

Mục lục

Y HỌC SINH SẢN TẬP 53 – QUÝ I/2020

CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN – Y HỌC BÀO THAI

- 05 Đánh giá nguy cơ di truyền trước mang thai
BS. Thái Doãn Minh, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 10 Giá trị của siêu âm tầm soát dị tật thai ở quý 3
BS. CKI Lê Phước Hóa
- 12 Siêu âm đánh giá tuyến ức thai nhi
BS. Nguyễn Văn Hiền, BS. Võ Tá Sơn
- 19 Giá trị của siêu âm Doppler ống tĩnh mạch trong siêu âm thai
TS. BS. Nguyễn Thị Hồng, PGS. TS. Lê Hoàng, GS. TS. Phan Trường Duyệt
- 27 NIPT và sàng lọc dị bội đầu tay còn những rào cản nào?
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 30 Đánh giá sớm nguy cơ đái tháo đường thai kỳ: sàng lọc kết hợp quý một và phòng ngừa
BSNT. Trần Huy Phan, TS. BS. Trần Nhật Thăng
- 34 Hội chứng truyền máu song thai cho nhận
BS. Trần Doãn Tú
- 38 Kỹ thuật can thiệp bào thai bằng kẹp tắc dây rốn ở các cặp song thai một nhau có biến chứng
ThS. BS. Phạm Công Toàn, ThS. BS. Trịnh Nhật Thư Hương, TS. BS. Trần Nhật Thăng, TS. BS. Nguyễn Hồng Hoa
- 42 Dự phòng tiền sản giật bằng Aspirin liều thấp: khuyến cáo cập nhật
BS. CKI Bùi Quang Trung
- 46 Nhau tiền đạo: chẩn đoán và quản lý lâm sàng dựa trên siêu âm
BS. Lê Đức Vinh, BS. Võ Tá Sơn
- 50 Phôi thai
BS. CKI Lê Tiểu My
- 53 Chẩn đoán trước sinh hội chứng Joubert
BS. Võ Tá Sơn, TS. Đỗ Ngọc Hân, TS. Giang Hoa, TS. BS. Trần Nhật Thăng
- 57 PGT-A trên bệnh nhân lớn tuổi: nên hay không nên
BS. Lê Khắc Tiến, BS. Lê Thị Hà Xuyên
- 62 Xét nghiệm tiền sản ở thai kỳ sau chuyển phôi đã được xét nghiệm di truyền tiền làm tổ
ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh
- 65 Phôi khám trong giai đoạn phát triển tiền làm tổ
CNSH. Hồ Lan Trâm, ThS. Lưu Thị Minh Tâm, ThS. Nguyễn Ngọc Quỳnh
- 70 Chẩn đoán tiền sản phôi tiền làm tổ không xâm lấn đột phá hay thiếu khả thi?
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 74 Hỗ trợ sinh sản ở phụ nữ lớn tuổi
BS. Mai Đức Tiến
- 78 Thượng di truyền (epigenetics) và những vấn đề liên quan đến công nghệ hỗ trợ sinh sản (ART)
ThS. Lê Thị Thu Thảo, CNSH. Nguyễn Thị Minh Anh
- 83 Việc tuân thủ chế độ ăn Địa Trung Hải và tỷ lệ thành công thụ tinh ống nghiệm ở những phụ nữ mong con không béo phì (kỳ 2)
BS. CKI Tăng Quang Thái, BS. Trần Chiêu Thiên Phúc, ThS. BS. Trần Bảo Ngọc

Journal Club

- 91 Dự đoán sinh non dựa trên nồng độ dấu chỉ sinh học mới - Endocan huyết thanh
- 92 Bác sĩ nội tiết sinh sản là “người canh cổng” cho việc chăm sóc sức khỏe sinh sản nam giới ở Bắc Mỹ: Kết quả từ khảo sát về đặc điểm và mô hình tham chiếu của nam giới đến bác sĩ nam khoa để kiểm tra sức khỏe sinh sản
- 95 Tỷ lệ phân mảnh DNA tinh trùng của những người đàn ông hiếm muộn
- 97 Tổng quan mới 2019 cập nhật về hệ thống time-lapse trong nuôi cấy và đánh giá phôi trong điều trị thụ tinh trong ống nghiệm

Mời viết bài Y học sinh sản



Y học sinh sản tập 55 - Quý III/2020
Chủ đề “Các tiến bộ của siêu âm và chẩn đoán hình ảnh trong sản phụ khoa”
Vui lòng nộp bài trước 30/5/2020



