

# Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN VÀ VÔ SINH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH • TẬP 59

## BỆNH TRUYỀN NHIỄM & THAI KỲ



Nhà xuất bản Tổng hợp  
Thành phố Hồ Chí Minh

# Mục lục Y HỌC SINH SẢN TẬP 59 – QUÝ III/2021

## BỆNH TRUYỀN NHIỄM VÀ THAI KỲ

- 4 Vaccine COVID-19 và thai kỳ  
BS. Nguyễn Khánh Duy và cộng sự
- 9 Nhiễm COVID-19 trong thai kỳ – cập nhật những kết quả nghiên cứu mới nhất  
BS. Trần Ngọc Vân Anh, BS. CKI Châu Ngọc Minh
- 12 Cúm và thai kỳ  
BS. Huỳnh Thanh Nguyệt,  
BS. CKI. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh
- 17 Tầm soát nhiễm Rubella trong thai kỳ  
BS. CKI. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh,  
ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 23 Nhiễm virus Zika khi mang thai  
TS. BS. Lâm Đỗ Phương Uyên
- 28 Sàng lọc viêm gan C ở phụ nữ mang thai  
BS. CKI Lê Đức Thắng
- 31 Liệu pháp kháng virus trong điều trị viêm gan B và kết cục thai kỳ  
BS. CKI. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh
- 36 Tổng quan về giang mai trong thai kỳ  
BS. CKI. Trần Thế Hùng
- 39 Nhiễm *Chlamydia Trachomatis* trong thai kỳ  
BS. Trần Ngọc Vân Anh, BS. Hoàng Lê Trung Hiếu
- 44 Cập nhật về *Cytomegalovirus* và thai kỳ  
BS. Ngô Việt Thảo, ThS. BS. Hê Thanh Nhã Yến
- 48 Sảy thai sớm liên quan đến nhiễm khuẩn *Haemophilus influenza* không điển hình  
TS. BS. Lâm Đỗ Phương Uyên
- 51 Sùi mào gà và thai kỳ  
BS. Dương Văn Sang
- 55 Nhiễm trùng đường tiết niệu trong thai kỳ  
ThS. BS. Nguyễn Quốc Tuấn, BSNT. Nguyễn Xuân Mỹ
- 60 *Chlamydia trachomatis* ở nam giới: tình trạng bị ảnh hưởng như thế nào?  
ThS. Nguyễn Ngọc Yến Nhi, ThS. Lâm Thị Mỹ Hậu
- 63 Vai trò của xét nghiệm tiền sản không xâm lấn (NIPT) trong tầm soát lệch bội ở song thai  
BS. Đào Thị Hải Yến, BS. Nguyễn Thành Nam
- 66 Quản lý trong và sau thai kỳ cho thai phụ có Lupus ban đỏ hệ thống  
BS. Nguyễn Thành Nam, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 71 Khả năng sinh sản và quản lý thai kỳ ở bệnh nhân thalassemia  
BS. Hoàng Lê Trung Hiếu, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 79 Mối tương quan giữa bất thường tình trùng và kết cục thai kỳ  
BS. Trần Thị Thu Vân, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 83 Ứng dụng kỹ nghệ mô buồng trứng nhân tạo – Bước tiến mới trong bảo tồn khả năng sinh sản  
CN. Đặng Thị Huyền Trang và cộng sự
- 88 Tổng quan về Zona Pellucida  
CNSH. Trần Nhật Ánh Dương, CNSH. Hồ Lan Trâm

### 93 Hỏi - Đáp lâm sàng

#### 95 Journal Club

- So sánh hiệu quả Oxytocin liều cao với liều tiêu chuẩn trong thúc đẩy chuyển dạ ở phụ nữ con so: một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng
- Nhiễm SAR-CoV-2 giai đoạn chu sinh và COVID-19 trẻ sơ sinh

### ❧ Mời viết bài Y học sinh sản ❧



Y học sinh sản tập 61 – Quý I/2022  
Chủ đề “Cập nhật về Vô sinh và Hỗ trợ sinh sản”  
Vui lòng nộp bài trước 30/11/2021



