

Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN VÀ VÔ SINH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH • TẬP 48

DỰ PHÒNG SINH NON



Nhà xuất bản Tổng hợp
Thành phố Hồ Chí Minh

MỤC LỤC Y HỌC SINH SẢN TẬP 48

DỰ PHÒNG SINH NON

- 06 < Phòng ngừa chuyển dạ sinh non tự phát Lê Thị Thu Hà
- 12 < Cập nhật chứng cứ dự phòng sinh non Đặng Quang Vinh
- 18 < Sinh non và yếu tố di truyền Lê Long Hồ
- 20 < Giá trị của đo chiều dài kênh cổ tử cung trên song thai Phạm Thị Phương Anh
- 24 < Nhiễm khuẩn trong thai kỳ và sinh non Lê Tiểu My
- 27 < Dự phòng sinh non ở phụ nữ có bất thường tử cung bẩm sinh Hê Thanh Nhã Yến
- 30 < Dấu ấn sinh học dự báo chuyển dạ sinh non Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Thân Trọng Thạch
- 33 < Cận ối: yếu tố tiên lượng sinh non tự nhiên Nguyễn Duy Linh
- 36 < "AFS – Cận ối" yếu tố tiên lượng sinh non Trần Thế Hùng
- 39 < Quan điểm mới trong điều trị chuyển dạ sinh non Hê Thanh Nhã Yến
- 42 < Thực hư vai trò giảm gò của magnesium sulfate trong chuyển dạ sinh non Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Thân Trọng Thạch
- 45 < Magnesium sulfate – Vai trò bảo vệ não thai nhi sinh non Huỳnh Vinh Phạm Uyên
- 51 < Vai trò của sản khoa hiện đại đối với thai kỳ ở ranh giới có khả năng sống Nguyễn Mai An
- 55 < Chăm sóc trẻ non tháng Phạm Thị Thanh Tâm
- 58 < Những ảnh hưởng dài hạn của sinh non Lê Tiểu My
- 62 < Vỡ ối sớm ở tam cá nguyệt II của thai kỳ Phan Hà Minh Hạnh
- 66 < Quản lý thai kỳ tăng huyết áp mạn tính theo nhóm nguy cơ Bùi Quang Trung
- 70 < Thuyên tắc mạch trong thai kỳ Trần Thế Hùng
- 74 < Sẩy thai liên tiếp và những hướng tiếp cận mới trong nghiên cứu Võ Như Thanh Trúc
- 80 < Xuất tinh sớm – Cập nhật chẩn đoán và điều trị Từ Thành Trí Dũng
- 84 < Điều trị thay thế testosterone theo EAU 2018 Dương Quang Huy
- 91 < Stand-up meeting: Kiến tạo văn hóa LEAN Võ Thị Hà

JOURNAL CLUB

- 94 < Kích thích buồng trứng kẹp trong cùng một chu kỳ kinh nguyệt ở nhóm bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém
- 96 < Vai trò của HbA1C trong dự đoán tiền sản giật ở thai phụ đái tháo đường type I
- 97 < Nguy cơ ung thư buồng trứng, ung thư vú và ung thư thân tử cung ở những phụ nữ điều trị hỗ trợ sinh sản
- 98 < Vỡ ối trước chuyển dạ
- 100 < TIN ĐÀO TẠO Y KHOA LIÊN TỤC
- 02 < LỊCH HOẠT ĐỘNG ĐÀO TẠO LIÊN TỤC HOSREM

MỜI VIẾT BÀI Y HỌC SINH SẢN

Chuyên đề tập 49: "MÃN KINH"
Tập 49 sẽ xuất bản vào tháng 3/2019.
Hạn gửi bài cho tập 49 là 30/11/2018.

Chuyên đề tập 50: "HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG"
Tập 50 sẽ xuất bản vào tháng 6/2019.
Hạn gửi bài cho tập 50 là 28/02/2019.

Tập sách sẽ ưu tiên đăng tải các bài viết thuộc chủ đề như đã nêu ra ở từng tập. Ngoài ra, các bài viết khác trong lĩnh vực sức khỏe sinh sản có nội dung hay, hấp dẫn và mang tính cập nhật thông tin - kiến thức cũng sẽ được lựa chọn. Quy cách: 2.000 - 3.000 từ, font Times New Roman/Arial, bảng biểu rõ ràng, hình ảnh rõ và chất lượng cao, phần tài liệu tham khảo chính ở cuối bài vui lòng chỉ chọn 5 - 7 tài liệu tham khảo chính (quan trọng hoặc được trích dẫn nhiều nhất). Journal Club là chuyên mục nhằm giới thiệu đến độc giả các bài báo, đề tài quan trọng xuất hiện trên y văn trong thời gian gần, mang tính cập nhật cao. Quy cách bài cho mục Journal Club: 500 - 1.000 từ, bảng biểu rõ ràng và đính kèm y văn gốc.

Để gửi bài duyệt đăng, vui lòng liên hệ: BS. Huỳnh Thị Tuyết (huynhthituyet@hosrem.vn), văn phòng HOSREM (hosrem@hosrem.vn).

Để được tư vấn quảng bá trên Y học sinh sản, vui lòng liên hệ: Anh Bá Đức (ngoduc@hosrem.vn, 0934.024.906).

