chưa phát hiện trường hợp nào kháng thuốc với vancomycin [13], [36].

4.2.1.5. Kháng sinh nhóm quinolon

Trong kháng sinh đồ của chúng tôi có 2 loại kháng sinh là levofloxacin và moxifloxacin, tỷ lệ GBS trong nghiên cứu nhạy cảm với levofloxacin là 76,8%; Với moxifloxacin là 79,7%.

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ kháng các loại kháng sinh nhóm quinolon cao hơn so với kết quả trong nghiên cứu của Trần Quang Hiệp tại Bệnh viện Bạch Mai khi có tỷ lệ kháng thuốc 9% đối với levofloxacin [10].

Trong nghiên cứu của Piccinelli G tại Italy có tỷ lệ 3,4% GBS kháng thuốc với levofloxacin, tít huyết thanh Ib có liên quan đến kháng levofloxacin, thường do đột biến gen *gyrA* và *parC*, trong nghiên cứu của chúng tôi tít huyết thanh Ib cũng có 2 đối tượng [14].

Tuy GBS vẫn có tỷ lệ nhạy cảm cao với levofloxacin nhưng đây là kháng sinh thường không chỉ định dùng cho phụ nữ có thai và trẻ em nên nhóm quinolon không phải là loại kháng sinh được lựa chọn để điều trị dự phòng GBS ở thai phụ dù hiệu quả vẫn còn tốt.

4.2.2. Hiệu quả điều trị dự phòng bằng kháng sinh trong chuyển dạ

4.2.2.1. Tỷ lệ sơ sinh nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B sau sinh

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tại Bảng 3.29 có 55 sơ sinh được sinh ra từ 54 thai phụ nhiễm GBS và không có sơ sinh nào nhiễm GBS khi xét nghiệm sau sinh. Kết quả này cho hiệu quả phòng lây nhiễm từ mẹ sang con rất cao của tenafathin 1000 mg theo đường tĩnh mạch. Tại Bảng 3.30 cũng cho thấy 100% số trẻ sơ sinh từ các sản phụ nhiễm GBS có thời gian chuyển dạ khác nhau < 12 giờ, 12 -24 giờ và > 24 giờ đều (-) với GBS. Kết quả này càng khẳng định việc sử dụng tenafathin 1000 mg theo đường tiêm cho mẹ phòng lây nhiễm cho con có rất cao.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Vĩnh Thành tại Bệnh viện Từ Dũ, trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Vĩnh Thành có 5,9% (4/68) tỷ lệ sơ sinh nhiễm GBS sau sinh. Tuy nhiên có một điểm cần lưu ý trong nghiên cứu này là kết quả kháng sinh đồ trong nghiên cứu có tới 66,2% GBS kháng với cephalosporin nhưng nhóm nghiên cứu vẫn điều trị dự phòng cho 7,4% (5/68) trường hợp [9].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng khác với các kết quả của nhiều nghiên cứu trước đây trên thế giới. Trong nghiên cứu của Xiaoshan Guan tại Trung Quốc trên 127 206 trẻ sinh ra sống, nhóm nghiên cứu đã phát hiện ra

70 sơ sinh bị nhiễm khuẩn do GBS. Tỷ lệ 0,55/1000 (49 trường hợp) nhiễm khuẩn sơ sinh khởi phát sớm và tỷ lệ 0,17/1000 (21 trường hợp) nhiễm khuẩn sơ sinh khởi phát muộn [13]. Ở nghiên cứu này việc tiêm kháng sinh dự phòng không thường quy.

Nghiên cứu của Lucia Matsiane Lekala tại Nam Phi trên 170 trẻ sinh ra sống, có 24,1% sơ sinh cho kết quả dương tính với GBS khi nuôi cấy sau sinh (nghiên cứu chỉ thực hiện nuôi cấy trên 29 sơ sinh) và có 2 trường hợp tử vong trong số 3 trường hợp nhiễm khuẩn, đây là một kết quả rất xấu so với nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên trong nghiên cứu này những thai phụ sinh đường âm đạo không được điều trị kháng sinh dự phòng, chỉ sử dụng kháng sinh cho những trường hợp sinh mổ, như thế cũng không đánh giá được kháng sinh dự phòng có hiệu quả hay không [58].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng khác nghiên cứu của Jichang Chen tại Trung Quốc khi trong kết quả của nghiên cứu này có tỷ lệ 0,7% (23/3439) sơ sinh nhiễm GBS, chiếm tỷ lệ 7,6% lây truyền từ mẹ sang con (16/210). Có 2 trường hợp bị nhiễm khuẩn sơ sinh khởi phát sớm. Trong nghiên cứu không đề cập tới sử dụng kháng sinh dự phòng cho con và có tới 7 trường hợp bé bị nhiễm GBS ở các thai phụ sàng lọc âm tính [53].

Nghiên cứu của Barbosa tại Brazil trên 8.818 trẻ sinh sống, có 0,9% sơ sinh bị nhiễm GBS khởi phát sớm, và đến 50% sơ sinh trong số đây bị tử vong và đây là nghiên cứu hồi cứu, không có thai phụ nào được sử dụng kháng sinh điều trị dự phòng [94].

Kết quả trong nghiên cứu của Medugu tại Nigeria cho thấy một mức độ trầm trọng hơn của vấn đề nhiễm liên cầu khuẩn ở thai phụ. Khi nghiên cứu trên 500 thai phụ tác giả nhận thấy có 19% sơ sinh bị nhiễm, tỷ lệ lây truyền từ mẹ sang con là 48,5%; tỷ lệ trẻ bị bệnh khởi phát sớm là 2/1000 trẻ sinh sống, không thai phụ nào được tiêm kháng sinh dự phòng [4].

Tuy vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi giống kết quả nghiên cứu của Hakim M tại Israel khi trong nghiên cứu có 59 thai phụ nhiễm GBS được tiêm kháng sinh dự phòng và không có sơ sinh nào nhiễm GBS [95]

Qua những kết quả trên chúng tôi nhận thấy việc dùng kháng sinh dự phòng có ý nghĩa làm giảm tỷ lệ lây truyền mẹ con của GBS, giảm nhiễm khuẩn sơ sinh và đặc biệt là giảm nhiễm khuẩn do GBS khởi phát sớm là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong sơ sinh [96]. Có thể trong nghiên cứu của chúng tôi số thai phụ nhiễm GBS được phát hiện không nhiều, mẫu chưa đủ lớn nên không phát hiện ra sơ sinh nào nhiễm GBS.

4.2.2.2. Tỷ lệ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B sau sinh ở sản phụ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả tại Bảng 3.31 cho thấy: Không có thai phụ nào nhiễm GBS sau sinh. 100%(54/54) các thai phụ được xét nghiệm lại đều âm tính với GBS. Kết quả này cho thấy hiệu quả sử dụng kháng sinh tenafathin 1000 mg theo đường tĩnh mạch cho mẹ rất cao (100%).

Trong nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên của Yo Nishiara tại châu Phi sử dụng kháng sinh dự phòng không thay đổi tỷ lệ nhiễm GBS ở mẹ sau sinh so với giả dược, tuy nhiên trong nghiên cứu lại sử dụng thuốc ampicillin đường uống thay vì dùng đường tĩnh mạch như khuyến cáo của CDC Hoa Kỳ [62].

Việc xác định nhiễm GBS sau sinh ở mẹ tương đối khó khăn vì sau sinh (cả mổ đẻ và sinh thường) dịch âm đạo bị pha loãng bởi nước ối và máu do đó khi lấy dịch âm đạo nuôi cấy có thể không mọc khuẩn lạc của GBS.

4.2.3.3. Phân bố thời gian chuyển dạ và tỷ lệ nhiễm GBS ở trẻ sơ sinh

Từ kết quả nghiên cứu tại Bảng 3.34 cho thấy 68,5% thai phụ có thời gian chuyển dạ trong vòng 12 giờ, thời gian chuyển dạ từ 12 - 18 giờ là 25,9% số thai phụ, chỉ có 5,6% có thời gian chuyển dạ > 18 giờ. Kết quả này cũng phù hợp với chỉ định của sản khoa khi không nên để thai phụ chuyển dạ qua 2 lần mặt trời mọc, chuyển dạ kéo dài sẽ tăng nguy cơ nhiễm khuẩn cho mẹ và

con, đặc biệt là tăng nguy cơ nhiễm GBS ở mẹ và con, tăng nguy cơ suy thai ở con, tăng nguy cơ mất sức phải can thiệp để thủ thuật và chờ tử cung ở mẹ. Do đó nếu thai phụ khi chuyển dạ để đường âm đạo mà xuất hiện các nguy cơ trên cho mẹ và con thì chúng tôi sẽ chuyển phương pháp xử trí khác theo chỉ định sản khoa như: Mổ lấy thai, dùng thuốc tăng co để giảm thời gian chuyển dạ của thai phụ.

