

- 05 Ca lâm sàng liên quan đến nhóm máu Rhesus âm ở phụ nữ có thai
GS. BS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng và cộng sự
- 08 Sẩy thai liên tiếp và các yếu tố liên quan
ThS. Nguyễn Quốc Tuấn, BSNT. Nguyễn Xuân Mỹ
- 12 Tổng quan về sẩy thai liên tiếp
BS. Trần Thế Hùng
- 15 Tiếp cận và đánh giá cặp vợ chồng sẩy thai tái phát
TS. BS. Lê Thị Thu Hà
- 20 Xét nghiệm tế bào NK và xét nghiệm đông máu trong sẩy thai liên tiếp
BS. Lê Thị Hà Xuyên, BS. Đỗ Đức Dũng
- 24 Cập nhật chẩn đoán và điều trị hội chứng kháng phospholipid trong thai kỳ
BSNT. Đinh Thế Hoàng
- 30 Cập nhật thrombophilia và sẩy thai liên tiếp
BS. Hoàng Lê Trung Hiếu, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 35 Yếu tố di truyền trong sẩy thai liên tiếp
BS. Tô Mỹ Anh, ThS. BS. Hê Thanh Nhã Yến
- 39 Sẩy thai liên tiếp và bất thường nhiễm sắc thể
ThS. BS. Nguyễn Bá Sơn
- 42 Sự phân mảnh DNA tinh trùng và tỷ lệ sẩy thai trong hỗ trợ sinh sản
CN. Nguyễn Thị Thu Thảo,
CNSH. Nguyễn Thị Ngọc Huệ, ThS. Dương Nguyễn Duy Tuyền
- 45 Sẩy thai và nguyên nhân đến từ bố
ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 49 Các đặc tính và thói quen của mẹ làm tăng nguy cơ sẩy thai
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh
- 53 Mối liên quan giữa bệnh lý tuyến giáp và sẩy thai liên tiếp
BS. Nguyễn Thành Nam, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 57 Kết cục thai còn lại trong hội chứng “song thai biến mất”
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh
- 61 Tiếp cận và xử trí sẩy thai do hở eo cấp tính bằng phương pháp khâu eo tử cung cấp cứu
BS. Trần Nguyễn Phương An, ThS. BS. Nguyễn Thị Thanh Tâm
- 66 Các hệ thống chẩn đoán vách ngăn tử cung và mối liên quan giữa vách ngăn tử cung với sẩy thai, hiếm muộn
BS. Phạm Thị Phương Anh
- 69 Hội chứng buồng trứng đa nang và sẩy thai
BS. Trần Thị Thu Vân, BS. Lê Long Hồ
- 72 Hội chứng buồng trứng đa nang và sẩy thai, sẩy thai liên tiếp
BS. Võ Văn Cường, BS. Cao Thị Thúy
- 75 Giá trị siêu âm trong chẩn đoán khuyết sọ mở lấy thai và thai bám sọ mở lấy thai
ThS. BS. Đinh Thế Hoàng, ThS. BS. Hồ Minh Tuấn
- 81 Cập nhật về nhiễm COVID-19 ở thai phụ và hướng tiếp cận trường hợp thai phụ nghi nhiễm COVID-19
BS. Nguyễn Thị Ngọc Nhân
- 85 Đa thai trong thụ tinh ống nghiệm: nên mừng hay nên lo?
ThS. Lê Thị Thu Thảo, CN. Phạm Duy Tùng
- 89 Khóc dạ đề (colic)
BS. CKI. Nguyễn Khôi

Journal Club

- 93 Siêu âm sớm và dự đoán thai lưu trong 3 tháng
- 95 Sự chênh lệch kích thước thai nhi trong song thai thời điểm 11 – 13 tuần và kết cục thai kỳ
- 96 So sánh ảnh hưởng của các thuốc tránh thai đường uống lên các chỉ số lâm sàng, sinh hóa trong hội chứng buồng trứng đa nang

❧ Mọi viết bài Y học sinh sản ❧



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



Y học sinh sản tập 57 – Quý I/2021
Chủ đề “Thai lạc chỗ”
Vui lòng nộp bài trước 30/11/2020

XÉT NGHIỆM TẾ BÀO NK VÀ XÉT NGHIỆM ĐÔNG MÁU TRONG SẢY THAI LIÊN TIẾP

BS. Lê Thị Hà Xuyên, BS. Đỗ Đức Dũng

Bệnh viện Mỹ Đức

GIỚI THIỆU

Sảy thai liên tiếp theo định nghĩa của Hiệp hội Sinh sản và Phôi thai châu Âu (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE) là có từ hai lần sảy thai liên tiếp trở lên ở tuổi thai trước 24 tuần, được xác định bởi nồng độ beta-hCG dương tính trong máu hoặc nước tiểu^[1].