Hội viên liên kết Bạch kim 2018



MERCK



Hội viên liên kết Vàng 2018



Abbott



SẤY THAI LIÊN TIẾP VÀ NHỮNG HƯỚNG TIẾP CẬN MỚI TRONG NGHIÊN CỨU

Võ Như Thanh Trúc

Bệnh viện Mỹ Đức



ĐỊNH NGHĨA VÀ TÌNH HÌNH SẤY THAI LIÊN TIẾP Ở PHỤ NỮ TRONG ĐỘ TUỔI SINH SẢN TRÊN THẾ GIỚI

Sẩy thai liên tiếp hiện đang là vấn đề đáng quan tâm của phụ nữ ở độ tuổi sinh sản, mặc dù tỷ lệ xuất hiện chỉ chiếm khoảng 1 – 3% tính trên cả quần thể nói trên (Branch và cs, 2010; L, 1998). Theo đồng thuận của tổ chức ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology), sẩy thai liên tiếp là tình trạng sẩy thai liên tiếp tối thiểu 3 lần khi thai dưới 22 tuần tuổi (Jauniaux và cs, 2006). Bệnh nhân được xác định là sẩy thai nếu trước đó xét nghiệm nồng độ β hCG trong máu ngoại vi cho kết quả dương tính và có sự xác nhận sự hiện diện của túi thai qua siêu âm nhưng thai không tiếp tục phát triển. Nếu bệnh nhân có kết quả xét nghiệm β hCG dương tính nhưng không có sự xuất hiện của túi thai, trường hợp này chỉ được gọi là thai sinh hóa, không được cho là sẩy thai. Sẩy thai được chia theo tuổi thai: sẩy thai sớm (thai dưới 12 tuần tuổi) và sẩy thai muộn (thai khoảng 12 đến 21 tuần tuổi).

Cho đến nay, không có nhiều báo cáo chi tiết thống kê tình trạng sẩy thai liên tiếp trên thế giới. Trong một số y văn, các tác giả chỉ cung cấp các số liệu thống kê mang tính chất ước tính với độ chính xác chưa cao và chưa thực sự đại diện cho tính chất của quần thể. Nghiên cứu của Holly B. Forg và cộng sự (2009) ước tính tỷ lệ các ca sẩy thai liên tiếp trong quần thể phụ nữ mang thai là 1/300, nghĩa là cứ

trong 300 phụ nữ mang thai thì có ít nhất 1 người có nguy cơ sẩy thai liên tiếp (Ford và Schust, 2009). Trong khi đó, Branch và cộng sự (2010) lại đưa ra tỷ lệ ước tính tần suất xuất hiện của các ca sẩy thai liên tiếp trên quần thể phụ nữ ở độ tuổi sinh sản là 1 – 3% (Branch và cs, 2010). Một nghiên cứu khác khảo sát trên 197 cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh sản và cho thấy 1 – 2% các cặp vợ chồng này có xảy ra tình trạng sẩy thai liên tiếp (Stephenson, 1996).

Theo nghiên cứu của Đại học Sản phụ khoa Hoa Kỳ (2001), ở những phụ nữ đã trải qua hai lần sẩy thai thì nguy cơ sẩy thai ở lần mang thai tiếp theo là 30%, trong khi tỷ lệ này ở những phụ nữ đã trải qua 3 lần sẩy thai là 33% (Gynecologists, 2001). Nghĩa là số lần sẩy thai có ảnh hưởng đến việc tăng nguy cơ sẩy thai ở những lần mang thai tiếp theo.

NGUYÊN NHÂN GÂY RA SẤY THAI LIÊN TIẾP

Cho đến nay, có rất nhiều y văn ghi nhận lại các nghiên cứu được thực hiện nhằm tìm ra nguyên nhân gây sẩy thai liên tiếp trên các bệnh nhân có tiền sử có ít nhất 3 lần sẩy thai. Tùy vào hướng tiếp cận của các nghiên cứu mà nguyên nhân gây sẩy thai liên tiếp được chia thành nhiều nhóm, từ các vấn đề lâm sàng, giải phẫu học đến các vấn đề về sinh học phân tử và di truyền của bệnh nhân. Trong bài này, chúng tôi đề cập đến một số nhóm nguyên nhân chính được ghi nhận nhiều nhất từ các nghiên cứu đã được công bố trên thế giới.

Sẩy thai liên tiếp do các bất thường cấu tạo tử cung

Như chúng ta đã biết, tử cung đóng vai trò khá quan trọng trong quá trình làm tổ của phôi cũng như trong quá trình hình thành và phát triển của thai nhi. Các bất thường về cấu trúc tử cung chiếm khoảng 15 – 30% các ca sẩy thai liên tiếp, tuy nhiên, tùy trường hợp có thể điều trị qua thủ thuật để giảm thiểu nguy cơ sẩy thai liên tiếp. Mặc dù vậy, tác giả cũng không đề cập đến khả năng hồi phục chức năng của tử cung sau khi can thiệp bằng thủ thuật, cũng như không cung cấp được thông tin liệu có hay không nguy cơ sau thủ thuật vẫn xảy ra tình trạng sẩy thai liên tiếp (Bennett MJ, 1987).

Sẩy thai liên tiếp do vấn đề nội tiết

Một số các nghiên cứu cho rằng hoạt động nội tiết của cơ thể là một trong những nguyên nhân gây ra tình trạng sẩy thai liên tiếp ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Nghiên cứu của Soules và cộng sự (1989) cũng như của Searle (1994) tập trung vào vai trò của các hormone trong pha hoàng thể, cũng như các thay đổi ở nội mạc tử cung có khả năng làm tăng nguy cơ sẩy thai liên tiếp (Mc Neely MJ, 1989; Serle và cs, 1994). Một nghiên cứu khác của Ginsburg (1992) cũng cho rằng chính sự suy giảm nồng độ hormone progesterone trong pha hoàng thể lại trở thành yếu tố nguy cơ gây ra sẩy thai liên tiếp (Ginsburg, 1992). Tuy nhiên, đến năm 1999, nghiên cứu của Bussen và cộng sự trên 42 phụ nữ sẩy thai liên tiếp và 42 phụ nữ thuộc nhóm chứng cho thấy không có sự khác biệt về các hormone đã công bố ở các nghiên cứu trước. Bên cạnh đó, nghiên cứu này lại cho thấy có sự khác biệt rõ rệt về nồng độ hormone prolactin và androgen trong suốt quá trình phát triển nang noãn giữa hai nhóm nghiên cứu (Bussen và cs, 1999).