Trong nghiên cứu của Trần Quang Hiệp, tỷ lệ thời gian chuyển dạ dưới 12 giờ là 47,1%; tỷ lệ 12 - 18 giờ là 52,9%; Không có mối liên quan giữa thời gian chuyển dạ với nhiễm GBS ở sơ sinh. Như vậy tỷ lệ thai phụ có thời gian chuyển dạ dưới 12 giờ trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn [10].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng khác nghiên cứu của Nguyễn Thị Vĩnh Thành, trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Vĩnh Thành thời gian vỡ ối trước 12 giờ chiếm 75%, thời gian vỡ ối sau 12 giờ chiếm 25% cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Có thể các trường hợp thai phụ của chúng tôi chuyển dạ nhanh hơn do được theo dõi sát, hoặc cũng có thể chúng tôi chuyển phương pháp xử trí sản khoa sớm hơn (chuyển từ theo dõi để đường âm đạo sang phẫu thuật) nên thời gian chuyển dạ kéo dài của chúng tôi ít hơn [9].

Vấn đề thời gian chuyển dạ dài hay ngắn phụ thuộc vào nhiều yếu tố như thái độ xử trí sản khoa, trọng lượng thai nhi, khung chậu người mẹ ... Tuy nhiên khi chuyển dạ nếu thai phụ được theo dõi sát, xử trí kịp thời các yếu tố làm ngưng trệ chuyển dạ thì sẽ rút ngắn được thời gian chuyển dạ.

Trong nghiên cứu của Jichang Chen tác giả tính thời gian vỡ màng ối và nhóm có thời gian vỡ màng ối đến lúc sinh dưới 12 giờ cao hơn nhóm có thời gian vỡ màng ối 12 giờ trở lên (65,2% so với 34,8%), nhưng nhóm có thời gian vỡ ối kéo dài thì tỷ lệ sơ sinh nhiễm GBS cao hơn có ý nghĩa thống kê [53].

4.2.3.4. Tình trạng nhiễm GBS theo trọng lượng sơ sinh

Trong nghiên cứu của chúng tôi tại Bảng 3.31, cho thấy: Tỷ lệ cân nặng của trẻ sơ sinh > 3.000 gram chiếm 63,7%; nhóm có cân nặng 2.500 - 3.000 gram với 32,7%. Chỉ có 2 trường hợp có cân nặng < 2.500 gram, chiếm tỉ lệ 3,6%. Không có trường hợp nào có cân nặng < 2.000 gram. Trọng lượng trung bình của thai nhi là 3154 ± 387 gram, thấp nhất là 2200 gram và cao nhất là 4300 gram. Cũng tại Bảng 3.31: Tỷ lệ nhiễm GBS ở các nhóm trẻ sơ sinh có trọng lượng < 2500 gram, 2500 - 3000 gram và > 3000 gram đều là 0,0%(0/55).

Kết quả chúng tôi thu được phù hợp với sự phát triển của thai nhi do thai phụ tham gia sàng lọc ở tuần thai 35 - 37 tuần, ở tại thời điểm đó trong lượng thai cũng gần được 2500 gram. Chỉ có 2 trường hợp cân nặng của sơ sinh trong nghiên cứu từ 2000 - 2 500 gram đây là một trường hợp một trong hai bé song thai và một trường hợp bé sinh lúc 36 tuần.

Theo tác giả Trần Quang Hiệp tại Bệnh viện Bạch Mai, sơ sinh có trọng lượng < 2000 gram chiếm tỷ lệ 0,8%; Sơ sinh có trọng lượng từ 2000 - <2500 gram chiếm tỷ lệ là 5,9%; Nhóm có trọng lượng từ 2500 đến 3000 gram chiếm tỷ lệ 24,2% và nhóm có trọng lượng > 3000 gram chiếm tỷ lệ 69,1%. Như vậy sự phân bố trọng lượng sơ sinh được sinh ra từ những thai phụ nhiễm GBS trong nghiên cứu của tôi khá tương đồng với tác giả [10].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Vĩnh Thành tại Bệnh viện Từ Dũ với tỷ lệ 91,2% trẻ sinh ra có trọng lượng > 2500 gram, chỉ 8,8% trẻ sinh ra có cân nặng dưới 2500 gram [9].

So sánh với các nghiên cứu khác trên thế giới, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng giống như kết quả nghiên cứu của Victoria Parente tại Hoa Kỳ, trong nghiên cứu này những sơ sinh có cân nặng > 2500 gram trở lên

chiếm tỷ lệ 92,7% ở những thai phụ nhiễm GBS, những sơ sinh có cân nặng < 2500 gram chỉ chiếm tỷ lệ 7,3% [55].

Tương tự là kết quả nghiên cứu của Jichang Chen tại Trung Quốc, trọng lượng trung bình của sơ sinh đạt 3126 gram ở những trẻ sinh ra từ những thai phụ nhiễm GBS [53]. Tương tự là nghiên cứu của Seoud M tại Lebanon trọng lượng trung bình của sơ sinh là 3216 gram [74]. Nghiên cứu của C. Joubrel tại Pháp trọng lượng trung bình của những sơ sinh bị nhiễm khuẩn do bệnh GBS khởi phát sớm là 3050 gram [36]. Nghiên cứu của Medugu trên 500 thai phụ mang thai 3 tháng cuối tại Nigeria, tỷ lệ sơ sinh có cân nặng từ 2500 gram trở lên là 80,2%, chiếm đa số trong đối tượng nghiên cứu, sơ sinh có cân nặng dưới 2500 gram chiếm 19,8% [4].

Việc nghiên cứu thời gian chuyển dạ, trọng lượng thai nhi và các đặc điểm khác của thai phụ và thai nhi có liên quan gì đến nhiễm GBS ở thai phụ cần có nhiều nghiên cứu khác sâu hơn, tuy nhiên các tác giả nhận thấy việc nhiễm GBS và các căn nguyên vi khuẩn, vi rus, ký sinh trùng khác... cũng là nguyên nhân ảnh hưởng đến chuyển dạ, nhiễm khuẩn thai nhi và hạn chế sự phát triển trọng lượng thai nhi và cũng là nguyên nhân đẻ non và sẩy thai.

4.2.3.5. Tình trạng viêm nhiễm của sơ sinh

Trong kết quả nghiên cứu tại Bảng 3.33, có 98,2% sơ sinh sau đẻ bình thường (không sốt, ăn, ngủ bình thường), có 1 trường hợp trẻ bị sốt trong vòng 48 giờ sau sinh (tỷ lệ 1,8%), chúng tôi cho làm các xét nghiệm cấy máu kiểm tra đã phát hiện sơ sinh bị nhiễm khuẩn do *Escherichia coli* (*E. coli*). Không có sơ sinh bị các nhiễm khuẩn như viêm da, nhiễm khuẩn rốn hay các nhiễm khuẩn khác.

Đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là những thai phụ nhiễm GBS và có sơ sinh được sinh ra bởi những thai phụ này. Ngoài yếu tố nhiễm GBS ở thai phụ thì nghiên cứu không tập trung lựa chọn nguy cơ nào khác

chính vì thế sơ sinh được sinh ra hầu như bình thường. Mặt khác khi sinh ra cân nặng các trẻ đa số trên 2500 gram (96,4%), sinh đủ tháng nên các trẻ cũng có khả năng chống lại các tác nhân không có lợi tác động.

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả nghiên cứu của Trần Quang Hiệp tại Bệnh viện Bạch Mai khi ở nghiên cứu này số trẻ bình thường ở những thai phụ nhiễm GBS chỉ chiếm 52,2%; Số còn lại bị các nhiễm khuẩn khác như viêm da, viêm phổi, nhiễm khuẩn rốn. Đây cũng là điều khó lý giải bởi trong nghiên cứu của Trần Quang Hiệp khi sàng lọc phát hiện nhiễm GBS các thai phụ đã được điều trị đến khi xét nghiệm lại âm tính, như vậy khi vào chuyển dạ không khác gì những thai phụ trước đó sàng lọc âm tính. Hơn nữa, tuổi thai trong nghiên cứu của tác giả cũng thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi do đó có thể sẽ gặp nhiều đối tượng trẻ sinh non và nhẹ cân nhiều hơn nên tỷ lệ nhiễm khuẩn sau sinh của trẻ cũng tăng lên [10].