Chỉ khoảng 50% các trường hợp sảy thai liên tiếp xác định được nguyên nhân. Các nhóm nguyên nhân gây sảy thai liên tiếp thường gặp là bất thường về giải phẫu tử cung, miễn dịch, bất thường nhiễm sắc thể, rối loạn nội tiết, nhiễm trùng, đông máu... Hiện nay, chúng ta đã có thể phân loại được sảy thai do nguyên nhân gen hoặc không do gen dựa vào xét nghiệm phân tích mẫu mô thai^[2]. Nhờ đó mà các bác sĩ sẽ có hướng tiếp cận và can thiệp hiệu quả hơn đối với các trường hợp sảy thai liên tiếp. Trong phạm vi bài viết này sẽ đề cập đến sảy thai liên tiếp liên quan đến nguyên nhân miễn dịch và rối loạn đông máu. Cụ thể hơn là giá trị của hai bộ xét nghiệm đang được sử dụng rất nhiều thời gian gần đây là xét nghiệm tế bào NK (Natural Killer) và xét nghiệm đông máu.

XÉT NGHIỆM TẾ BÀO NK

Không thể phủ nhận vai trò của miễn dịch trong quá trình làm tổ và phát triển của phôi thai, tuy nhiên một trong những lý do khiến các xét nghiệm miễn dịch vẫn chưa được áp dụng

phổ biến là do các nghiên cứu về miễn dịch quá tập trung vào việc tìm kiếm các marker. Các nghiên cứu này được thực hiện trên dân số không đồng nhất, với nhiều nguyên nhân nền tiềm tàng khác nhau, dẫn đến khó khăn trong việc nhận định và phân tích các kết quả. Gần 100 năm trước, các nhà khoa học đã ghi nhận một dòng tế bào hạt đặc biệt tại niêm mạc tử cung ở những phụ nữ mang thai. Nhưng mãi tới những năm 1990, khi phương pháp nhuộm huỳnh quang miễn dịch xác định được dòng tế bào CD56+ trên những tế bào hạt này (không phải dòng lympho B, không phải dòng lympho T), cái tên tế bào uNK (uterine NK – tế bào NK ở tử cung) mới được ra đời^[3]. Tế bào uNK hiện diện nhiều vào pha hoàng thể, trong giai đoạn thai sớm, thời điểm hình thành bánh nhau và xâm nhập của các động mạch xoắn, vì vậy người ta nghĩ rằng tế bào uNK có vai trò quan trọng trong việc tạo thành bánh nhau. Sau đó, tế bào uNK dần được nghiên cứu nhiều trên các bệnh nhân sảy thai liên tiếp.

Bên cạnh niêm mạc tử cung, tế bào NK còn xuất hiện ở máu ngoại vi (Peripheral blood NK – pbNK). Xét nghiệm tế bào pbNK trong máu được ứng dụng lần đầu tại một trung tâm IVF ở Chicago trên những bệnh nhân thất bại trong sinh sản^[4]. Bất kỳ bệnh nhân nào có nồng độ tế bào NK trong máu “cao” sẽ được điều trị bằng các liệu pháp miễn dịch. Tuy nhiên, các nhà khoa học đã xác định tế bào pbNK không liên

quan đến tế bào uNK nhờ phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch. Trong khi tế bào pbNK bao gồm 90% là CD56dim, CD16+ và 10% là CD56bright, CD16-, thì tế bào uNK được xác định là CD56 superbright, CD16-^[5]. Vì vậy, việc thay đổi nồng độ tế bào pbNK không phản ánh được nồng độ tế bào uNK.

Một số vấn đề trong xét nghiệm tế bào NK hiện nay đang gặp phải

Đối với những xét nghiệm tế bào pbNK ở máu ngoại vi^[3,6]

- Xét nghiệm tế bào pbNK trong máu không phản ánh được tế bào uNK, vì vậy tế bào pbNK trong máu tăng không có nghĩa đang có sự tăng hoạt động của tế bào uNK ở niêm mạc tử cung.
- Khoảng dao động của tế bào pbNK trong máu bình thường rất rộng, từ 5 – 30%, gây khó khăn trong việc phân tích và lý giải các kết quả xét nghiệm.
- Chưa xác định được ngưỡng phân định “cao”, “thấp”, “bình thường” của nồng độ tế bào pbNK, vì vậy không có căn cứ để xác định đối tượng nào và thời điểm nào cần điều trị.