Y học sinh sản tập 56 - Quý IV/2020
Chủ đề “Thời điểm và các biện pháp chấm dứt thai kỳ”
Vui lòng nộp bài trước 30/8/2020

HỖ TRỢ SINH SẢN Ở PHỤ NỮ LỚN TUỔI

BS. Mai Đức Tiên

Bệnh viện Đa khoa Gia Đình, Đà Nẵng

GIỚI THIỆU

Phụ nữ lớn tuổi (được xác định là trên 35 tuổi) có tình trạng giảm khả năng sinh sản liên quan đến giảm dự trữ và chức năng của buồng trứng. Sự phát triển của xã hội hiện đại dẫn đến nhu cầu dành thời gian nhiều hơn cho học tập, làm việc, và xu hướng lập gia đình trễ nên tỷ lệ phụ nữ trì hoãn việc sinh con ngày càng tăng trong dân số. Nguyên vọng có con ở ngưỡng tuổi sau 35 – 40 ngày càng tăng, nhu cầu cần đến kỹ thuật hỗ trợ sinh sản là tất yếu khi mà thời gian để chẩn đoán vô sinh ở đối tượng này là chỉ sau 6 tháng quan hệ không sử dụng biện pháp tránh thai. Sự phát triển của y học trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản, các kỹ thuật liên quan như thụ tinh ống nghiệm (IVF) với noãn tự thân hoặc xin noãn, chẩn đoán tiền làm tổ (PGT), trữ noãn “trữ trứng xã hội” cung cấp nhiều công cụ hỗ trợ để tăng khả năng có thai ở các trường hợp này.

KHẢ NĂNG SINH SẢN Ở PHỤ NỮ LỚN TUỔI

Phụ nữ trên 35 tuổi sẽ tăng đáng kể nguy cơ phôi lệch bội từ 30% đến 90% ở độ tuổi trên 40 đến lúc mãn kinh (Capalbo A, 2017; Franasiak JM, 2014). Đặc biệt cơ hội để tạo ra một phôi nang có bộ NST bình thường ở độ tuổi trên 43 là dưới 5% (Ubaldi FM, 2017; Vaiarelli A, 2018). Nguyên nhân để giải thích tình trạng này là: sự giảm dự trữ buồng trứng dần dần đến cạn kiệt, sự giảm chức năng buồng trứng, sự giảm chất lượng phôi theo độ tuổi, kết quả là làm giảm tỷ lệ có trẻ sinh sống (Miao YL, 2009; Keefe D, 2015;

Cimadomo D, 2018). Các cơ chế liên quan đến tình trạng này bao gồm: rối loạn chức năng protein Cohensin, giảm tính chính xác của thời điểm lắp ráp trục phân bào (SAC), các telomere ngắn đi và hoạt động trao đổi chất của ty thể bị suy yếu (Cheng JM, 2017; Kolano A, 2012; Keefe DL, 2016; Van Blerkom J, 2011). Tất cả các yếu tố trên trực tiếp hay gián tiếp đều có tác động đến sự phân ly NST, ảnh hưởng đến năng lực của phôi (Cimadomo D, 2018).

Ở phụ nữ lớn tuổi, việc khảo sát khả năng sinh sản được đề nghị sau 6 tháng quan hệ không sử dụng biện pháp tránh thai nhưng chưa đạt kết quả như mong muốn.

Những khảo sát về dự trữ buồng trứng như đo lường FSH, AMH, đếm số nang thứ cấp và các khảo sát liên quan đến khả năng sinh sản như kiểm tra vòi trứng, chất lượng tinh trùng, chức năng tuyến giáp, nhiễm Chlamydia, rối loạn đông máu... nên được thực hiện toàn diện. Phụ nữ lớn tuổi trước khi mang thai cần được tư vấn về khả năng tăng các nguy cơ trong thai kỳ như dọa sảy thai, sảy thai, tiểu đường thai kỳ, tăng huyết áp thai kỳ, thai chậm phát triển trong tử cung, trẻ nhẹ cân và một số biến chứng sản khoa như sinh non, nhau tiền đạo và băng huyết sau sinh (Liu K, 2011).