Nghiên cứu của chúng tôi giống với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Vĩnh Thành tại Bệnh viện Từ Dũ khi kết quả của nghiên cứu tuy có 4 trường hợp sơ sinh nuôi cấy có nhiễm GBS nhưng không có sơ sinh nào bị nhiễm khuẩn sau sinh [9].

So với các nghiên cứu khác trên thế giới, kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi khác với nghiên cứu của Medugu tại Nigeria, trong nghiên cứu này có tới 8,2% trẻ bị nhiễm khuẩn huyết sau sinh ở những thai phụ nhiễm GBS (14/171). Tuy nhiên nghiên cứu của Medugu theo dõi bé trong 12 tuần sau sinh và nguyên nhân nhiễm khuẩn huyết không đề cập là do GBS hay các vi khuẩn khác [4]. Cũng tại châu Phi nghiên cứu của K. Le Doare cho thấy có 6,8% sơ sinh bị nhiễm khuẩn sau sinh, nhưng trong nghiên cứu có các đối tượng là sơ sinh được sinh ra khi thai < 34 tuần, tại thời điểm này sơ sinh vừa non tháng vừa nhẹ cân nên khả năng bị nhiễm khuẩn sau sinh sẽ tăng lên [5].

Trong nghiên cứu của Jichang Chen tại Trung Quốc, có 13% sơ sinh bị sốt sau sinh ở những trẻ nhiễm GBS; có 34,8% trẻ phải chuyển sang đơn vị hồi sức sơ sinh, ở nghiên cứu này việc điều trị kháng sinh dự phòng không thường quy ở những thai phụ nhiễm GBS [53].

4.2.3.6. Tình trạng viêm nhiễm của thai phụ sau đẻ

Kết quả tại Bảng (3.34) trong nghiên cứu của chúng tôi thai phụ sau sinh bình thường (không có các biểu hiện viêm nhiễm) chiếm tỉ lệ 92,6%. Có 4/54 thai phụ có tình trạng sốt sau sinh, chiếm 7,4%. Bốn trường hợp đó có ba trường hợp nhiễm khuẩn tiết niệu sau sinh, một trường hợp tắc sữa gây sốt.

Kết quả nghiên cứu này khác với kết quả nghiên cứu của Trần Quang Hiệp, trong nghiên cứu của Trần Quang Hiệp tỷ lệ thai phụ có hậu sản bình thường chiếm 75,3% thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi những thai phụ sinh lần đầu chiếm 63% (34/54), những thai phụ này khi sinh có cắt khâu tầng sinh môn nên đã dùng thuốc sát khuẩn, chính vì thế việc đánh giá tình trạng viêm của thai phụ sau sinh không được chính xác trong những ngày đầu sau sinh (nghiên cứu của Trần Quang Hiệp tỷ lệ sinh con lần đầu là 49,3%) [10].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng khác kết quả nghiên cứu của Edwards JM, trong nghiên cứu của Edwards JM ở những thai phụ nhiễm GBS tỷ lệ nhiễm khuẩn vết thương là 2%; Tỷ lệ viêm nội mạc tử cung là 0,4%; tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết là 0,1% và viêm tuyến vú là 0,2% [56].

Để đánh giá chính xác tình trạng viêm nhiễm phụ khoa của thai phụ trong thời kỳ hậu sản tương đối khó khăn, các triệu chứng đau rát, ngứa âm hộ - âm đạo dễ nhầm lẫn với đau do cắt khâu tầng sinh môn, đau do co hồi tử cung hoặc đau do các vấn đề sau mổ. Triệu chứng ra dịch âm đạo cũng không đánh giá đúng được bởi sau mổ, sau sinh đều có sản dịch chảy ra (với sinh thường sản dịch có khoảng 10 - 14 ngày sau sinh, mổ đẻ có thể lâu hơn).

4.2.3.8. Thời gian chuyển dạ, số lần tiêm kháng sinh và tình trạng nhiễm GBS

Hiện nay, các nhà khoa học có chung nhận định: Thời gian chuyển dạ có liên quan đến nhiễm GBS của thai phụ và sơ sinh. Thời gian chuyển dạ càng dài thì nguy cơ nhiễm GBS càng cao và ngược lại. Nhận định này của các nhà khoa học cũng thống nhất như CDC Hoa Kỳ: Theo phác đồ sử dụng kháng sinh dự phòng nhiễm khuẩn sơ sinh của CDC Hoa Kỳ thì số lần tiêm kháng sinh trong từng trường hợp chuyển dạ phụ thuộc thời gian chuyển dạ cũng như thời gian tác dụng của thuốc, nếu thời gian chuyển dạ kéo dài thì số lần phải tiêm kháng sinh sẽ nhiều hơn, cùng như vậy nếu thuốc có thời gian tác dụng ngắn (thời gian bán hủy ngắn) thì số lần tiêm kháng sinh cũng tăng lên.

Như trong phần phương pháp nghiên cứu đã trình bày, cứ 6 giờ thai phụ được sử dụng 1 liều kháng sinh tenafathin 1000 mg theo đường tĩnh mạch, vì vậy có một số thai phụ được sử dụng 1, 2 hoặc 3 lần kháng sinh tùy theo thời gian chuyển dạ. Kết quả nghiên cứu của đề tài tại Bảng 3.35 cho thấy có tỷ lệ 68,5% thai phụ dùng một mũi kháng sinh, tỷ lệ thai phụ dùng 2 mũi kháng sinh là 25,9% và tỷ lệ phải dùng 3 mũi là 5,6%. Không có trường hợp nào tiêm 4 mũi, số mũi tiêm trung bình là $(1,4 \pm 0,6)$ mũi/1 thai phụ.

Thuốc kháng sinh tenafathin trong nghiên cứu này sử dụng 6 giờ/lần theo khuyến cáo của nhà sản xuất, những trường hợp đầu tiên theo dõi chuyển dạ nhưng sau đó phải phẫu thuật vì chỉ định sản khoa thì những mũi tiêm sau khi trẻ được sinh ra không được xem là mũi điều trị dự phòng.

4.2.3.9. Tác dụng phụ của kháng sinh

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có thai phụ nào bị tác dụng phụ của kháng sinh tenafathin, tỷ lệ 100% thai phụ bình thường sau tiêm, dẫn rằng nhà sản xuất có lưu ý các triệu chứng đau, phản ứng tại chỗ và tiêu chảy là những phản ứng hay gặp nhất sau khi tiêm tenafathin. Tuy nhiên mẫu nghiên

cứu của chúng tôi có thể chưa đủ lớn để gặp các phản ứng này và số lần tiêm kháng sinh trên mỗi thai phụ cũng rất ít, tối đa có 3 lần nên chưa đủ đáng giá độ an toàn của thuốc kháng sinh.

Nghiên cứu của chúng tôi khác với nghiên cứu của Trần Quang Hiệp tại Bệnh viện Bạch Mai, trong nghiên cứu tác giả nhận thấy có tới 7,6% thai phụ có phản ứng với thuốc ở nhóm điều trị zinnat đơn thuần và 15,2% thai phụ phản ứng với thuốc điều trị ở nhóm phối hợp thuốc. Sự khác nhau này có thể trong nghiên cứu của Trần Quang Hiệp thuốc kháng sinh sử dụng đến 5 ngày điều trị như vậy thời gian sử dụng kháng sinh nhiều hơn, số loại thuốc sử dụng nhiều hơn nên có thể gặp nhiều tác dụng phụ hơn [10]. Tuy nhiên việc đánh giá độ an toàn của kháng sinh trong nghiên cứu dựa vào các triệu chứng như nôn, buồn nôn của thai phụ thì chưa được hợp lý bởi vì có thể có những thai phụ bị nôn nghén cho đến khi sinh.

Theo Money D. (2016), nguy cơ phản ứng dị ứng hoặc phản vệ với penicillin là từ 4/10 000 đến 4/100 000, Đối với cephalosporin thế hệ đầu tiên, nguy cơ của phản ứng chéo với penicillin là 0,5%; nguy cơ với cephalosporin thế hệ thứ hai và thứ ba dường như thậm chí còn thấp hơn [97].