Y học sinh sản tập 62 – Quý II/2022  
Chủ đề “Sàng lọc và chẩn đoán trước sinh, trước khi có thai”  
Vui lòng nộp bài trước 30/02/2022

# VAI TRÒ CỦA XÉT NGHIỆM TIỀN SẢN KHÔNG XÂM LẤN (NIPT) TRONG TẦM SOÁT LỆCH BỘI Ở SONG THAI

BS. Đào Thị Hải Yến, BS. Nguyễn Thành Nam

Bệnh viện Mỹ Đức

Xét nghiệm tiền sản không xâm lấn (noninvasive prenatal testing – NIPT) là xét nghiệm tầm soát lệch bội ở thai nhi bằng cách phân tích các mảnh vỡ DNA tự do của thai (cell-free fetal DNA – cffDNA) trong máu mẹ (Dennis Lo và cs, 1997). Nhiều nghiên cứu trước đây cho thấy NIPT có độ nhạy và đặc hiệu cao trong việc phát hiện lệch bội ở đơn thai. Với tình trạng số lượng các thai kỳ song thai đang gia tăng ở nhiều quốc gia do xu hướng tuổi mẹ ngày càng tăng cùng với sự phổ biến của các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản làm cho nhu cầu ứng dụng NIPT trên nhóm đối tượng này ngày càng gia tăng. Trong bài viết này, chúng tôi sẽ trình bày về nguyên lý cơ bản của kỹ thuật NIPT ứng dụng để giải thích kết quả NIPT, đồng thời cập nhật các bằng chứng và khuyến cáo mới nhất về việc sử dụng NIPT cho các thai kỳ song thai.

## TỔNG QUAN VỀ NIPT

DNA tự do trong tuần hoàn máu mẹ có nguồn gốc từ cả mẹ và thai, và được loại bỏ hoàn toàn khỏi tuần hoàn của mẹ ngay sau khi sinh. CffDNA lưu hành trong máu mẹ do quá trình chết theo chương trình của các tế bào gai nhau tạo ra các mảnh vỡ DNA. Các mảnh vỡ này đi qua các khoảng gian gai nhau và đi vào tuần hoàn mẹ. Trong đó, cffDNA được tìm thấy trong tuần hoàn mẹ từ tuần thứ 5 của thai kỳ, trước khi tuần hoàn thai được hình thành, và luôn luôn xuất hiện khi thai ở tuần thứ 9 của thai kỳ

(Guibert và cs, 2003). Ở tuổi thai 10 tuần đến 10 tuần 6 ngày, tỷ lệ phần trăm cffDNA trung bình trong tuần hoàn mẹ là 10,2%. Từ tuần tuổi thai thứ 10 đến tuần thứ 21, tỷ lệ phần trăm cffDNA tăng trung bình 0,1% mỗi tuần ( $p < 0,0001$ ) và 2% thai kỳ có mức tăng cffDNA dưới 4%. Sau 21 tuần tuổi thai, cffDNA tăng 1% mỗi tuần ( $p < 0,0001$ ). Tỷ lệ phần trăm cffDNA tăng tỷ lệ thuận với tuổi thai và tỷ lệ nghịch với cân nặng của mẹ ( $p = 0,00016$ ) (Wang và cs, 2013).

Theo Gil và cộng sự (2015), so với các xét nghiệm tầm soát lệch bội truyền thống, NIPT có tỷ lệ phát hiện lệch bội cao hơn và tỷ lệ dương tính giả thấp hơn. Điều này có nghĩa là NIPT sẽ làm giảm đi những cảm giác khó chịu cho thai phụ và nguy cơ sẩy thai khi thực hiện xét nghiệm xâm lấn để chẩn đoán thai lệch bội. Tỷ lệ phát hiện (Detection Rate – DR) và tỷ lệ dương tính giả (False Positive Rate – FPR) của NIPT ở đơn thai lần lượt là 99,2% (KTC 95%, 98,5 – 99,6) và 0,09% (KTC 95%, 0,05 – 0,14) đối với trisomy 21 là 96,3% (KTC 95%, 94,3 – 97,9) và 0,13% (KTC 95%, 0,07 – 0,20); cho trisomy 18 là 91,0% (KTC 95%, 85,0 – 95,6) và 0,13% (KTC 95%, 0,05 – 0,26) đối với trisomy 13 là 90,3% (KTC 95%, 85,7 – 94,2) và 0,23% (KTC 95%: 0,14 – 0,34) đối với monosomy X là 93,0% (KTC 95%, 85,8 – 97,8) và 0,14% (KTC 95%: 0,06 – 0,24) đối với lệch bội nhiễm sắc thể giới tính. Đối với song thai, DR cho trisomy 21 là 93,7% (KTC 95%, 83,6 – 99,2) và FPR là 0,23%