TRỮ NOÃN “TRỮ TRỨNG XÃ HỘI”

Một giải pháp bảo tồn khả năng sinh sản ở phụ nữ để ngăn ngừa những yếu tố về tuổi ảnh hưởng đến khả năng sinh sản là trữ noãn “trữ trứng xã hội” trong trường hợp người phụ nữ

chưa có gia đình hay chưa có ý định sinh con, hoặc lựa chọn trữ phôi trong trường hợp đã có gia đình hoặc có bạn tình. Tuy nhiên lựa chọn “trữ trứng xã hội” hay trữ phôi phụ thuộc vào nhiều yếu tố như chủng tộc, đạo đức, văn hóa, kinh tế và pháp luật.

Việc trữ noãn sẽ tiến hành sau khi kích thích buồng trứng và chọc hút lấy noãn. Hiện nay có 2 kỹ thuật dùng để trữ noãn là thủy tinh hóa – hạ nhiệt độ nhanh và hạ nhiệt độ chậm, cả hai phương pháp đều có tác động đến hoạt động chức năng của noãn sau rã đông. Thủy tinh hóa – hạ nhiệt độ nhanh ít ảnh hưởng đến hoạt động của noãn sau rã nên là kỹ thuật được sử dụng nhiều hơn trong hỗ trợ sinh sản trữ noãn (Đồng thuận ASRM, 2012). Các bằng chứng hiện tại về việc trữ noãn với phương pháp thủy tinh hóa cho thấy noãn được sử dụng tạo phôi sau rã không có sự khác biệt về tỷ lệ sống, chất lượng noãn, kết cục lâm sàng và sản khoa (Rienzi L, 2017; De Munck N, 2017; Goldman KN, 2015, 2016). Do đó việc trữ noãn được xem như là một “bảo hiểm sinh sản” trong những trường hợp bệnh lý, những can thiệp có thể ảnh hưởng đến chất lượng noãn, hay tránh những nguy cơ do lớn tuổi gây ra.

Số lượng noãn cần thu nhận, giới hạn tuổi của người trữ là hai thông số cần chú ý để đảm bảo về chi phí và hiệu quả trong trữ noãn. Nghiên cứu cho thấy hiệu quả số trẻ sinh sống từ noãn trữ ở phụ nữ < 35 tuổi cao hơn noãn trữ ở phụ nữ > 35 tuổi, và giới hạn trên là 37 tuổi cho việc trữ noãn để đảm bảo cân bằng giữa chi phí và hiệu quả (Doyle JO, 2016; Cobo A, 2016).

CÁ THỂ HÓA KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG ĐỂ TẬN DỤNG TỐI ĐA DỰ TRỮ BUỒNG TRỨNG

Ở những phụ nữ lớn tuổi được chẩn đoán là vô sinh sau khi có những đánh giá toàn diện về khả năng sinh sản, lựa chọn hỗ trợ để đạt được kết quả thai kỳ tối ưu là IVF với việc kích thích buồng trứng. Ở phụ nữ lớn tuổi do dự trữ buồng trứng thấp nên lượng noãn thu được khi chọc

hút sẽ thấp hơn, dẫn đến số phôi tạo thành sẽ ít đi. Như được biết, số phôi có bộ NST không lệch bội tạo được từ IVF sẽ ít đi nếu dự trữ buồng trứng thấp khi tuổi mẹ tăng. Một nghiên cứu gần đây ước tính rằng số noãn trung bình để có được ít nhất 1 phôi không lệch bội ở phụ nữ thuộc những nhóm tuổi 35 – 37, 38 – 40, 41 – 42 và > 42 tuổi tương ứng là 5, 7, 10 và 20 (Vaiarelli A, 2018).

Kích thích buồng trứng trong IVF nhằm hỗ trợ sự phát triển của đoàn hệ nang noãn, tuy nhiên không thể tạo ra được một nang có chứa noãn chất lượng bên trong. Liều thuốc FSH và LH tối đa được sử dụng trong kích thích buồng trứng ở phụ nữ lớn tuổi là 300 – 375 FSH và 75 – 150 LH nhằm đạt được số nang noãn tối đa trong chu kỳ IVF (Bosch E, 2011; Lehert P, 2014; Hill MJ, 2012). Lựa chọn bổ sung LH không phải luôn luôn được khuyến cáo. Lợi ích của việc bổ sung LH là giúp hỗ trợ quá trình thối hóa và phát triển tạo nang tốt hơn ở nhóm phụ nữ lớn tuổi (Alviggi C, 2018).