Như đã đề cập ở trên, một số nghiên cứu trước đây cho thấy có mối tương quan giữa những bệnh nhân cường tiết hormone LH cũng như cường tiết androgen và sự tăng nguy cơ sẩy thai liên tiếp; sự tăng tiết hai hormone này là đặc điểm gần như đặc trưng của đa số các ca được chẩn đoán PCOS. Do đó, nhiều nghiên cứu đã cho rằng chính hội chứng PCOS cũng là một trong những yếu tố nguy cơ gây ra tình trạng sẩy thai liên tiếp ở phụ nữ (Homburg và

cs, 1988; Regan và cs, 1990). Trong khi đó, nghiên cứu của Rai và cộng sự (2000) lại cho thấy không có mối liên quan giữa tỷ lệ sẩy thai liên tiếp trên nhóm bệnh nhân mắc hội chứng PCOS và nhóm bệnh nhân không mắc hội chứng này (Rai và cs, 2000).

Ngoài ra, các bất thường trong hoạt động tiết insulin cũng như tình trạng kháng insulin cũng được cho là có liên quan đến tình trạng sẩy thai liên tiếp (Craig và cs, 2002; Ispasoiu và cs, 2013). Các nghiên cứu về mối liên quan giữa các bất thường trong hoạt động nội tiết và sẩy thai liên tiếp hiện vẫn còn đang tranh cãi do các kết quả nghiên cứu vẫn còn nhiều mâu thuẫn.

Sẩy thai liên tiếp do bất thường trong hoạt động của cơ chế miễn dịch

Trong cơ thể của chúng ta, hoạt động miễn dịch tế bào thông qua tế bào Th (tế bào T – help) gồm hai nhóm tế bào hoạt động là Th1 và Th2. Hoạt động của hai nhóm tế bào này sẽ giúp cân bằng phản ứng của hệ miễn dịch qua trung gian tế bào, hay nói cụ thể hơn là hai nhóm tế bào này sẽ điều hòa hoạt động lẫn nhau. Hoạt động của các tế bào Th1 thường được kích hoạt thông qua các phản ứng viêm, các tổn thương mô do bệnh tự miễn, và các đáp ứng miễn dịch nhằm bảo vệ cơ thể chống lại các tác nhân virus hoặc vi khuẩn nội bào, và các hoạt động này thường phụ thuộc vào đáp ứng của đại thực bào. Trong khi đó, các tế bào Th2 lại đóng vai trò thúc đẩy sự sản sinh kháng thể, đặc biệt là các kháng thể dạng IgE, chiếm ưu thế trong các đáp ứng do nhiễm giun sán và các đáp ứng dị ứng với các tác nhân từ môi trường (Mosmann và Sad, 1996). Các cytokine từ hoạt động của các tế bào Th1 đã được chứng minh gây ra một số bất lợi cho quá trình mang thai, ví dụ như TNF – α và IFN – γ làm thoái hóa các tế bào ở lá nuôi phôi (Yui và cs, 1994), ức chế quá trình làm tổ (nghiên cứu này thực hiện trên chuột) (Haimovici và cs, 1991) và ức chế sự tăng sinh của các tế bào lá nuôi phôi của người (nghiên cứu in vitro) (JA, 1991). Trái với các cytokine của nhóm tế bào Th1, các cytokine sản sinh từ hoạt động của các tế bào Th2 như IL – 10 lại có tác dụng ngăn chặn quá trình đào thải phôi thai khỏi tử cung và hỗ trợ quá trình làm tổ của phôi trên niêm mạc

tử cung (nghiên cứu trên chuột). Các thử nghiệm trên chuột cho thấy khi tiêm các kháng thể kháng lại IL-10, những con chuột thí nghiệm đều bị sảy thai (Chaouat và cs, 1995). Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng, ở những phụ nữ có tiền sử sảy thai liên tiếp, nồng độ IFN- γ cao hơn đáng kể và nồng độ TNF- α cũng có xu hướng cao hơn so với những phụ nữ có con bình thường (Daher và cs, 2004). Gần đây, nhiều nghiên cứu cũng được thực hiện trên các gen liên quan đến quá trình sản sinh cũng như điều hòa hoạt động miễn dịch của các cytokine nói trên (Daher và cs, 2003; Kamali-Sarvestani và cs, 2005).

Một số các vấn đề khác liên quan đến hệ miễn dịch cũng được nghiên cứu trên quần thể bệnh nhân sảy thai liên tiếp như các vấn đề liên quan đến hoạt động của các protein HLA (đóng vai trò quan trọng trong nhận diện và đào thải vật dị ghép) (Aldrich và cs, 2001), nhóm máu Rh- (tuy nhiên ảnh hưởng của yếu tố Rhesus chỉ ảnh hưởng đến tình trạng sảy thai liên tiếp trên một số quần thể nhất định) (Pourjafari H, 2004).