Trong một nghiên cứu về sử dụng kháng sinh khi mang thai, tác giả McCall SJ nhận thấy có 1,6/100000 số ca phản vệ với kháng sinh, bao gồm cả 2 nhóm penicillin và cephalosporin trong đó có 12/37 trường hợp là sử dụng kháng sinh dự phòng [96]

Có thể mẫu nghiên cứu của chúng tôi có thể chưa đủ lớn để gặp các phản ứng này và số lần tiêm kháng sinh trên mỗi thai phụ cũng rất ít, tối đa có 3 lần nên chưa đủ đáng giá độ an toàn của thuốc kháng sinh. Thêm nữa, ngoài việc sử dụng kháng sinh theo kháng sinh đồ thì việc khai thác được tiền sử dị ứng với các loại kháng sinh cũng là yếu tố quan trọng để quyết định lựa chọn kháng sinh điều trị dự phòng.

KẾT LUẬN

1. Thực trạng, phân bố kiểu huyết thanh và một số yếu tố liên quan đến nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở phụ nữ có thai 35 - 37 tuần tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An 2018

Thực trạng nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B

Với 750 thai phụ được chọn tham gia nghiên cứu, đã xác định được:

- Tỷ lệ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở phụ nữ mang thai 35 - 37 tuần tại Nghệ An 2018 bằng xét nghiệm vi sinh và PCR là 9,2% (69/750).

- Kiểu huyết thanh III chiếm tỷ lệ cao nhất 39,1%, kiểu huyết thanh V chiếm tỷ lệ 31,9%; Các kiểu huyết thanh Ia, Ib, II, VI, VII chiếm tỷ lệ từ 1,4% - 11,6%. Không có các kiểu huyết thanh IV, VIII, IX.

- Các yếu tố được xác định có liên quan đến tình trạng nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở thai phụ gồm: Sử dụng nguồn nước không hợp vệ sinh (OR = 1,86, CI95% (1,36 - 4,59, $p < 0,05$); Thực hành vệ sinh không đúng cách: OR = 1,74, CI95% (1,16 - 4,36), $p < 0,05$; Có tiền sử nhiễm GBS lần mang thai trước 1,98, CI95% (1,64 - 4,15), $p < 0,05$; Không có thói quen rửa vệ sinh âm hộ hằng ngày OR = 3,0 CI95% (1,42 - 7,59), $p < 0,05$.

2. Kết quả kháng sinh đồ và hiệu quả điều trị dự phòng bằng kháng sinh trong chuyên dạ

2.1. Kết quả kháng sinh đồ của liên cầu khuẩn nhóm B

Từ 69 chủng vi khuẩn GBS phân lập từ thai phụ 35 - 37 tuần, kết quả kháng sinh đồ như sau:

- Nhóm penicillin nhạy 100% (69/69).
- Nhóm cephalosporin nhạy 100% (69/69).
- Nhóm carbapenem nhạy 100% (69/69).
- Kháng sinh vacomycin nhạy 100% (69/69).

- Nhóm quinolon: Levofloxacin nhạy 76,8%(53/60), trung gian 1,5%(1/69), kháng 21,7%(15/69); Moxifloxacin nhạy: 79,4%(55/69), trung gian 0,0%(0/69), kháng 20,3%(14/69).

2.2. Hiệu quả điều trị dự phòng liên cầu khuẩn nhóm B bằng kháng sinh trong chuyên dạ cho con

Từ 54 phụ nữ sau sinh, 55 bé được theo dõi hiệu quả sử dụng kháng sinh cho mẹ để dự phòng cho con, kết quả:

- 100% (55/55) số sơ sinh không nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B;
- 100% (54/54) số thai phụ không nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B sau sinh;
- Tỷ lệ sơ sinh không biểu hiện các triệu chứng nhiễm khuẩn sau đẻ: 98,2%(54/55);
- Thai phụ không biểu hiện các triệu chứng nhiễm khuẩn sau đẻ: 92,6%(50/54);
- Không ghi nhận tác dụng phụ nào sau khi tiêm kháng sinh dự phòng.

KIẾN NGHỊ

1. Nên tiến hành sàng lọc cho tất cả những phụ nữ có thai từ 35 - 37 tuần nhằm phát hiện nhiễm GBS âm đạo, tiêm kháng sinh cho những thai phụ ấy lúc chuyển dạ hoặc vỡ ối để dự phòng nhiễm khuẩn sơ sinh, trong đó ưu tiên lựa chọn kháng sinh tenafathin 1000 (cephalothin) với tính an toàn và hiệu quả của thuốc tốt và đã được Bộ Y tế cho phép sử dụng.
2. Sử dụng nguồn nước hợp vệ sinh để làm giảm tỷ lệ nhiễm GBS ở các thai phụ. Giáo dục sức khỏe, nâng cao kiến thức về vệ sinh thai nghén cho phụ nữ đặc biệt là cách vệ sinh đúng trong thời kỳ mang thai.
3. Phát hiện sớm những thai phụ có triệu chứng viêm nhiễm phụ khoa (hỏi bệnh và khám lâm sàng), điều trị cho họ để giảm tỷ lệ nhiễm GBS trong thai kỳ.

TÍNH KHOA HỌC TÍNH MỚI CỦA ĐỀ TÀI

- Nghệ An là tỉnh có dân số đông thứ 4 của cả nước, số phụ nữ mang thai và sinh đẻ hàng năm tại bệnh viện trên 10 000 trường hợp, số sơ sinh phải nhập viện vì lý do nhiễm khuẩn sau sinh cao, vì vậy việc thực hiện đề tài có ý nghĩa khoa học và thực tiễn cao, góp phần phòng nhiễm khuẩn sơ sinh cho trẻ em sau sinh.

- Tại địa phương chưa có một đề tài nào nghiên cứu đầy đủ, cũng như đề xuất giải pháp can thiệp nhiễm GBS cho phụ nữ mang thai để làm giảm tỷ lệ tử vong ở sơ sinh.

- Khi thực hiện thành công đề tài này thì một mặt có một con số cụ thể để biết tỷ lệ nhiễm GBS của phụ nữ mang thai sinh đẻ tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An, mặt khác đánh giá được hiệu quả của biện pháp điều trị kháng sinh cho mẹ để phòng lây nhiễm cho con mang lại kết quả cao để được áp dụng rộng rãi tại các địa phương trong tỉnh.

- Lần đầu thực hiện phân tích phân bố các tít huyết thanh của GBS bằng kỹ thuật PCR tạo tiền đề cho việc điều chế hoặc sử dụng vắc xin góp phần phòng chống nhiễm GBS cho cả mẹ và con.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC
ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN TRỰC TIẾP ĐẾN NỘI DUNG
CỦA LUẬN ÁN**

1. **Tran Quang Hanh**, Vu Van Du, Pham Thu Hien, Tran Thi Kieu Anh (2020), Prevalence and capsular type distribution of group B *Streptococcus* isolated from vagina of pregnant women in Nghe An province, Vietnam, *Iranian Journal of Microbiology*, Vol.12, pp.11-17.
2. **Trần Quang Hanh**, Vũ Văn Du, Quế Anh Trâm, Trần Thị Kiều Anh (2020), “Thực trạng và một số yếu tố liên quan nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở phụ nữ có thai 35 - 37 tuần tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An (2018-2019)”, *Tạp chí Y học Thực hành*, số 4, Trang 20-24.
3. **Trần Quang Hanh**, Nguyễn Thị Thanh Chung, Quế Anh Trâm, Trần Thị Kiều Anh (2020), “Mô tả một số đặc điểm nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B và kết quả điều trị dự phòng bằng kháng sinh ở phụ nữ có thai 35 - 37 tuần tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An (2018 - 2019)”, *Tạp chí phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng*, số 4.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. CDC – USA (2002), Sexually transmitted diseases treatment guidelines, *MMWR*, Vol.51 (NO. RR- 6), pp.9- 28.
2. CDC – USA (1996), Prevention of perinatal group B Streptococcal disease: A public health perspective. *MMWR*, Vol.45 (7), pp.1-24.
3. Claudia Reinheimer et al (2016), Group B streptococcus infections in neonates admitted to a German. NICU: Emphasis on screening and adherence to pre-analytical recommendations. *Early Human Development*, Vol.103, pp.37-41.
4. Medugu et al (2017), Group B streptococcal colonization and transmission dynamics in pregnant women and their newborns in Nigeria: implications for prevention strategies. *Clinical Microbiology and Infection*, Vol.23(9), 673.e9-673.e16.
5. K. le Doare et al (2016), Risk factors for Group B Streptococcus colonisation and disease in Gambian women and their infants. *Journal of Infection*, Vol.72(3), pp.283-294.
6. B. Lu (2013), Epidemiology of Group B streptococcus isolated from pregnant women in Beijing, China. *Clinical Microbiology and Infection*, Vol.20(6), pp.O370-O373.
7. Bộ Y tế (2016), *Kế hoạch hành động quốc gia về chăm sóc sức khỏe bà mẹ, trẻ em và trẻ sơ sinh giai đoạn 2016- 2020*, tr.15.
8. Bộ Y tế (2003), *Chỉ thị 04 (12003/CT- BYT) về tăng cường chăm sóc trẻ sơ sinh nhằm giảm tử vong sơ sinh*.
9. Nguyễn Thị Vĩnh Thành (2007), *Tỷ lệ thai phụ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B tại Bệnh viện Từ Dũ 6/2006 - 6/2007*, Luận văn bác sỹ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