Đối với xét nghiệm tế bào uNK tại niêm mạc tử cung^[3,6]

- Trong trường hợp đo trực tiếp tế bào uNK qua sinh thiết niêm mạc tử cung thì kết quả xét nghiệm cũng bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, (viêm nhiễm, khối u, ngày kinh, thời điểm lấy máu trong ngày, stress, thể dục...).
- Xét nghiệm sẽ bị ảnh hưởng nhiều bởi ngày lấy mẫu trong chu kỳ.
- Hiện vẫn chưa có sự đồng bộ, chuẩn thống nhất giữa các máy đo và các phòng thí nghiệm, dẫn đến không đồng nhất trong việc phân tích kết quả trong các nghiên cứu.
- Giá thành cao > 1.000 euro cho mỗi lần xét nghiệm.

Hiện nay vẫn không có phương pháp điều trị đặc hiệu cho các trường hợp phát hiện “bất thường” liên quan đến hệ miễn dịch. Tất cả các thuốc điều trị là các thuốc ức chế miễn dịch toàn cơ thể nói chung như: TNF-alpha inhibitors,

IVIg, corticosteroids... Đây là những thuốc mắc tiền, nhiều tác dụng phụ, mà hiệu quả chưa được chứng minh rõ ràng.

Như vậy, chúng ta không phủ nhận vai trò của miễn dịch trong việc làm tổ và phát triển của thai. Tuy nhiên từ các bất cập kể trên như: xét nghiệm có độ dao động lớn, bị thay đổi bởi nhiều yếu tố, chưa có sự thống nhất trong cách đọc giữa các máy và các phòng thí nghiệm, chưa có ngưỡng phân định cao – thấp... rõ ràng với kỹ thuật xét nghiệm và những hiểu biết về tế bào NK hiện tại, chưa đủ chứng cứ để đưa ra quyết định điều trị nếu chỉ dựa vào những thay đổi trong xét nghiệm này.

CÁC KHUYẾN CÁO VỀ XÉT NGHIỆM TẾ BÀO NK

Khuyến cáo về sảy thai liên tiếp của ESHRE năm 2018 nêu rõ: **“Không đủ chứng cứ để thực hiện xét nghiệm tế bào NK trong niêm mạc tử cung cũng như trong máu ngoại biên đối với những phụ nữ sảy thai liên tiếp. (Mức độ khuyến cáo mạnh)^[1].”**

Khuyến cáo của RCOG về “Vai trò của tế bào NK trong sinh sản” có cảnh báo các bác sĩ lâm sàng cần cảnh giác rằng xét nghiệm tế bào uNK và pbNK là hai xét nghiệm hoàn toàn khác nhau, các xét nghiệm tế bào uNK cần phải được chuẩn hóa và phân định ngưỡng “cao”, “thấp” trước khi được đưa vào áp dụng. Và các xét nghiệm tế bào NK hiện nay vẫn còn nhiều tranh cãi nên việc sử dụng các xét nghiệm tế bào NK không nên được làm thường quy^[7].

XÉT NGHIỆM ĐÔNG MÁU

Xét nghiệm hội chứng kháng phospholipid

Hội chứng kháng phospholipid (Anti-phospholipid syndrome – APS) là một rối loạn tự miễn có tính chất hệ thống đặc trưng bởi huyết khối động mạch hay tĩnh mạch và/hoặc sảy thai với sự hiện diện kéo dài của kháng thể kháng phospholipid (aPL). Có nhiều kháng thể được tìm thấy ở bệnh nhân có APS, trong đó được công nhận rộng rãi trong chẩn đoán là kháng

thể kháng cardiolipin (aCL), kháng đông lupus (LA) và kháng thể kháng β 2-glycoprotein I (a β 2GPI)^[8].