Sảy thai liên tiếp do phôi lệch bội

Tình trạng lưỡng bội của nhiễm sắc thể đóng vai trò khá quan trọng trong quá trình phát triển của phôi/ thai, đặc biệt là trong tam cá nguyệt I của thai kỳ. Trong số các ca sảy thai được ghi nhận, các ca sảy thai do hiện tượng phôi/thai lệch bội lên đến 70%. Phôi/thai mang thể tam nhiễm là nguyên nhân gây sảy thai cao nhất trong số các ca sảy thai do lệch bội, tiếp theo đó là các thể đơn bội nhiễm sắc thể giới tính và các bất thường lệch bội khác. Các kết quả nghiên cứu chỉ ghi nhận có sự liên quan giữa việc hình thành phôi thể tam nhiễm và tuổi mẹ, trong khi hai dạng bất thường khác không ghi nhận được mối liên quan này (Hassold, 1985).

Sảy thai liên tiếp do các vấn đề di truyền của bố hoặc mẹ

Đặc điểm di truyền của bố mẹ là một những yếu tố nguy cơ gây ảnh hưởng không nhỏ đến các bất thường trong thông tin di truyền trên phôi, đặc biệt là tình trạng phôi bất thường do lệch bội. Các bất thường trong thông tin di truyền ở bố hoặc mẹ dẫn đến việc hình thành các giao tử bất thường trong

cấu trúc nhiễm sắc thể làm tăng khả năng tạo ra phôi lệch bội. Các báo cáo cũng cho thấy nếu phát hiện được các bất thường nhiễm sắc thể ở mức cao trong tinh trùng của người chồng thì nguy cơ người vợ sẽ có tình trạng sảy thai liên tiếp cao hơn so với những cặp vợ chồng khác (Rubio, 1999; Giorlandino C, 1998). Tuy nhiên, kết quả thống kê từ một nghiên cứu khác cho thấy chỉ có 7% các ca sảy thai có phôi tam nhiễm là do bất thường trong quá trình giảm phân của bố mẹ (Robinson WP, 1999).

Một số các bất thường khác trong hoạt động di truyền của bố mẹ cũng làm tăng nguy cơ sảy thai. Ví dụ như tính đa hình ở một số gen có vai trò trong cơ chế biến dưỡng acid folic hoặc các rối loạn, sự mất cân bằng trong điều hòa sự tiếp nhận acid folic của người mẹ cũng là yếu tố nguy cơ trong việc hình thành phôi lệch bội hoặc thể tam nhiễm ở nhiễm sắc thể 21 (Hobb CA, 2000). Mặc dù tần suất xảy ra khá thấp nhưng một số trường hợp có ghi nhận sự hiện diện của các thể khảm ở tế bào sinh dục của bố hoặc mẹ dẫn đến tạo ra các giao tử lệch bội trong khi NST đồ của cả hai đều cho kết quả bình thường. Các trường hợp sảy thai liên tiếp do bố mẹ mang thể khảm ở tế bào sinh dục đã được báo cáo gây ra các thể tam nhiễm ở nhiễm sắc thể 18 và 21 (Nielsen KG, 1988; Tseng LH, 1994; Satge D, 1996). Tính đa hình nucleotide ở một số gen như p53 (codon 72), eNOS cũng được cho rằng có mối tương quan với tình trạng sảy thai liên tiếp ở những phụ nữ mang các đặc điểm di truyền này (Su MT, 2011).

Sảy thai liên tiếp do các bất thường liên quan đến hoạt động của các yếu tố đông máu

Các yếu tố đông máu cũng như các tiền chất của nó có một vai trò không kém phần quan trọng trong quá trình phát triển của thai nhi. Bào thai phát triển do nhận các chất dinh dưỡng cũng như một số kháng thể quan trọng từ mẹ thông qua nhau thai. Các chất này được truyền qua nhau thai từ máu của người mẹ, do đó, các chất đông máu trong máu người mẹ có thể gây ảnh hưởng đến quá trình trao đổi chất dinh dưỡng giữa người mẹ và thai nhi. Các nghiên cứu vào những năm 1980 đã chứng minh được rằng trong quá trình mang thai, nồng độ các tiền chất của các yếu tố đông máu tăng cao trong

khi các protein chống đông máu lại giảm nồng độ (Comp và cs, 1986; Stirling và cs, 1984).

Hiện nay, các vấn đề đông máu liên quan đến tình trạng sẩy thai liên tiếp ở phụ nữ đã được báo cáo trong một số nghiên cứu gồm chứng tăng nồng độ homocysteine trong máu do bệnh nhân mang các đột biến trên gen MTHFR; bệnh lý rối loạn dẫn đến thiếu hụt các chất chống đông đáp ứng với protein C hoạt hóa (APCR – activated protein C resistance) do các đột biến ở nhân tố V Leiden; các khiếm khuyết trên protein C và protein S; các đột biến trên promoter biểu hiện protein prothrombin và các đột biến trên các protein kháng lại hoạt động của protein thrombin (Kovalevsky và cs, 2004; Rey và cs, 2003; Robertson và cs, 2006). Nghiên cứu của Rai R và cộng sự (1996) cho thấy bệnh lý rối loạn thiếu hụt các chất chống đông máu đáp ứng với protein C hoạt hóa có liên quan đến các trường hợp sẩy thai liên tiếp ở tam cá nguyệt II trong thai kỳ (Rai và cs, 1996).