10. Trần Quang Hiệp (2011), *Nghiên cứu một số đặc điểm của viêm âm đạo do nhiễm liên cầu B những thai phụ khám và điều trị tại khoa phụ sản Bệnh viện Bạch Mai*. Luận văn bác sỹ chuyên khoa cấp II, Đại học y Hà Nội.
11. Ban chỉ đạo tổng điều tra dân số và nhà ở Trung ương (2019), Tr 68
12. Nguyễn Thị Tuyên (2013), *Liên cầu - Bài giảng Vi sinh Y học*, Bộ môn Vi sinh vật, Trường Đại học Y Hà Nội, Tr.110 - 115
13. Xiaoshan Guan (2018), Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in infants from urban area of South China, 2011-2014, *BMC Infectious Diseases*, Vol.18(1), pp.78 - 90.
14. Piccinelli (2015), Characterization and antibiotic susceptibility of *Streptococcus agalactiae* isolates causing urinary tract infections. *Infect Genet Evol*, Vol.34, pp.1-6.
15. Bộ y tế (2017), *Hướng dẫn thực hành kỹ thuật xét nghiệm vi sinh lâm sàng*. NXB Y học, Hà Nội, Tr.44 - 48.
16. Edwards RK, Clark P, Sstrom CL, Duff P (2002), Intrapartum antibiotic prophylaxis 1: relative effects of recommended antibiotics on gram negative pathogens. *Obstet Gynecol*, Vol.9, Issue 3, pp.534 - 539.
17. Jay Vornhagen et al (2017), Perinatal Group B streptococcal Infections: Virulence factors, Immunity and Prevention Strategies, *Trends in Microbiology*, Vol.25.
18. Bergeron MG, Francois FJ and et al (2000), Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery, *New Engl J Med*, Vol.9, pp.175 - 343.
19. Đỗ Khoa Nam (2006), *Tỷ lệ nhiễm Streptococcus nhóm B âm đạo - trực tràng của các thai phụ và các yếu tố liên quan*, Luận văn Tốt nghiệp Bác sỹ nội trú - chuyên ngành Sản phụ khoa, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Tr.39 - 65.

20. Mousavi SM (2016), Identification of Group B Streptococci Using 16S rRNA, cfb, scpB, and atr Genes in Pregnant Women by PCR, *Acta Medica Iranica*, pp.1-6.
21. Honest H, Shrama S, Khan Ks (2006). Rapid tests for group B streptococcus colonization in labouring women: a systematic review. *Pediatrics*, Vol.117(4), pp.1055-1066.
22. Laura L. Vieira et al (2019), Group B Streptococcus detection in pregnant women: comparison of qPCR assay, culture, and the Xpert GBS rapid test. *BMC Pregnancy and Childbirth*, Vol.19(1), p.532.
23. Wollheim (2017), Group B *Streptococcus* detection in pregnant women via culture and PCR methods. *Rivista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Vol.50, No 2: pp.2-5
24. Daniels J, Gray J, Pattison H (2009). Rapid testing for group B streptococcus during labour: a test accuracy study with evaluation of acceptability and cost effectiveness. *Health Technol Assess*, 13 (42), pp.1-154.
25. El Aila Na, Tency I, Claeys G (2010), Comparison of different sampling techniques and of different culture methods for detection of group B streptococcus carriage in pregnant women, *BMC Infect Dis*, Vol.10, p.285.
26. Marconi C, Rocchetti Tt, Rall Vl (2010), Detection of Streptococcus agalactiae colonization in pregnant women by using combined swab cultures: cross-sectional prevalence study, *Sao Paulo Med J*, Vol.128(2), pp.60-62.
27. Kaambwa B, Bryan S, Cray J (2010), Cost effectiveness of rapid tests and other existing strategies for screening and management of early-onset group B streptococcus during labour. *BJOG*, Vol.117 (13), pp.1616-1627.

28. CDC (2010), Prevention of perinatal group B Streptococcal disease: Revised Guidelines from CDC (2010), *MMWR*, Vol.59(10), pp.1-23.
29. Bosch Mestres J. Martin Fernandez Rm (2003), Comparative study of three culture media for detecting group B streptococcus colonization in pregnant women. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, Vol.21(7), pp.346-349.
30. Elsayed S, Gregson DB., Church DI (2003), Comparison of direct selective versus nonselective agar media plus LIM broth enrichment for determination of group B streptococcus colonization status in pregnant women. *Arch Pathol Lab Med*, Vol.127 (6), pp.718-720.
31. Pierrette Melin (2008), Group B streptococcus disease in the newborn - Maternal screening Methods and antimicrobial prophylaxis. *European Obstetrics & Gynaecology*, pp.58-62.
32. Sagar (2019), CAMP Test- Principle, Uses, Procedure and Result Interpretation, *Microbiology*, p.1
33. Rebecca Dekker (2017), Evidence on Group B Streptococcus in pregnancy. <<https://evidencebasedbirth.com/groupbstrep/>>, accessed: 01/02/2020.
34. Vũ Văn Du (2017), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị sản phụ khoa*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Hà Nội, Hà Nội
35. Bộ Y Tế (2017), *Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản*, Tr.111.
36. C.joubrel and et al (2015), Group B streptococcus neonatal invasive infections, France 2007-2012, *Clinical Microbiology and Infection*, Vol.21(10), pp.910-916.
37. Schrag SJ et al (2002), A population - based comparison of strategies to prevent early - onset Group B streptococcal disease in neonates, *New Engl J Med* 2002, Vol.347 (4), pp.233 - 9.

38. Phares CR, Lynfield R, Farley MM et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States 1999-2005, *JAMA* 2008, Vol.299, pp.2056-65.
39. Li - Chen Hung (2018), Risk factor for neonatal early- onset group B Streptococcus- related diseases after the implementation of a universal screening program in Taiwan. *BMC Public Health*, Vol.18(1), p.438.
40. Felipe Teixeira de Mello Freitas (2017), Early-onset neonatal sepsis and the implementation of group B streptococcus prophylaxis in a Brazilian maternity hospital: A descriptive study. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, Vol.21(1), pp.92-97.
41. Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ (2003), Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn, *Pediatr Infect Dis J* 2003; Vol.22: pp.430-4.
42. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM et al (2000), Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000, Vol.342, pp.15-20.
43. Khalil MR (2018), Number of colony forming units in urine at 35 - 37 weeks' gestation as predictor of the vaginal load of Group B Streptococci at birth. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, Vol.223, pp.68-71.
44. Adair CE, Kowalsky L, Quon H et al (2003), Risk factors for early-onset group B streptococcal disease in neonates: a population-based case-control study, *CMAJ* 2003; Vol.169:pp.198-203.
45. Oddie S, Embleton ND. (2003), Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: Case-control study, *BMJ* (Clinical research ed 2002; 325(7359):pp.308.

46. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ. et al.(2000), Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: A multicenter case-control study, *Pediatrics* 2000;Vol.105(1 Pt 1):pp.21-6.
47. Gibbs RS, Schrag S, Schuchat A. (2004), Perinatal infections due to group B streptococci, *Obstet Gynecol*; Vol.104(5 Pt 1):pp.1062-76.
48. Boulvain M, Stan C, Irion O.(2005), Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*(1): CD000451.
49. Heinemann J, Gillen G, Sanchez-Ramos L, Kaunitz A.(2008), Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review, *Am J Obstet Gynecol* 2008;Vol.199:pp.177-87.
50. Nguyễn Thị Ngọc Khanh (2001), *Nghiên cứu một số nguy cơ của nhiễm khuẩn đường sinh dục dưới ở phụ nữ có thai tại Hà Nội năm 1998 - 200 và đề xuất biện pháp phòng bệnh thích hợp*, Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội, Tr.54 - 97.
51. Seale AC et al (2017), Estimates of the burden of group b streptococcal disease Worldwide pregnant women Stillbirths, and children, *Clinical Infectious Disease*, pp.65.
52. S. Li et al (2017), Antibiotic Prevention for Maternal Group B Streptococcal Colonization on Neonatal GBS-Related Adverse Outcomes: A Meta-Analysis, *Frontiers in Microbiology*, Vol.8.
53. Jichang chen and et al (2018), Group B streptococcal colonization in mothers and infants in western China: Prevalences and risk factors, *BMC Infectious Diseases*.
54. Mubashir Ahmad Khan et al (2015), Maternal colonization of group B streptococcus: Prevalence, associated factors and antimicrobial resistance. *Annals of Saudi Medicine*, Vol.35(6), pp423-427.