(KTC 95%, 0,00 – 0,92). Dương tính giả của NIPT có thể gặp phải do một số nguyên nhân, bao gồm thể khảm ở mẹ, tình trạng ung thư của mẹ, song thai tiêu biến và thường gặp nhất là thể khảm bán nhau do sự khác biệt giữa thai và nhau thai (RCOG, 2014).

Trong một số trường hợp NIPT có thể không trả về kết quả (Galeva và cs, 2019). Có nhiều nguyên nhân dẫn đến tình huống này như: (i) vấn đề liên quan đến mẫu máu (lấy mẫu không đủ lượng máu, tán huyết, ghi sai nhãn ống và chậm trễ đưa đến phòng xét nghiệm), (ii) số lượng cffDNA trong máu mẹ thấp (thường <4%) và (iii) lỗi kỹ thuật xảy ra trong quá trình thực hiện xét nghiệm (ly trích, khuếch đại và giải trình tự DNA không thành công). Trong đó, lý do thất bại thường gặp nhất là do số lượng cffDNA thu được trong máu mẹ thấp. Tình huống này xảy ra ở cả đơn thai và song thai khi khối lượng bán nhau nhỏ, do NIPT thực hiện ở tuổi thai nhỏ (dưới 10 tuần) hoặc do hiện tượng pha loãng cffDNA trong máu mẹ trong trường hợp mẹ béo phì (Ashoor và cs, 2012).

### NIPT Ở SONG THAI

Hiện nay, tỷ lệ đa thai chiếm khoảng 3% tổng số ca sinh trên toàn thế giới (Joyce A Martin và cs, 2012). Tỷ lệ song thai tăng hơn 75% ở Hoa Kỳ từ năm 1980 đến 2009 (Collins, 2007). Các xu hướng tương tự đã được quan sát thấy ở cả Tây Âu và các quốc gia khác (Joyce A Martin và cs, 2012). Trước đây, nguy cơ lệch bội và nguy cơ sẩy thai từ xét nghiệm tiền sản ở đối tượng song thai cao hơn so với đơn thai (Qin và cs, 2015; Kähler và cs, 2013). Dữ liệu ban đầu cho thấy NIPT có thể thực hiện được trên song thai (Bevilacqua và cs, 2015; Del Mar Gil và cs, 2014).

Trong song thai đồng hợp tử, NIPT thậm chí có thể cho hiệu quả cao hơn so với các trường hợp đơn thai do lượng cffDNA cao gần gấp đôi bình thường và chất liệu di truyền của hai thai là giống nhau hoàn toàn. Tuy nhiên, trong các trường hợp song thai dị hợp tử, do hai thai có

thể khác nhau về chất liệu di truyền, NIPT có thể gặp khó khăn trong việc phân biệt hai thai. Khi trisomy xảy ra ở một thai trong song thai dị hợp tử, sự đóng góp cffDNA của hai thai vào máu mẹ có thể khác nhau. Khi các mảnh vỡ DNA của thai nhi bất thường dưới 4% (là ngưỡng cần thiết để phân tích cffDNA một cách chính xác) nhưng thai bình thường lại đóng góp lượng cffDNA cao hơn, điều này có thể làm tăng thêm tỷ lệ âm tính giả cho các trường hợp này (RCOG, 2014).