Từ năm 1992, nhiều nghiên cứu đã mô tả các trường hợp tăng nồng độ homocysteine trong huyết tương như một yếu tố nguy cơ gây ra một số các bệnh lý như xơ vữa động mạch (Boushey và cs, 1995), rối loạn đông máu ở tĩnh mạch (den Heijer và cs, 1998), các bệnh lý trong ống thần kinh, gây phá hủy nhau thai, nhồi máu nhau thai và tiền sản giật (R, 1999). Triệu chứng tăng homocysteine còn được cho là một trong những yếu tố nguy cơ có liên quan đến tình trạng sẩy thai liên tiếp trong giai đoạn sớm của thai kỳ (Stegers-Theunissen và cs, 1992; Wouters và cs, 1993; Quere và cs, 1998; Coumans và cs, 1999; Nelen và cs, 2000).

Các tác nhân liên quan đến hoạt động đông máu có thể gây ra tình trạng sẩy thai liên tiếp do làm cản trở sự truyền các chất dinh dưỡng từ mẹ vào bào thai hoặc làm tăng sự tổng hợp của protein đông máu như fibrinogen và thrombin dẫn đến hoạt hóa các enzyme protease, từ đó gây cảm ứng quá trình apoptosis trên các nguyên bào lá nuôi phôi (trophoblast) (Isermann và cs, 2003). Một số nghiên cứu trên bằng chứng mô học cho thấy các rối loạn trong hoạt động đông máu của người mẹ gây sẩy thai sớm ở tam cá nguyệt I trong thai kỳ là do làm giảm lưu lượng máu của người mẹ vào các tế

bào gai nhau dẫn đến việc tạo ra môi trường có mức độ stress oxy hóa cao, từ đó gây apoptosis trên các tế bào nguyên bào nuôi phôi (Hustin và cs, 1990; Sebire và cs, 2002).

CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ SẢY THAI LIÊN TIẾP

Như đã trình bày ở trên, có rất nhiều nguyên nhân gây ra tình trạng sẩy thai liên tiếp ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Tùy thuộc vào loại nguyên nhân và mức độ ảnh hưởng của nguyên nhân đó mà chúng ta có các phương pháp điều trị tương ứng và thích hợp.

Các trường hợp bệnh nhân sẩy thai liên tiếp do các bất thường về cấu trúc tử cung có thể xác định các bất thường này qua kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh bằng nội soi hoặc chụp cản quang buồng trứng – tử cung (HSG – hysterosalpingography). Tình trạng tử cung dính có thể được điều trị qua phẫu thuật kết hợp nội soi để tách dính và các trường hợp bệnh nhân điều trị thành công gần như khôi phục lại khả năng có thai bình thường. Tỷ lệ phục hồi của các bệnh nhân sau điều trị khoảng 75% và tỷ lệ trẻ sinh sống ở các bệnh nhân này xấp xỉ 85% (Grimbizis và cs, 2001).

Các bất thường trong hoạt động nội tiết có thể được can thiệp bằng cách đánh giá tình hình nội tiết liên quan thông qua các xét nghiệm nồng độ hormone trên mẫu máu ngoại vi như TSH, các xét nghiệm kháng insulin, nồng độ prolactin,... Các bệnh nhân sẽ được điều trị bằng các liệu pháp hỗ trợ điều hòa hoạt động nội tiết để cải thiện tình trạng sẩy thai liên tiếp. Ví dụ trường hợp bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nhược giáp ở các giai đoạn sớm của thai kỳ, các liệu pháp sử dụng hormone tuyến giáp ngoại sinh sẽ được áp dụng để cải thiện hoạt động của tuyến giáp, giảm thiểu nguy cơ sẩy thai (Negro và cs, 2007).

Mặc dù cho đến nay, các cơ chế miễn dịch liên quan đến sẩy thai liên tiếp đã được mô tả khá cụ thể nhưng các liệu pháp để can thiệp nhằm giảm thiểu ảnh hưởng của hoạt động miễn dịch đến tình trạng sẩy thai liên tiếp vẫn chưa có được sự đồng thuận. Một số các liệu pháp như can thiệp hoạt động miễn dịch của các tế bào bạch cầu từ người chồng, hoặc

các thủ thuật tiêm các globulin miễn dịch vào tĩnh mạch người mẹ,... vẫn đang được nghiên cứu nhưng cho đến nay vẫn chưa có báo cáo nào cho thấy có sự cải thiện đáng kể tỷ lệ trẻ sinh sống trên nhóm bệnh nhân sẩy thai liên tiếp tham gia nghiên cứu (Porter và cs, 2006).

Đối với các trường hợp sẩy thai liên tiếp do tác nhân di truyền, cho đến nay vẫn chưa có liệu pháp điều trị nào để cải thiện tình trạng sẩy thai liên tiếp. Ở các cặp vợ chồng xảy ra tình trạng sẩy thai liên tiếp do tác nhân di truyền, chúng ta có thể áp dụng phương pháp nuôi phôi ngày 5 và sinh thiết phôi cho các xét nghiệm khảo sát di truyền trên phôi giai đoạn tiền làm tổ PGD (preimplantation genetic diagnosis). Nếu kết quả luôn cho thấy tỷ lệ phôi lệch bội cao, việc xin giao tử của người hiến là giải pháp duy nhất (Ford và Schust, 2009).

Tình trạng sẩy thai liên tiếp do rối loạn hoạt động các yếu tố đông máu thường được áp dụng các phương pháp trị liệu đặc hiệu cho từng tác nhân, từng yếu tố cụ thể, bao gồm: bổ sung acid folic đối với các bệnh nhân mắc hội chứng tăng nồng độ homocysteine trong máu; dùng các thuốc chống đông nhằm mục đích phòng ngừa dành cho các bệnh nhân chưa có tiền sử rối loạn đông máu; liệu pháp chống đông máu được sử dụng cho các trường hợp bệnh nhân mắc phải các khiếm khuyết trong hoạt động đông máu (de la Calle và cs, 2003).