55. Victoria Parente et al (2017), Risk factors for Group B streptococcal disease in neonates of mothers with negative antenatal testing, *Journal of Perinatology*, Vol.35(3), pp.157 - 165
56. Edwards JM (2019), Group B Streptococcus (GBS) Colonization and Disease among Pregnant Women: A Historical Cohort Study, *Infect Dis Obstet Gynecol*, pp.268 - 280.
57. Shelby M. Kleweis (2015), Maternal Obesity and Rectovaginal Group B Streptococcus Colonization at Term. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, Vol.230 (3), pp.123 - 135
58. Lucia Matsiane Lekala et al (2015), Risk Factors Associated with Group B Streptococcus Colonization and Their Effect on Pregnancy Outcome. *Journal of Gynecology and Obstetrics*, Vol.3(6), p.121.
59. Kathryn Braye (2019), Group B streptococcal screening, intrapartum antibiotic prophylaxis, and neonatal early-onset infection rates in an Australian local health district: 2006-2016.
60. Pitts et al (2018), Obesity, Diabetes, and the Risk of Invasive Group B Streptococcal Disease in Nonpregnant Adults in the United States, *Open forum infection disease*, 06/2018. Volume 5, Issue 6.
61. Vinnemeier et al (2015), Group B Streptococci serotype distribution in pregnant women in Ghana: Assessment of potential coverage through future vaccines, *Tropical Medicine & International Health*, Vol.20(11), pp.1516-1524.
62. Yo Nishiara and et al (2017), Challenges in reducing group B Streptococcus disease in African setting. *Archives of Disease in Childhood*, Vol.102(1), pp.72-77.
63. Kristeva M (2017), Immunization Against Group B Streptococci vs. Intrapartum Antibiotic Prophylaxis in Peripartum Pregnant Women and their Neonates: A Review; *Cureus* 9(10): e 1775.

64. Trần Bình Trọng (2007), Viêm sinh dục. *Sản Phụ Khoa*, NXB Y học TP Hồ Chí Minh, Tr.752.
65. Leslie A. Meyn, Marijane A. Krohn, Sharon L. Hillier (2009), Rectal Colonization by Group B Streptococcus as a Predictor of Vaginal Colonization. *Am J Obstet Gynecol*, Vol.201 (1), pp.761-767.
66. Yamaguchi K (2018), Management of group b streptococcus-positive pregnant women at maternity homes in JAPAN: a questionnaire survey of compliance among midwives. *Maternal Health neonatology and perinatology*. P.3.
67. Edwards RK (2015), Survey of American obstetricians regarding group B streptococcus: opinions and practice patterns. *American journal obstetrics and gynecology*, Vol.213(2):229.e1-7
68. Roksana Darabi (2017), The prevalence and risk factors of group B streptococcus colonization in Iranian pregnant women, *Electron Physician*, Vol.9(5), pp.4399-4404.
69. Javanmanesh F (2013), Prevalence of positive recto-vaginal culture for Group B streptococcus in pregnant women at 35 - 37 weeks of gestation. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, Vol.27(1):pp.7-11.
70. Hillier S et al (2019), A Phase I Randomized, Control Trial of Group B Streptococcus (GBS) Type III Capsular Polysaccharide - Tetanus Toxoid (GBS III-TT) Vaccine to Prevent Vaginal Colonization with GBS III.
71. Gauraw Kwatra (2016), Prevalence of maternal colonisation with group B Streptococcus: A systematic review and meta – analysis, *The Lancet Infectious Diseases*, Vol.16.
72. Mavenyengwa Rt, Afset Je, Schei B et al (2010), Group B streptococcus colonization during pregnancy and maternal-fetal transmission in Zimbabwe, *Acta Obstet Gynecol Scand*, Vol.89 (2), pp.250-255.

73. Valkenburg -Van den Berg AW et al (2005), Prevalence of colonization with group B Streptococci in pregnant women of a multi-ethnic population in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, Vol.124(2), pp.178-183.
74. Seoud M, Nassar Ah, Zalloua P (2010), Prenatal and neonatal Group B Streptococcal screening and serotyping in Lebanon: Incidence and implications. *Acta Obstet Gynecol*, Vol.89 (3), pp.399-403.
75. Bộ Y tế (2009), *Quy chuẩn kỹ thuật Quốc gia về chất lượng nước sinh hoạt - QCVN 02:2009/BYT*. Tr.1-5.
76. Viện sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng trung ương (2019), *Phương pháp tính cỡ mẫu và chọn mẫu trong nghiên cứu y sinh – sách đào tạo sau đại học*, Nhà Xuất bản Y học, Hà Nội
77. Poyart, C. et al. (2007), *Multiplex PCR assay for rapid and accurate capsular typing of group B streptococci*. *Journal of clinical microbiology*, Vol.45(6): pp.1985-1988.
78. Sefty. H (2016), Factors associated with choice of approach for Group B streptococcus screening. *Israel Journal of Health Policy Research*, 12/2016. Volume 5, Issue 1.
79. Kadanali A, Altoparlak U, Kadanali S (2005), Maternal carriage and neonatal colonisation of group B streptococcus in eastern Turkey: Prevalence, risk factors and antimicrobial resistance. *Int J Clin Pract*, Vol.59 (4), pp.437 - 440.
80. Helmig (2017), Diagnostic accuracy of polymerase chain reaction for intrapartum detection of group B streptococcus colonization. *Acta obstetricia and gynecologica Scand*. P.4.
81. Madrid, L et al. (2017), *Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses*. *Clinical*

infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, Vol.65 (suppl_2): pp.S160-S172.

82. Dhanoa, A., R. Karunakaran, and S.D. Puthuchery (2010), *Serotype distribution and antibiotic susceptibility of group B streptococci in pregnant women*. *Epidemiol Infect*, Vol.138(7): pp.979-81.
83. Karunakaran, R. et al. (2009), Group B Streptococcus infection: epidemiology, serotypes, and antimicrobial susceptibility of selected isolates in the population beyond infancy (excluding females with genital tract- and pregnancy-related isolates) at the University Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur. *Jpn J Infect Dis*, Vol.62(3):pp.192-4.
84. Whitney, C.G., et al.(2015), *The international infections in pregnancy study: group B streptococcal colonization in pregnant women*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, Vol.15(4):pp. 267-74.
85. Ippolito, D.L. et al.(2010), *Group B streptococcus serotype prevalence in reproductive-age women at a tertiary care military medical center relative to global serotype distribution*. *BMC infectious diseases*, Vol.10: pp.336-3
86. Shabayek, S., S. Abdalla, and A.M. Abouzeid (2014), *Serotype and surface protein gene distribution of colonizing group B streptococcus in women in Egypt*. *Epidemiol Infect*, Vol.142(1): pp.208-10.
87. Lee, C.C. and et al.(2019), *Clinical and Microbiological Characteristics of Group B Streptococcus from Pregnant Women and Diseased Infants in Intrapartum Antibiotic Prophylaxis Era in Taiwan*, Vol.9(1):p.13525.
88. Mukesi, M. and et al. (2019), *Prevalence and capsular type distribution of Streptococcus agalactiae isolated from pregnant women in Namibia and South Africa*. *BMC Infectious Diseases*, Vol.19(1): p.179.
89. Slotved, H.-C., et al., *Carriage and serotype distribution of Streptococcus agalactiae in third trimester pregnancy in southern Ghana*. *BMC Pregnancy and Childbirth*, Vol.17(1):pp.238.