Việc dùng liều thuốc FSH thấp hơn ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi cũng được nghiên cứu về chi phí, hiệu quả và lợi ích. Lợi ích của việc dùng liều thấp như: giảm nguy cơ quá kích buồng trứng, tiết kiệm chi phí cho một chu kỳ IVF; tuy nhiên có thể đạt được số noãn số phôi ít hơn trong một chu kỳ, tăng tỷ lệ hủy chu kỳ, kéo dài hơn thời gian để đạt được thai kỳ và đồng thời chi phí cho toàn bộ quá trình sẽ tăng lên (Mansour R, 2003; Alper MM, 2017; Revelli A, 2011). Một vài loại thuốc được dùng đi kèm với kích thích buồng trứng ở nhóm tiền lượng kém (phụ nữ lớn tuổi, đáp ứng kém...) như nội tiết tăng trưởng, dehydroepiandrosterone hoặc testosterone... bằng chứng về tăng chất lượng và số lượng noãn chưa rõ ràng nên vấn đề sử dụng trong lâm sàng cần được cân nhắc (Eftekhari M, 2013; Duffy JM, 2010; Bosdou JK, 2016).

Theo tiêu chuẩn phân loại POSEIDON cho những bệnh nhân tiền lượng đáp ứng kém, nhóm dự trữ buồng trứng bình thường: nhóm 1 (< 35 tuổi) và nhóm 2 (\geq 35 tuổi), nhóm dự trữ

buồng trứng thấp: nhóm 3 (< 35 tuổi) và nhóm 4 (≥ 35 tuổi). Việc tăng liều FSH và bổ sung LH chỉ có hiệu quả ở nhóm 1 và nhóm 2 trong kích thích buồng trứng, ở nhóm 3 và 4 không cho thấy hiệu quả (Vaiarelli A, 2018; Poseidon Group, Alviggi C, 2016). Trữ noãn, trữ phôi tích lũy, hoặc kích thích buồng trứng kép trong giai đoạn nang noãn và hoàng thể cùng chu kỳ có thể là những lựa chọn để tăng cơ hội ở nhóm dự trữ buồng trứng thấp. Tuy nhiên, việc kích thích buồng trứng trong giai đoạn hoàng thể cần có những nghiên cứu khảo sát thêm về sự an toàn và hiệu quả thực sự trong lâm sàng (Cobo A, 2012; Kuang Y, 2014; Baerwald AR, 2012).