CÁC HƯỚNG TIẾP CẬN MỚI TRONG NGHIÊN CỨU VỀ SẢY THAI LIÊN TIẾP

Ngoài các hướng nghiên cứu từ trước đến nay về cấu tạo, giải phẫu học, về chức năng lâm sàng, về các hoạt động nội tiết cũng như hoạt động miễn dịch, hay thậm chí là các nghiên cứu áp dụng các kỹ thuật tiên tiến như khảo sát sự lệch bội của phôi hay tầm soát các bất thường di truyền ở bố mẹ, hiện nay, một số hướng nghiên cứu về tính đa hình di truyền (SNP – single nucleotide polymorphism) trên một số vùng gen nhất định đang được các nhà khoa học quan tâm.

Tính đa hình di truyền, hay nói cụ thể hơn là tính đa hình gen hay tính đa hình nucleotide (SNP) là thuật ngữ chỉ các biến đổi tại một vị trí nucleotide nhất định trong chuỗi trình tự ADN của các cá thể

trong quần thể nhưng không được xem là “đột biến điểm”. Tính đa hình gen khác với khái niệm “đột biến” ở chỗ các “đột biến” sẽ là đối tượng cho quá trình chọn lọc tự nhiên và có khuynh hướng đào thải các kiểu hình hay kiểu gen bất lợi trong một số điều kiện nhất định. Lâu dần theo thời gian, kiểu gen và kiểu hình của quần thể có sự chọn lọc và thay đổi tần số lưu hành của các allele. Trái lại, tính đa hình gen không dẫn đến sự đào thải qua chọn lọc tự nhiên mà lưu hành song song với các allele đã tồn tại trước đó, tạo nên sự “đa hình” trong quần thể.

Đa số các nghiên cứu đa hình di truyền trên nhóm bệnh nhân sẩy thai liên tiếp thường tập trung vào các phân tử liên quan đến hoạt động miễn dịch. Năm 2001, một nghiên cứu về tính đa hình nucleotide (SNP) trên gen IL-1 RA cho thấy những bệnh nhân có tiền sử sẩy thai liên tiếp có thể mang đồng hợp allele 2 với tỷ lệ cao gấp 13 lần so với những bệnh nhân không có tiền sử sẩy thai liên tiếp (Unfried và cs, 2001). Sau đó, nhiều nghiên cứu khác, gồm cả các nghiên cứu bệnh chứng cũng như nghiên cứu phân tích gộp cũng cho thấy sự đa hình di truyền SNP trên gen mã hóa cho các phân tử cytokine có liên quan đến tình trạng sẩy thai liên tiếp ở phụ nữ, đó chính là các cytokine liên quan đến hoạt động miễn dịch của dòng tế bào Th1 và Th2 như IL-10 (-1082 G/A, -819 T/C, -592 C/A, -536 A/G) (Medica và cs, 2009; Kaur và Kaur, 2011; Zhang và cs, 2017a; Liu và cs, 2015); TNF- α (-308 G/A) (Kaur và Kaur, 2011; Liu và cs, 2015; Li và cs, 2016); IL-6 (-634 C/G, -2954 G/C), IL-1 β (-511 C/T, -31 C/T), IL-18 (-137 G/C, -105 G/A), IL-21 rs2055979, IL-21 rs13143866, IL-17A rs2275913, IL-17F rs763780 (Zhang và cs, 2017a).

Một số nghiên cứu khác quan tâm đến các biến đổi nồng độ homocysteine trong hoạt động đông máu. Nghiên cứu bệnh chứng của Rohini và cộng sự (2011) thực hiện trên 106 bệnh nhân có tiền sử sẩy thai liên tiếp và 140 cặp vợ chồng không có tiền sử này. Các mẫu ADN của bệnh nhân thuộc hai nhóm bệnh – chứng được ứng dụng kỹ thuật PCR – RFLP để đánh giá tính đa hình di truyền SNP C/T trên gen MTHFR tại vị trí 677 và những bệnh nhân mang đồng hợp allele đột biến T sẽ làm tăng nguy cơ sẩy thai liên tiếp gấp 6 lần, trong khi những

bệnh nhân dị hợp allele này chỉ làm tăng 2 lần nguy cơ sẩy thai liên tiếp (Nair và cs, 2012). Sau đó, một nghiên cứu phân tích gộp vào năm 2012 cũng xác nhận mối liên quan giữa SNP MTHFR C677T và tình trạng sẩy thai liên tiếp (Wu và cs, 2012).

Ngoài ra, tính đa hình của một số các gen liên quan đến hoạt động sinh mạch trong quá trình hình thành thai như Histidine-rich glycoprotein HRG A1042G (Elenis và cs, 2014), p53 Arg72Pro (Chen và cs, 2015); hay các gen liên quan đến hoạt động biến dưỡng của tuyến giáp như phosphodiesterase 8B mang tính đa hình di truyền SNP tại vị trí rs4704397 gây ảnh hưởng đến sự thay đổi nồng độ các hormone tuyến giáp như TSH (thyroid stimulating hormone), T4 trong huyết thanh, từ đó gián tiếp làm tăng nguy cơ sẩy thai liên tiếp ở phụ nữ mang các SNP này (Granfors và cs, 2012).