Yang và cộng sự (2018) đã thực hiện tầm soát 432 trường hợp song thai bằng NIPT, kết quả cho thấy có 5 trường hợp NIPT dương tính thực sự. Trong đó, có 4 trường hợp song thai hai nhau hai ối (Dichorionic diamniotic – DCDA) cho kết quả dương tính, bao gồm 1 trường hợp trisomy 18 và 3 trường hợp trisomy 21, và 1 trường hợp song thai một nhau hai ối (Monochorionic diamniotic – MCDA) cho kết quả dương tính, bao gồm 1 trường hợp trisomy 21. Ngoài ra, có 2 trường hợp cho kết quả dương tính giả, bao gồm 1 trường hợp trisomy 7 và 1 trường hợp bất thường nhiễm sắc thể giới tính. Không có trường hợp âm tính giả. Độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 100% và 99,53%. Từ đó, nhóm tác giả đưa ra kết luận rằng trong trường hợp kết quả trả về là âm tính, NIPT cho phép tránh được các xét nghiệm xâm lấn không cần thiết, vì giá trị tiên đoán âm của xét nghiệm cao. Tuy nhiên, đối với những trường hợp kết quả NIPT trả về là dương tính, NIPT có thể chưa phân biệt được thai nhi nào mang bất thường. Vì nhược điểm này, cho tới thời điểm hiện tại, hầu hết các hiệp hội sản phụ khoa đều khuyến cáo nên thận trọng trong việc sử dụng NIPT trong tầm soát lệch bội ở song thai (Bảng 1).

### NIPT Ở SONG THAI TIÊU BIẾN

Song thai tiêu biến (Vanishing twins) được định nghĩa là tình trạng một thai trong cặp song sinh bị lưu trong tử cung. Sau khi thai lưu, cả hai nhau thai giải phóng ra hai phần riêng lẻ cffDNA vào tuần hoàn mẹ. Do đó, song thai tiêu biến có

Bảng 1. Khuyến cáo của các hiệp hội chuyên môn trong việc sử dụng NIPT để tầm soát lệch bội ở song thai.

Hiệp hội chuyên môn	Năm công bố mới nhất	Khuyến cáo/ý kiến
Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoàng gia Anh (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG)	2016	Có một vài câu hỏi chưa được trả lời và thêm vào đó là sự phức tạp khi thực hiện NIPT ở đa thai. RCOG 2016 chỉ ra rằng NIPT cho thấy có triển vọng ở cặp song thai một nhau dữ liệu còn hạn chế.
Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)	2015	Không khuyến cáo tầm soát bằng NIPT cho thai phụ mang song thai do dữ liệu còn hạn chế.
Hiệp hội Sản Phụ khoa Canada (Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, SOCG)	2017	Có ít dữ liệu chứng minh hiệu quả cho việc sử dụng NIPT để tầm soát lệch bội ở song thai so với đơn thai, do đó cần thận trọng.
Hiệp hội chẩn đoán trước sinh quốc tế (International Society for Prenatal Diagnosis, ISPD)	2015	Độ chính xác của NIPT đối với lệch bội ở song thai tương tự như ở đơn thai.

thể gây ra dương tính giả cho thai còn sống nếu thai lưu mang lệch bội (Futch và cs, 2013). Ảnh hưởng của song thai tiêu biến lên kết quả NIPT phụ thuộc vào khả năng phóng thích cfDNA của thai lưu vào tuần hoàn mẹ. Hiện nay, chưa đủ bằng chứng đủ mạnh để đưa ra khuyến cáo về thời gian đào thải cfDNA của thai lưu trong tuần hoàn mẹ. Khoảng thời gian này có thể bị ảnh hưởng bởi tốc độ thoái triển của nhau thai và tuổi thai khi lưu. Trong nghiên cứu của Curnow và cộng sự (2015), cfDNA trong máu mẹ có thể phát hiện trong vòng 8 tuần sau kể từ lúc thai lưu.

## KẾT LUẬN

NIPT có thể được áp dụng để tầm soát lệch bội cho song thai, đặc biệt là song thai đồng hợp tử. Chỉ định NIPT cho song thai cần lưu ý loại trừ các tình huống có thể gây âm tính giả hoặc dương tính giả. Phần lớn các khuyến cáo của các hiệp hội sản phụ khoa hiện tại đều không phủ nhận vai trò của NIPT trong tầm soát lệch bội ở song thai, tuy nhiên vẫn cần nhiều dữ liệu hơn trước khi NIPT có thể sử dụng như một xét nghiệm thường quy cho nhóm đối tượng này.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaidis KH, Ordoñez E, Cirigliano, V, Dierickx, H, Willems, PJ, & Jani JC (2015). Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 45(1), 61–66. <https://doi.org/10.1002/uog.14690>.
2. Curnow KJ, Wilkins-Haug L, Ryan A, Kirkizlar E, Stosic M, Hall MP, Sigurjonsson S, Demko Z, Rabinowitz M, & Gross SJ (2015). Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism-based

noninvasive prenatal test. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 212(1), 79.e1–79.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.012>.