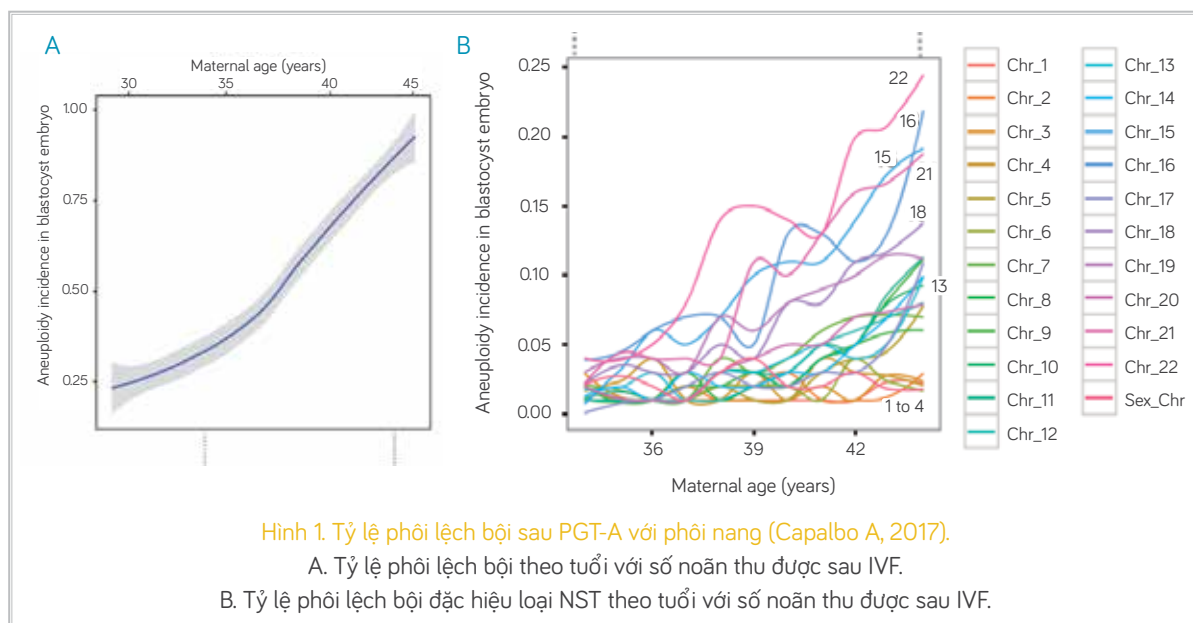
CHẨN ĐOÁN TIỀN LÀM TỔ VÀ LỰA CHỌN CHUYỂN 1 PHÔI

Hai phân tích gộp từ các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng RCT cho thấy, khi chuyển phôi không lệch bội NST sau chẩn đoán tiền làm tổ phát hiện lệch bội (PGT-A) cho thấy tỷ lệ làm tổ cao hơn và tỷ lệ sảy thai thấp hơn so với khi không làm PGT-A (Dahdouh, 2015; Chen, 2015). Một nghiên cứu hồi cứu được báo cáo năm 2015, lựa chọn chuyển một phôi được chẩn đoán tiền làm tổ ở phụ nữ trên 35 tuổi giúp làm giảm nguy cơ đa thai mà vẫn duy trì được tỷ lệ có thai cộng dồn (Ubaldi FM, 2015). Một nghiên

cứu RCT, đa trung tâm đánh giá hiệu quả của kỹ thuật PGT-A trong IVF ở phụ nữ lớn tuổi cho kết quả không những cải thiện kết cục lâm sàng ở lần chuyển phôi đầu tiên mà còn giảm có ý nghĩa tỷ lệ sảy thai và rút ngắn thời gian để có thai (Rubio C, 2017). Một theo dõi đa trung tâm, với IVF và PGT-A, ở nhóm tuổi từ 43 đến 45 tỷ lệ thành công thấp do tỷ lệ phôi lệch bội cao và gia tăng tỷ lệ sảy thai, biến chứng thai kỳ và nên lựa chọn PGT-A khi thực hiện IVF ở nhóm tuổi này. Nghiên cứu cũng chỉ ra không có phôi không lệch bội ở nhóm tuổi > 45, do đó việc thực hiện PGT ở đối tượng này không được đề nghị (Ubaldi FM, 2017).

LỰA CHỌN XIN NOÃN Ở NHỮNG TRƯỜNG HỢP CƠ HỘI MANG THAI THẤP LIÊN QUAN ĐẾN GIẢM DỰ TRỮ BUỒNG TRỨNG

Những trường hợp dự trữ buồng trứng còn rất thấp hoặc IVF thất bại nhiều lần thì lựa chọn xin noãn đem đến cơ hội mang thai cho phụ nữ lớn tuổi. Đối với nhiều phụ nữ, lựa chọn làm IVF xin noãn với noãn của một người khác là một quyết định khó khăn, và việc tìm người, nguồn cho noãn cũng là một trở ngại về mặt văn hóa, xã hội và pháp luật. Một thống kê ở Mỹ năm 2014, có 12% số chu kỳ là IVF xin noãn,



và tỷ lệ thai kỳ cao (> 35%) ở những phụ nữ tuổi 50 (www.sartcorsonline.com). Tỷ lệ thai từ IVF xin noãn cao, nên lựa chọn xin noãn cần được khuyến khích ở phụ nữ lớn tuổi. Ở một số trường hợp, vẫn mong muốn nỗ lực với noãn tự thân, những phụ nữ này cần được tư vấn về cơ hội và nguy cơ từ những bằng chứng y học hiện có để có quyết định sáng suốt.

Một số biến chứng thai kỳ và sản khoa tăng lên ở phụ nữ lớn tuổi so với phụ nữ trẻ tuổi. Tuy nhiên, một số tổng quan và nghiên cứu gần đây cho thấy có sự gia tăng đáng kể biến chứng sản khoa và biến chứng ở mẹ trên những thai kỳ xin noãn so với noãn tự thân (Jeve YB, 2016; Storgaard M, 2017). Một giả thiết được đưa ra là phôi tạo thành từ noãn xin sẽ không tương thích hoàn toàn với cơ thể người mẹ, nên tăng đáp ứng cơ chế miễn dịch có thể dẫn đến thai loại, thai ngưng phát triển và gia tăng các biến cố bất lợi cho thai kỳ (Jeve YB, 2016).