90. Wang, P., et al. (2015), *Serotypes, antibiotic susceptibilities, and multi-locus sequence type profiles of Streptococcus agalactiae isolates circulating in Beijing, China*. PloS one, Vol.10(3): p.e0120035-e0120035.
91. Botelho, A.C.N., et al.(2017), *Streptococcus agalactiae carriage among pregnant women living in Rio de Janeiro, Brazil, over a period of eight years*. PloS one, Vol.13(5):pp.e0196925-e0196925.
92. Africa, C.W.J. and E. Kaambo (2016), *Group B Streptococcus Serotypes in Pregnant Women From the Western Cape Region of South Africa*. Frontiers in Public Health, Vol.6(356).
93. Mar Olga Pérez-Moreno (2019), *Group B streptococcal bacteriuria during pregnancy as a risk factor for maternal intrapartum colonization: a prospective cohort study*, *Journal Of Medical Microbiology*, Vol.66(4), pp.33 - 46.
94. Nayara Gonçalves Barbosa and et al (2016), *Early-onset neonatal sepsis by Group B Streptococcus in a Brazilian public hospital*, *Braz J Infect Dis*, Vol.20 no.6.
95. Hakim M (2018), *Screening Arab Israeli Pregnant Women for Group B Streptococcus by the AmpliVue GBS Assay: Are the Rates Higher than the National Average?* *The Israel Association aJournal*, pp.3-5.
96. WHO (2015), *WHO recommendation on intrapartum antibiotic administration to women with group B Streptococcus (GBS) colonization for prevention of early neonatal GBS infection*.
97. Money D. và Allen V.M. (2016), *The Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease*. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, Vol.38(12), S326-S335.

Phụ lục 1:

PHIẾU THU THẬP THÔNG TIN

Mã số thu thập:.....

Ngày phỏng vấn: Thời gian từ:

Họ và tên:.....

Năm sinh: Tuổi:

Địa chỉ:.....

Số điện thoại:

Mail:.....

Hồ sơ điều trị số:

TT	Thông tin cần thiết	Mã hóa	Ghi chú
1	Tuổi của thai phụ: 1. < 20 tuổi 2. 20 đến 24 tuổi 3. 25 đến 29 tuổi 4. 30 đến 34 tuổi 5. ≥ 35	<input type="checkbox"/>	
2	Dân tộc : 1. Kinh 2. Các dân tộc khác	<input type="checkbox"/>	
3	Nơi ở: 1. Thành phố 2. Các huyện đồng bằng. 3. Các huyện miền núi.	<input type="checkbox"/>	
4	Nghề nghiệp: 1. Cán bộ viên chức 2. Công nhân 3. Nông dân 4. Khác	<input type="checkbox"/>	

5	Trình độ học vấn: 1. Đại học và sau đại học 2. Trung cấp, cao đẳng 3. Trung học phổ thông 4. Trung học cơ sở và tiểu học	<input type="checkbox"/>	
6	Tiền sử nạo hút thai(Số lần nạo, hút...): 1. chưa 2. 1 lần 3. 2 lần 4. ≥ 3 lần	<input type="checkbox"/>	
7	Tiền sử viêm nhiễm phụ khoa: 1. có 2. không	<input type="checkbox"/>	
8	Tiền sử nhiễm khuẩn tiết niệu lần mang thai này: 1. có 2. không	<input type="checkbox"/>	
9	Nếu có NKTN, đã được điều trị chưa: 1.có 2.chưa	<input type="checkbox"/>	
10	Tiền sử nội, ngoại khoa khác: 1. có 2. không	<input type="checkbox"/>	
11	Tiền sử bệnh tật gia đình: 1. có 2. không	<input type="checkbox"/>	
12	Số lần sinh đẻ của thai phụ: 1. chưa 2. 1 lần 3. 2 lần 4. ≥ 3 lần	<input type="checkbox"/>	

13	Có tiền sử nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B lần mang thai trước hay không: 1. Có 2. Không	<input type="checkbox"/>	
14	Có kiêng tắm rửa không: 1. có 2. không	<input type="checkbox"/>	
15	Có thụt rửa âm đạo hay không: 1.Có 2. không	<input type="checkbox"/>	
16	Có sử dụng dung dịch vệ sinh phụ nữ hay không: 1. có 2. không	<input type="checkbox"/>	
17	Có thói quen rửa vệ sinh âm hộ hằng ngày?: 1. có 2. không	<input type="checkbox"/>	
	Vệ sinh âm hộ âm đạo đúng cách (không dùng các loại xà phòng diệt khuẩn mạnh, rửa từ trước ra sau): 1. Có 2. Không	<input type="checkbox"/>	
18	Biểu hiện triệu chứng viêm của thai phụ trong lần có thai này: 1. Khí hư nhiều 2. Ngứa âm hộ 3. Đau rát âm hộ 4. không có triệu chứng	<input type="checkbox"/>	

19	Tình trạng âm hộ, âm đạo, cổ tử cung: 1. Viêm 2. Không viêm	<input type="checkbox"/>	
20	Nguồn nước sử dụng: 1. Nước máy 2. Nguồn nước khác (ao hồ, giếng...)	<input type="checkbox"/>	
21	Tuổi thai: 1. 35 - 36 tuần 2. 36 - 37 tuần	<input type="checkbox"/>	
22	Nhiễm GBS qua nuôi cấy: 1. Âm tính 2. Dương tính	<input type="checkbox"/>	
23	Nhiễm GBS bằng PCR: 1. Âm tính 2. Dương tính	<input type="checkbox"/>	
24	Kết quả kháng sinh đồ nhạy cảm với: 1. Beta lactam 2. khác	<input type="checkbox"/>	
25	Tình trạng ối: 1. Rỉ ối 2. Ối vỡ non 3. Ối vỡ sớm 4. Bình thường	<input type="checkbox"/>	
26	Thời gian chuyển dạ đẻ: tính theo giờ cùng với phân làm 3 nhóm 1. < 12h 2. 12h - 24h 3. >24h	<input type="checkbox"/>	

27	<p>Cách thức đẻ:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Đẻ thường 2. Đẻ chỉ huy 3. Đẻ thủ thuật 4. Mổ đẻ 	<input type="checkbox"/>	
28	<p>Trọng lượng thai khi đẻ: tính theo gram và chia thành các nhóm:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. < 2000g 2. 2000g đến < 2500g 3. 2500g đến 3000g 4. > 3000g 	<input type="checkbox"/>	
29	<p>Tình trạng nhiễm GBS sơ sinh:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Có 2. Không 	<input type="checkbox"/>	
30	<p>Tình trạng sơ sinh sau đẻ:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Viêm da 2. Nhiễm khuẩn rốn 3. Viêm phổi 4. Các nhiễm khuẩn khác 5. Bình thường 	<input type="checkbox"/>	
31	<p>Tình trạng nhiễm GBS sản phụ sau đẻ:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Có 2. Không 	<input type="checkbox"/>	
32	<p>Tình trạng sản phụ sau đẻ:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Viêm âm hộ âm đạo 2. Viêm niêm mạc tử cung 3. Bình thường 4. Khác 	<input type="checkbox"/>	

32	Sử dụng kháng sinh dự phòng 1. Có 2. Không	<input type="checkbox"/>	
33	Số lần tiêm kháng sinh 1. 1 mũi 2. 2 mũi 3. 3 mũi	<input type="checkbox"/>	
34	Tác dụng phụ của kháng sinh: 1. Rối loạn tiêu hóa 2. Đau, có phản ứng tại chỗ 3. Khác 4. Bình thường	<input type="checkbox"/>	

Phụ lục 2:
DANH SÁCH THAI PHỤ KHÁM
VÀ XÉT NGHIỆM (+) VỚI LIÊN CẦU KHUẨN NHÓM B

TT	Họ và Tên	Năm sinh	Địa Chỉ	Số Lần Sinh Con
NHÓM CAN THIỆP (SINH ĐỂ TẠI BỆNH VIỆN SẢN NHI NGHỆ AN)				
1	Nguyễn Thị Hồng L	1981	Hưng Nguyên	Lần 3
2	Hồ Thanh T	1986	Vinh	Lần đầu
3	Trần Thị Gi	1992	Vinh	Lần đầu
4	Trần Thị H	1990	Nam Đàn	Lần đầu
5	Nguyễn Thị Hoài A	1974	Vinh	Lần đầu
6	Trần Thị Th	1991	Vinh	Lần đầu
7	Võ Thị Tr	1988	Cửa Lò	Lần 2
8	Nguyễn Thị C	1991	Diễn Châu	Lần đầu
9	Hoàng Thị Thanh Th	1994	Vinh	Lần 2
10	Nguyễn Thị Thu L	1992	Nghi Xuân – Hà Tĩnh	Lần đầu
11	Nguyễn Thị Tú A	1990	Vinh	Lần 2
12	Dương Thị H	1992	Nam Đàn	Lần 2
13	Hoàng Thị Thu H	1988	Vinh	Lần 2
14	Nguyễn Thị D	1998	Diễn Châu	Lần đầu
15	Trần Thị L	1987	Qùy Hợp	Lần 2
16	Trịnh Thị Th	1996	Tân Kỳ	Lần đầu
17	Lê Thị Thùy D	1987	Vinh	Lần 2
18	Lê Thị Anh Tr	1986	Vinh	Lần 2
19	Nguyễn Thị H	1992	Vinh	Lần đầu
20	Dương Thị Huyền Tr	1996	Vinh	Lần đầu
21	Nguyễn Thị L	1990	Tánh Linh-Bình Thuận	Lần 2
22	Nguyễn Thị Ngọc M	1987	Thanh chương	Lần 2
23	Nguyễn Thị H	1995	Yên Thành	Lần đầu
24	Phan Thị V	1984	Hưng Nguyên	Lần 3