Từ lâu, APS đã được ghi nhận có mối liên quan với sẩy thai liên tiếp. aPL có nhiều tác động lên nguyên bào nuôi, bao gồm ngăn cản sự biệt hóa của nguyên bào nuôi của lồng nhau và sự xâm nhập của nguyên bào nuôi ngoài lồng nhau vào màng ối, khởi phát sự chết theo chương trình của hợp bào nuôi và khởi phát con đường gây viêm trên bề mặt của hợp bào nuôi. Song song với đó, aPL có thể phá hủy trực tiếp nguyên bào nuôi. Từ đó dẫn đến sự khiếm khuyết trong tái cấu trúc các động mạch xoắn thành các mạch máu lòng rộng, trở kháng thấp.

Nhiều nghiên cứu đều đưa ra tỷ lệ 5% đến 20% bệnh nhân sẩy thai liên tiếp dương tính với aPL, con số báo cáo thực tế dao động từ 8% đến 42%^[9]. Theo nghiên cứu của Kutteh trên 622 thai phụ, 16,9% dương tính từ trung bình đến mạnh với aCL và LA. Tiêu chuẩn chẩn đoán APS thỏa mãn phần lớn ở bệnh nhân sẩy thai liên tiếp trong 3 tháng đầu^[10]. Theo hướng dẫn của ESHRE về sẩy thai liên tiếp năm 2018, những trường hợp sẩy thai liên tiếp được khuyến cáo xét nghiệm LA, aCL IgG và IgM với mức khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng trung bình. Trong khi đó, xét nghiệm a β 2GPI nên được cân nhắc xét nghiệm theo ý kiến chuyên gia^[11].

Điều trị hội chứng kháng phospholipid gồm thuốc kháng kết tập tiểu cầu (aspirin), thuốc kháng đông (heparin) và các liệu pháp miễn dịch (prednisolone, immunoglobulin truyền tĩnh mạch). Phác đồ điều trị chuẩn hiện nay đối với APS là aspirin liều thấp kết hợp với heparin. Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cũng chứng tỏ việc điều trị aspirin và heparin ở bệnh nhân sẩy thai liên tiếp không có hội chứng kháng phospholipid không đem lại lợi ích^[11].

Vai trò xét nghiệm chẩn đoán thrombophilia

Thrombophilia do di truyền là những tình

trạng di truyền làm tăng nguy cơ các bệnh lý đông máu. Mối quan tâm về vai trò của thrombophilia với sẩy thai liên tiếp tăng lên sau khi APS, một dạng thrombophilia mắc phải, được chứng minh có vai trò quan trọng cũng như điều trị được trong bệnh lý sẩy thai liên tiếp. Cơ chế bệnh sinh của thrombophilia tương đối tương đồng với APS khi có tình trạng tăng đông trên nền thai kỳ sẵn có, tuy vậy dù thai kỳ là tình trạng tăng đông sinh lý là điều không phải bàn cãi, các chứng cứ hiện nay không ủng hộ các giả thuyết cho rằng thrombophilia do di truyền là một nguyên nhân quan trọng của sẩy thai liên tiếp, cũng như sự cần thiết của xét nghiệm này trong chẩn đoán nguyên nhân của sẩy thai liên tiếp^[1,9].

Bệnh lý huyết khối bắt nguồn từ sự mất cân bằng giữa các yếu tố đông máu và cơ chế ly giải. Tình trạng thrombophilia di truyền phổ biến nhất là yếu tố V Leiden (FVL), prothrombin G20210A (PGM), chiếm đến 50 – 60% các trường hợp tăng đông do di truyền ở người da trắng. Các nguyên nhân phổ biến còn lại là thiếu hụt protein S, protein C, antithrombin III và đột biến gen MTHFR^[12].

Nhiều nghiên cứu đã tiến hành so sánh tỷ lệ các dạng thrombophilia khác nhau ở những bệnh nhân sẩy thai liên tiếp với nhóm chứng là nhóm sinh con bình thường. Tuy vậy, mối liên hệ giữa thrombophilia và sẩy thai liên tiếp vẫn còn nhiều tranh cãi. Theo một phân tích gộp gồm 31 nghiên cứu, FVL, PGM và thiếu hụt protein S đều có liên quan với sẩy thai liên tiếp, lần lượt là (OR 2,01, KTC 95%, 1,13 – 3,58), (OR 2,56, KTC 95%, 1,04 – 6,29), (OR 14,72, KTC 95%, 0,99 – 218,01). Đột biến MTHFR, thiếu hụt protein C và antithrombin III không liên quan tới sẩy thai^[13]. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu tiến cứu không tìm thấy mối liên hệ nào giữa thrombophilia và sẩy thai liên tiếp.