Tuy kết quả các nghiên cứu giữa các nhóm trên thế giới vẫn còn đang mang tính tranh cãi cao do chưa có sự thống nhất, đồng thuận về kỹ thuật cũng như phương pháp tiếp cận nhưng hướng nghiên cứu này cũng đã mở ra một cái nhìn mới về nguyên nhân gây ra sẩy thai liên tiếp ở mức độ phân tử, từ đó chúng ta có thể nghiên cứu sâu hơn để tìm ra các phương pháp điều trị tận gốc thay vì các phương pháp điều trị bổ sung hormone hay điều hòa các cơ chế miễn dịch bằng các thuốc tổng hợp ngoại sinh.

Khác với các nghiên cứu kể trên, một hướng nghiên cứu khác tập trung vào đối tượng những bệnh nhân không mang các bệnh lý hay các rối loạn về hormone, hoạt động tuyến giáp, hoạt động đông máu cũng như các vấn đề di truyền bẩm sinh ở bố mẹ. Hướng nghiên cứu này hướng về tính đa hình di truyền ở một số gen của bố mẹ nhưng có khả năng làm tăng nguy cơ lệch bội ở phôi. Cho đến nay, chỉ có hai nghiên cứu theo hướng nghiên cứu này và đều tập trung vào tính đa hình SNP tại vị trí rs2305957 G/A trên gen PLK4, biến đổi di truyền này được cho là có liên quan đến tăng nguy cơ lệch bội do quá trình nguyên phân (McCoy RC, 2015). Năm 2015, nghiên cứu của Sharif và cộng sự phân tích tính đa hình SNP tại vị trí rs2305957 và mối liên quan của SNP này với tình trạng sẩy thai liên tiếp trên 190 bệnh nhân có tiền sử sẩy thai liên tiếp và 190 bệnh nhân thuộc nhóm chứng trong quần

thể phụ nữ ở Palestine (Sharif FA, 2015), tuy nhiên, kết quả nghiên cứu không cho thấy có mối liên quan nào có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó, nghiên cứu gần đây nhất của Zhang và cộng sự (2017) lại chứng minh được rằng thực sự có mối liên quan giữa tính đa hình di truyền SNP rs2305957 và nguy cơ sẩy thai liên tiếp ở quần thể người Trung Quốc (Zhang và cs, 2017b). Các kết quả của hai nghiên cứu này vẫn chưa có được sự thống nhất, có thể do khác nhau về đặc tính di truyền của quần thể nghiên cứu, cỡ mẫu nghiên cứu cũng như khác nhau về phương pháp tiếp cận và phương pháp đánh giá tính đa hình di truyền được ứng dụng trong hai nghiên cứu kể trên. Đây thật sự là một hướng nghiên cứu đáng quan tâm để từ đó chúng ta có thể hiểu thêm về các cơ chế tạo ra phôi lệch bội, hiểu thêm các đối tượng có nguy cơ tạo phôi lệch bội cao, rất có ý nghĩa trong điều trị hiếm muộn. Cần có thêm nhiều nghiên cứu hơn để làm rõ thêm vai trò thực sự của tính đa hình SNP rs2305957 trong việc tạo phôi lệch bội cũng như vai trò của nó đối với nguy cơ sẩy thai liên tiếp ở phụ nữ.

KẾT LUẬN

Sẩy thai liên tiếp hiện là một trong những vấn đề quan tâm hàng đầu trong điều trị hiếm muộn. Cho đến nay, nhiều nguyên nhân sẩy thai liên tiếp ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản đã được biết đến và những giải pháp tương ứng với từng nguyên nhân cũng đang được áp dụng rộng rãi.

Gần đây, nhiều nghiên cứu được thực hiện trên phương diện sinh học phân tử, tìm ra các thay đổi trong tính đa hình di truyền trên một số gen có liên quan đến các thay đổi về mặt lâm sàng làm tăng nguy cơ sẩy thai liên tiếp.

Cần nhiều hơn nữa những nghiên cứu về tính đa hình di truyền cũng như các hoạt động epigenetic của các gen nói trên để chúng ta có thể hiểu hơn, có cái nhìn toàn cảnh hơn về các nguyên nhân cũng như các yếu tố liên quan đến tình trạng sẩy thai liên tiếp ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản.