TIỀM NĂNG TƯƠNG LAI CỦA VIỆC ỨNG DỤNG CÁC KỸ THUẬT HỖ TRỢ SINH SẢN Ở PHỤ NỮ LỚN TUỔI

Một số tiềm năng ứng dụng các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản ở những phụ nữ lớn tuổi nhằm giảm nguy cơ bất thường lệch bội, chỉnh sửa các bất thường trong vật chất di truyền hay tạo ra nguồn giao tử mới. Những kỹ thuật này cần có nhiều nghiên cứu đánh giá về sinh học, di truyền, đạo đức và được pháp luật cho phép (Ubaldi, 2019).

- Chuyển thoi vô sắc – NST từ noãn trưởng thành của người phụ nữ lớn tuổi vô sinh đến noãn người phụ nữ trẻ hơn (đã loại bỏ thoi vô sắc – NST).
- Chuyển thêm ty thể đến noãn của người phụ nữ lớn tuổi.
- Liệu pháp NST chỉnh sửa các bất thường NST, vật chất di truyền ở noãn và hợp tử.
- Sự phân lập tế bào gốc noãn từ sinh thiết buồng trứng ở phụ nữ lớn tuổi, sau đó hỗ trợ trưởng thành hoạt hóa noãn cấy ghép lại vào buồng trứng của phụ nữ lớn tuổi hoặc thực hiện

kỹ thuật trưởng thành noãn trong ống nghiệm.

- Sự phân lập tế bào sinh dưỡng, chuyển thành tế bào gốc đa năng và hoạt hóa thành tế bào noãn.

KẾT LUẬN

Phụ nữ lớn tuổi có hiện tượng giảm khả năng sinh sản do giảm dự trữ và chức năng của buồng trứng. Sau thời gian để có thai 6 tháng mà vẫn chưa có kết quả, cần thiết phải có những khảo sát liên quan đến khả năng sinh sản. Biện pháp dự phòng “trữ trứng xã hội” là lựa chọn tối ưu để bảo toàn khả năng sinh sản, phù hợp và có lợi ích ở nhóm phụ nữ < 37 tuổi. Trong những trường hợp, cần đến hỗ trợ sinh sản, thì lựa chọn thụ tinh ống nghiệm và chẩn đoán tiền làm tổ cho thấy hiệu quả và lợi ích ở một số nhóm đối tượng cụ thể trong nhóm phụ nữ lớn tuổi.

Những trường hợp dự trữ buồng trứng cạn kiệt hoặc thụ tinh ống nghiệm thất bại nhiều lần với trứng tự thân cần thiết nên thụ tinh ống nghiệm xin trứng để đạt được nguyện vọng có con. Phụ nữ lớn tuổi trước và trong quá trình mang thai cần được tư vấn về nguy cơ thai kỳ và biến chứng sản khoa có thể gặp, để có kế hoạch theo dõi thai kỳ và dự phòng phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Capalbo A, Hoffmann ER, Cimadomo D, Maria Ubaldi F, Rienzi L. Human female meiosis revised: new insights into the mechanisms of chromosome segregation and aneuploidies from advanced genomics and time-lapse imaging. Hum Reprod Update (2017) 23:706–22. doi: 10.1093/humupd/dmx026
2. Fransiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoblast biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. Fertil Steril. (2014) 101:656–63.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.004
3. Leher P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Arriagada P, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. (2014)12:17. doi: 10.1186/1477-7827-12-17
4. Hill MJ, Levens ED, Levy G, Ryan ME, Csokmay JM, DeCherney AH, et al. The use of recombinant luteinizing hormone in patients undergoing assisted reproductive techniques with advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. (2012) 97:1108–14.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.130
5. Jeve YB, Potdar N, Opoku A, Khare M. Donor oocyte conception and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. BJOG (2016) 123:1471–80. doi: 10.1111/1471-0528.13910
6. Dahdouh EM, Balayla J, Garcia-Velasco JA. Comprehensive chromosome screening improves embryo selection: a meta-analysis. Fertil Steril. (2015) 104:1503–12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.038
7. Ubaldi FM, Cimadomo D, Vaiarelli A, Fabozzi G, Venturella R, Maggilli R, Mazzilli R, Ferrero S, Palagiano A and Rienzi L (2019) Advanced Maternal Age in IVF: Still a Challenge? The Present and the Future of Its Treatment. Front. Endocrinol. 10:94. doi: 10.3389/fendo.2019.00094