Chính vì những tranh cãi về vai trò của thrombophilia do di truyền trong chẩn đoán nguyên nhân và điều trị sẩy thai liên tiếp, việc tầm soát thường quy tình trạng này không được khuyến cáo bởi cả Hiệp hội Sinh sản Hoa Kỳ

(American Society for Reproductive Medicine – ASRM) cũng như ESHRE, trừ những trường hợp có các yếu tố nguy cơ khác của thrombophilia^[1,14].

KẾT LUẬN

Sảy thai liên tiếp là một tình trạng bệnh lý phức tạp, ảnh hưởng nặng nề đến tâm lý của các cặp vợ chồng. Việc chẩn đoán nguyên nhân rất khó khăn do căn nguyên còn chưa rõ ràng, hoặc chồng lấp lên nhau. Các xét nghiệm miễn dịch, đông máu hiện tại chưa đủ tin cậy để hướng dẫn các điều trị. Tuy nhiên, mặc dù các khuyến cáo của những hiệp hội về sinh sản lớn như ESHRE, ASRM, ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) đều không ủng hộ việc thực hiện thường quy các xét nghiệm này, các khuyến cáo cũng không phủ nhận có một số nhóm bệnh nhân nhỏ cho thấy hiệu quả khi có can thiệp điều trị. Điều này chứng tỏ rằng, các liệu pháp miễn dịch và kháng đông sẽ phát huy hiệu quả hơn nếu trong tương lai, các nhà khoa học hiểu hơn về các cơ chế miễn dịch và đông máu trong quá trình làm tổ, cũng như xây dựng được bộ xét nghiệm chuẩn hóa để xác định đúng nhóm bệnh nhân và thời điểm can thiệp điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open. 2018; 2018(2): hoy004. doi:10.1093/hropen/hoy004.
2. Popescu F, Jaslow CR, Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients. Hum Reprod Oxf Engl. 2018; 33(4):579-587. doi: 10.1093/humrep/dey021.
3. Moffett A, Shreeve N. First do no harm: uterine natural killer (NK) cells in assisted reproduction. Hum Reprod Oxf Engl. 2015;30(7):1519-25. doi:10.1093/humrep/dev098.
4. Chao KH, Yang YS, Ho HN, et al. Decidual natural killer cytotoxicity decreased in normal pregnancy but not in anembryonic pregnancy and recurrent spontaneous abortion. Am J Reprod Immunol N Y N 1989. 1995; 34(5): 274-80. doi: 10.1111/j.1600-0897.1995.tb00953.x.
5. Alecsandru D, Garcia-Velasco JA. Why natural killer cells are not enough: a further understanding of killer immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen. Fertil Steril. 2017; 107(6): 1273-8. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.04.018.
6. Sacks G. Enough! Stop the arguments and get on with the science of natural killer cell testing. Hum Reprod Oxf Engl. 2015;30(7):1526-1531. doi: 10.1093/humrep/dev096.
7. The Role of Natural Killer Cells in Human Fertility (Scientific Impact Paper No. 53). Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/the-role-of-natural-killer-cells-in-human-fertility-scientific-impact-paper-no-53/>. Accessed March 1, 2020.
8. Kutteh WH, Hinote CD. Antiphospholipid antibody syndrome. Obstet Gynecol Clin North Am. 2014; 41(1): 113-32. doi: 10.1016/j.jogc.2013.10.004.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 118: antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol. 2011; 117(1): 192-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820a61f9.
10. Kutteh WH, Ke RW, Jaslow CR. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent early pregnancy loss – a syndrome actually exists! Fertil Steril. 2007;88:S227. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.07.776.
11. Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. Blood. 2010; 115(21): 4162-4167. doi: 10.1182/blood-2010-01-267252.
12. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. J Thromb Thrombolysis. 2016; 41(1): 154-164. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1.
13. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet Lond Engl. 2003; 361(9361): 901-8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12771-7.
14. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion - Fertility and Sterility. [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(12\)00701-7/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(12)00701-7/fulltext). Accessed March 1, 2020.

EBM CÁCH ĐỌC BÀI BÁO CÁCH TÌM TÀI LIỆU THAM KHẢO LẦN 8

Ban Giảng viên: PGS. TS. Đỗ Văn Dũng, TS. BS. Nguyễn Thị Minh Trang

Khách sạn Eastin Grand, TPHCM



Thứ bảy ngày 12 . 9 . 2020 (8:00 - 16:30)

và sáng Chủ nhật ngày 13 . 9 . 2020 (8:00 - 11:30)