Mời xem tiếp
ở trang 90

20. Sharma, R., et al. Normalization of Testosterone Levels After Testosterone Replacement Therapy Is Associated With Decreased Incidence of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*, 2017. 6: 09.
21. Roy, C.N., et al. Association of testosterone levels with anemia in older men a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med*, 2017. 177: 480.
22. Isidori A. M, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: From pathophysiology to treatment - A systematic review. *Eur Urol*, 2014. 65: 99.
23. Snyder, P.J., et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med*, 2016. 374: 611.
24. Brock G, et al. Effect of Testosterone Solution 2% on Testosterone Concentration, Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men: Results of a Placebo Controlled Study. *J Urol*, 2016. 195: 699.
25. Hackett, G., et al. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med*, 2013. 10: 1612.
26. Corona, G., et al. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *Eur Urol*, 2017. 20: 20.
27. Cunningham, G.R., et al. Testosterone treatment and sexual function in older men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol and Metab*, 2016. 101: 3096.
28. Corona, G, et al. Testosterone supplementation and sexual function: A meta-analysis study. *J Sex Med*, 2014. 11: 1577.
29. Cherrier M. M, et al. Testosterone Treatment of Men With Mild Cognitive Impairment and Low Testosterone Levels. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2015. 30: 421.
30. Amanatkar, H.R., et al. Impact of exogenous testosterone on mood: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ann Clin Psychiatry*, 2014. 26: 19.
31. Calof, O.M., et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005. 60: 1451.
32. Parsons, J.K., et al. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14: 2257.
33. Wang, C., et al. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. *J Androl*, 2010. 31: 457.
34. Schneider, G., et al. Aging males' symptoms in relation to the genetically determined androgen receptor CAG polymorphism, sex hormone levels and sample membership. *Psychoneuroendocrinology*, 2010. 35: 578.
35. Comhaire, F.H. Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol*, 2000. 38: 655.
36. Ohlander, S.J., et al. Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. *Sex Med Rev*, 2017. 16: 16.
37. Lakshman, K.M., et al. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging*, 2009. 4: 397.
38. Belkoff, L., et al. Efficacy and safety of testosterone replacement gel for treating hypogonadism in men: phase III open-label studies. *Andrologia*, 2017.
39. Dobs A, et al. Testosterone 2% gel can normalize testosterone concentrations in men with low testosterone regardless of body mass index. *J Sex Med*, 2014. 11: 857.
40. Ramasamy, R., et al. Testosterone supplementation versus clomiphene citrate for hypogonadism: an age matched comparison of satisfaction and efficacy. *J Urol*, 2014. 192: 875.
41. Wiehle, R.D., et al. Enclomiphene citrate stimulates testosterone production while preventing oligospermia: a randomized phase II clinical trial comparing topical testosterone. *Fertil Steril*, 2014. 102: 720.
42. Zitzmann M, et al. Gonadotropin Treatment in Male Infertility. *J Reproduktionsmed Endokrinol*, 2013. 10(Sonderheft 1) : 23.
43. Nieschlag, E., et al. An open-label clinical trial to investigate the efficacy and safety of corifollitropin alfa combined with hCG in adult men with hypogonadotropic hypogonadism. *Reprod Biol Endocrinol*, 2017. 15: 17.
44. Ho C. C. K, et al. Treatment of the hypogonadal infertile male - A review. *Sex Med Rev*, 2013. 1: 42.
45. Medras, M., et al. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat*, 2006. 96: 263.
46. Severi, G., et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. 15: 86.
47. Marks, L.S., et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006. 296: 2351.
48. Thirumalai A, et al. - Stable Intraprostatic Dihydrotestosterone in Healthy Medically Castrate Men Treated with Exogenous Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016 101: 2937.
49. Baillargeon, J., et al. Long-term Exposure to Testosterone Therapy and the Risk of High Grade Prostate Cancer. *J Urol*, 2015. 194: 1612.
50. Aversa, A., et al. Cardiometabolic complications after androgen deprivation therapy in a man with prostate cancer: effects of 3 years intermittent testosterone supplementation. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012. 3: 17.
51. Kaufman, J.M., et al. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol*, 2004. 172: 920.
52. Muralledharan, V., et al. Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014. 81: 477.
53. Soisson, V., et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas*, 2013. 75: 282.
54. Jones, T.H. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab*, 2010. 21: 496.
55. Malkin, C.J., et al. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart*, 2010. 96: 1821.
56. Haddad, R.M., et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*, 2007. 82: 29.
57. Sharma, R., et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J*, 2015. 36: 2706.
58. Anderson, J.L., et al. Impact of Testosterone Replacement Therapy on Myocardial Infarction, Stroke, and Death in Men With Low Testosterone Concentrations in an Integrated Health Care System. *Am J Cardiol*, 2016. 117: 794.
59. Maggi, M., et al. Testosterone treatment is not associated with increased risk of adverse cardiovascular events: results from the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). *Int J Clin Pract*, 2016. 70: 843.
60. Jones S. D., et al. Erythrocytosis and Polycythemia Secondary to Testosterone Replacement Therapy in the Aging Male. *Sex Med Rev*, 2015. 3: 101.
61. Gagnon, D.R., et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease--the Framingham study: a 34-year follow-up. *Am Heart J*, 1994. 127: 674.
62. Corona, G., et al. Testosterone treatment and cardiovascular and venous thromboembolism risk: what is 'new'? *J Investig Med*, 2017. 10: 10.
63. Malkin, C.J., et al. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J*, 2006. 27: 57.
64. Pugh, P.J., et al. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart*, 2004. 90: 446.
65. Hanafy, H.M. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med*, 2007. 4: 1241.

➔ Tiếp theo
trang 79 ➔

**SẦY THAI LIÊN TIẾP
VÀ NHỮNG HƯỚNG TIẾP CẬN MỐI TRONG NGHIÊN CỨU**

Từ đó, chúng ta có thể tìm ra các phương pháp điều trị tận gốc nhằm làm giảm nguy cơ sảy thai liên tiếp, tăng hiệu quả điều trị hiếm muộn, mở ra một trang mới trong điều trị hiếm muộn đặc biệt là trên các đối tượng sảy thai liên tiếp trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bennett MJ, E. D. 1987. Spontaneous and recurrent abortion, Oxford.

2. De la Calle M., USANDIZAGA, R., SANCHÁ, M., MAGDALENO, F., HERRANZ, A. & CABRILLO, E. 2003. Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 107, 125-34.
3. FORD, H. B. & SCHUST, D. J. 2009. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol*, 2, 76-83.
4. HASSOLD, T., CHIU D. 1985. Maternal age - specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet*, 70, 11 - 17.
5. JAUNIAUX, E., FARQUHARSON, R. G., CHRISTIANSEN, O. B. & EXALTO, N. 2006. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 21, 2216-22.
6. NEGRO, R., FORMOSO, G., COPPOLA, L., PRESICCE, G., MANGIERI, T., PEZZAROSSA, A. & DAZZI, D. 2007. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest*, 30, 3-8.
7. ROBINSON WR, E. A. 1999. Frequency of meiotic trisomy depends on involved chromosome and mode of ascertainment. *Am J Med Genet*, 85, 34 - 42.