3. Galeva S, Gil MM, Konstantinidou L, Akolekar R, & Nicolaidis KH (2019). First-trimester screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in singleton and twin pregnancies: factors affecting test failure. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 53(6), 804–809. <https://doi.org/10.1002/uog.20290>.
4. Scientific Impact Paper No. 15: Non-invasive Prenatal Testing for Chromosomal Abnormality using Maternal Plasma DNA. (2014). RCOG, 16(2), 148–148. <https://doi.org/10.1111/tog.12099>.
5. Yang J, Qi Y, Hou Y, Guo F, Peng H, Wang D, Haoxin OY, Wang Y, Huang, H, & Yin, A. (2018). Performance of non-invasive prenatal testing for trisomies 21 and 18 in twin pregnancies. *Molecular Cytogenetics*, 11(1), 4–9. <https://doi.org/10.1186/s13039-018-0392-2>.

➡ Tiếp theo bài ở trang 62 ➡ **CHLAMYDIA TRACHOMATIS Ở NAM GIỚI: TINH TRÙNG ...**

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Eley A, Hosseinzadeh S, Hakimi H, Geary I, Pacey AA. Apoptosis of ejaculated human sperm is induced by coincubation with Chlamydia trachomatis lipopolysaccharide. *Hum Reprod*. 2005; 20: 2601–2607.
2. Jungwirth A, Straberger A, Esterbauer B, Fink K, Schmeller N. Acrosome reaction in Chlamydia positive and negative patients. *Andrologia*. 2003; 35:314–6.
3. Hanen Sellami, Abir Znazen, Afifa Sellami, Hela Mnif, Nour Louati, Soumaya Ben Zarrouk, Leila Keskes, Tarek Rebai, Radhouane Gdoura, Adnene Hammami. Molecular Detection of Chlamydia trachomatis and Other Sexually Transmitted Bacteria in Semen of Male Partners of Infertile Couples in Tunisia: The Effect on Semen Parameters and Spermatozoa Apoptosis Markers. *PLoS ONE* - July 2014.
4. Hosseinzadeh S, Brewis IA, Pacey AA, Moore HDM and Eley A. Coincubation of Human Spermatozoa with Chlamydia trachomatis In Vitro Causes Increased Tyrosine Phosphorylation of Sperm Proteins. *Infection and Immunity* Sept. 2000, p. 4872–4876.
5. Hunter RHF. Ovarian regulation of sperm progression in the Fallopian tubes. *Zygote* 1994; 2:363–366.
6. Jungwirth A, Straberger A, Esterbauer B, Fink K, Schmeller N. Acrosome reaction in Chlamydia-positive and negative patients. *Andrologia*. 2003 Oct; 35(5):314–6.
7. Najwa Al-Mously, Adrian Eley. Transient exposure to Chlamydia trachomatis can induce alteration of sperm function which cannot be stopped by sperm washing. *Middle East Fertility Society Journal*. 2015; 20: 48–53.
8. Pacey AA, Eley A. Chlamydia trachomatis and male fertility. *Hum Fertil (Camb)*. 2004 Dec;7(4):271–6.
9. Rajesh K Naz and Preeti B Rajesh. Role of tyrosine phosphorylation in sperm capacitation/acrosome reaction. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2004; 2:75.
10. Rasola A, Bernardi P. The mitochondrial membrane transition pore and its involvement in cell death and disease pathogenesis. *Apoptosis*. 2007; 12: 815–833.
11. Ming-Wen Li, K. C. Kent Lloyd. DNA fragmentation index (DFI) as a measure of sperm quality and fertility in mice. *Scientific Reports*. 2020; 10.