25	Lê Thị Kiều V	1990	Nghi Xuân – Hà Tĩnh	Lần đầu
26	Võ Thị Nguyệt A	1991	Vinh	Lần 2
27	Cao Thị Ng	1993	Hưng Nguyên	Lần đầu
28	Phương Thị Tú A	1995	Vinh	Lần đầu
29	Nguyễn Thị Th	1979	Đô Lương	Lần 4
30	Vũ Thị Tố T	1992	Thanh Chương	Lần đầu
31	Ngô Thị X	1988	Con Cuông	Lần đầu
32	Thái Thị Khánh H	1992	Nghi Lộc	Lần đầu
33	Nguyễn Thị Th	1988	Yên Thành	Lần đầu
34	Nguyễn Thị Nh	1991	Nghi Lộc	Lần 3
35	Trần Thị H	1991	Hưng Nguyên	Lần đầu
36	Nguyễn Thị H	1992	Vinh	Lần đầu
37	Phan Thị Ng	1989	Nghi Xuân – Hà Tĩnh	Lần đầu
38	Trương Thị Kim O	1981	Tân Kỳ	Lần đầu
39	Hoàng Thị Hoài Th	1994	Vinh	Lần đầu
40	Lê Thị Y	1993	Đô Lương	Lần đầu
41	Nguyễn Thị H	1993	Vinh	Lần 2
42	Cao Thị Ng	1998	Vinh	Lần đầu
43	Nguyễn Thị M	1987	Thanh Chương	Lần 2
44	Nguyễn Thị Minh Ng	1990	Sơn Trà – Đà Nẵng	Lần 2
45	Nguyễn Thị Nh	1995	Cửa Lò	Lần đầu
46	Trần Thị Tố U	1996	Cửa Lò	Lần đầu
47	Cao Thị H	1992	Diễn Châu	Lần đầu
48	Nguyễn Thị N	1997	Nam Đàn	Lần đầu
49	Phan Thị C	1990	Qùy Hợp	Lần 2
50	Nguyễn Thanh Th	1990	Vinh	Lần đầu
51	Đậu Thị H	1988	Vinh	Lần 2
52	Nguyễn Thị T	1991	Vinh	Lần đầu
53	Châu Thị H	1993	Hưng Nguyên	Lần đầu
54	Nguyễn Thị Kim C	1991	Vinh	Lần đầu

NHÓM KHÔNG CAN THIỆP				
55	Hoàng Thị H	1988	Hưng Nguyên	Lần 3
56	Nguyễn Thị Thu H	1996	Vinh	Lần đầu
57	Nguyễn Thị Nh	1990	Vinh	Lần 2
58	Lê Thị O	1992	Yên Thành	Lần 2
59	Nguyễn Thị Th	1988	Diễn Châu	Lần 2
60	Hoàng Thị Hải Qu	1995	Vinh	Lần đầu
61	Lê Thị H	1992	Nghi lộc	Lần đầu
62	Cao Thị Quỳnh A	1987	Nghi Xuân – Hà Tĩnh	Lần đầu
63	Văn Thị T	1989	Vinh	Lần đầu
64	Nguyễn Thị H	1998	Yên Thành	Lần đầu
65	Trịnh Thị T	1994	Đức Thọ - Hà Tĩnh	Lần đầu
66	Dương Việt Tr	1995	Vinh	Lần đầu
67	Nguyễn Thị L	1989	Thanh Chương	Lần 3
68	Phạm Thị Th	1990	Vinh	Lần đầu
69	Trần Thị L	1988	Cửa Lò	Lần 2

Phụ lục 3:
LẤY MẪU BỆNH PHẨM



CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

ĐƠN XIN

BẢO VỆ LUẬN ÁN TIẾN SỸ CẤP VIỆN

Kính gửi: - Viện Sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương
- Phòng Khoa học và Đào tạo

Tên em là: Trần Quang Hanh, là NCS khóa 10; Chuyên ngành Dịch tễ học; Mã số 972 01 17. Tên đề tài: *Nghiên cứu thực trạng nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở phụ nữ có thai và hiệu quả điều trị bằng kháng sinh trong chuyển dạ phòng lây truyền sang con tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An (2018 -2019).*

Em đã hoàn thành chương trình học tập và nghiên cứu của nghiên và đã có 02 công trình khoa học công bố trong các tạp chí khoa học có uy tín, trong đó có 01 công trình thuộc danh mục Scopus. Ngày 22/5/2020 em đã bảo vệ thành công luận án tiến sỹ cấp Bộ môn và đã sửa chữa luận án theo đóng góp của Hội đồng đánh giá luận án cấp Bộ môn. Em đã sửa chữa luận án theo đóng góp của hai nhà khoa học phản biện độc lập (có bản tường trình sửa chữa kèm theo). Hiện nay, em đã hoàn thành toàn bộ luận án, tóm tắt luận án bằng tiếng Việt, tiếng Anh, trang thông tin trên trang mạng của Bộ Giáo dục và Đào tạo về tính khoa học và đóng góp mới của đề tài.

Đã hoàn thành toàn bộ nghĩa vụ tài chính với Viện. Vì vậy, em làm đơn này kính trình Viện trưởng cho phép em được bảo vệ luận án tiến sỹ cấp Viện.

Em xin trân trọng cảm ơn!

Cán bộ hướng dẫn khoa học

Người làm đơn

- PGS. TS. Vũ Văn Du:

- TS. Phạm Thu Hiền:

Trần Quang Hanh

Viện trưởng

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

BẢN TƯỜNG TRÌNH

Sửa chữa luận án tiến sỹ theo đóng góp của phản biện độc lập

Kính trình: - Viện Sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương
- Phòng Khoa học và Đào tạo

Em xin tường trình sửa chữa luận án theo đóng góp của hai nhà khoa học phản biện độc lập như sau:

1. Với cán bộ phản biện 1:

- Sửa mục tiêu 1 thành “phương pháp mô tả cắt ngang có phân tích”.
Sửa mục tiêu 2 thành “phương pháp thử nghiệm điều trị, đánh giá trước sau, không có nhóm chứng”.

- Sửa lại một số biến số trong nghiên cứu như: Biến nghề nghiệp, kiểu huyết thanh, tình trạng nhiễm khuẩn ở trẻ sơ sinh và ở thai phụ là biến định danh thay cho biến định tính.

- Sửa lại sơ đồ thiết kế nghiên cứu; Sửa lại Bảng 3.15 cho đúng bản chất của phân tích. Sửa lại và bổ sung số liệu nhiễm liên cầu khuẩn ở các đối tượng nghiên cứu. Sửa các lỗi chính tả ở các trang.

2. Với cán bộ phản biện 2:

- Trang 38 đã bổ sung GBS (+) là gì, trang 40 bổ sung kỹ thuật nhuộm CAMP test; Trang 54 thì kỹ thuật kháng sinh đồ là định tính hay định lượng.

- Trang 80 bổ sung lý do theo dõi 48 giờ sau đẻ. Chọn kháng sinh chuyển sang mục thuốc điều trị. Sửa các lỗi chính tả, lỗi trình bày.

Trên đây là các sửa chữa theo đóng góp của hai cán bộ phản biện độc lập. Em rất mong nhận được sự quan tâm của Lãnh đạo Viện, phòng Khoa học và Đào tạo để em hoàn thành chương trình học tập, nghiên cứu.

Em xin trân trọng cảm ơn!

Cán bộ hướng dẫn khoa học

Người làm đơn

- PGS. TS. Vũ Văn Du:

- TS. Phạm Thu Hiền:

Trần Quang Hanh