

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

KHẢ NĂNG SINH SẢN VÀ QUẢN LÝ THAI KỲ Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA

BS. Hoàng Lê Trung Hiếu, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ

Bệnh viện Mỹ Đức

MỞ ĐẦU

Thalassemia là một bệnh lý đột biến đơn gen di truyền gây bất thường cấu trúc hồng cầu, có thể dẫn đến nhiều hậu quả nghiêm trọng. Theo thống kê tổng cục Dân số – Kế hoạch hóa gia đình, Bộ Y tế (2018), Việt Nam hiện có khoảng 12 triệu người, tương đương 13% dân số mang gen thalassemia. Nhờ những tiến bộ y học trong truyền máu và các liệu pháp thải sắt, tuổi thọ và chất lượng cuộc sống của những bệnh nhân này đã được cải thiện đáng kể. Tuy nhiên, các cá nhân sống được đến độ tuổi trưởng thành gặp phải nhiều khó khăn trong việc thụ thai vì những biến chứng do thalassemia gây nên. Tình trạng này ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của cả người nam và nữ, cũng như cho thế hệ sau. Nếu có kế hoạch và phương án điều trị thích hợp, việc mang thai cho các bệnh nhân này là hoàn toàn có thể.

KHẢ NĂNG SINH SẢN Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA

Cơ chế chung

Hiếm muộn ở bệnh nhân thalassemia điển hình thường do hậu quả của sự ứ đọng sắt tại các tuyến nội tiết. Bệnh nhân trưởng thành mắc thalassemia nếu thường xuyên truyền máu sẽ có nguy cơ mắc phải suy sinh dục. Dậy thì muộn hơn, trưởng thành sinh dục muộn và giảm ham muốn tình dục, rối loạn cương dương, và chất lượng cuộc sống kém hơn có thể đều là những biểu hiện lâm sàng của suy sinh dục.

Mô tuyến yên có một lượng lớn các thụ thể transferrin, vì vậy dễ gặp phải các tổn thương stress oxy hóa ở bệnh nhân ứ đọng sắt. Các bằng chứng trên hình ảnh chụp cộng hưởng từ cho thấy các bệnh nhân thalassemia có tình trạng ứ đọng sắt bị teo tuyến yên (Soliman và cs, 2000) và nồng độ ferritin huyết thanh có tương quan với mức độ trầm trọng của tình trạng rối loạn chức năng tuyến yên (Sparacia và cs, 2000).

Dư thừa sắt cũng gây độc cho các mô mỡ, làm hư hại và thay đổi vai trò sinh lý của leptin, chất này hoạt động như một tín hiệu cho phép quá trình dậy thì diễn ra, thúc đẩy quá trình trưởng thành sinh dục và có khả năng sinh sản (Perrone và cs, 2003). Các bệnh lý hậu quả của thalassemia như rối loạn chức năng gan và sự hiện diện của các rối loạn nội tiết như đái tháo đường và suy giáp cũng góp phần khiến thai kỳ của phụ nữ thalassemia có nhiều bất lợi.

Nhiều nghiên cứu khác nhau đã chứng minh những thương tổn gây ra do ứ đọng sắt trên tuyến sinh dục là một quá trình không thể phục hồi, dù nồng độ sắt có thể được điều chỉnh về bình thường sau đó (De Sanctis và cs, 1998). Các dữ liệu này khẳng định tầm quan trọng của liệu pháp thải sắt sớm và thường xuyên nhằm ngăn ngừa sự khởi phát các tổn thương lên tuyến yên và tuyến sinh dục.

Nam giới

Chức năng tinh hoàn được điều hòa bởi các xung chế tiết GnRH từ hạ đồi, kích thích sự chế tiết gonadotropin của tuyến yên và sau đó, LH

sẽ kích thích quá trình sinh testosterone trong khi FSH kích thích quá trình sinh tinh. Tuyến yên bị tổn thương do ứ đọng sắt sẽ chế tiết ít gonadotropin, từ đó giảm quá trình chế tiết testosterone, quá trình sinh tinh khiếm khuyết, và thể tích xuất tinh cũng thấp hơn bình thường.

Quá trình sinh tinh ở người nam mắc thalassemia bị quá tải sắt mức độ trung bình đến nặng cũng bị ảnh hưởng, với tỷ lệ sinh tinh thành công chỉ khoảng 10 – 15% ở bệnh nhân (Skoros và cs, 2004). De Sanctis và cộng sự (2016) ghi nhận nồng độ FSH, LH và testosterone thấp hơn đáng kể ở các bệnh nhân thalassemia thể nặng với suy sinh dục mắc phải. Các thông số tinh dịch đồ ở nam giới thalassemia được ghi nhận có mật độ tinh trùng thấp hơn, tổng số tinh trùng di động (và đặc biệt là tinh trùng di động tiến tới) giảm, tỷ lệ tinh trùng có hình dạng bình thường giảm. Các bệnh nhân thalassemia nên trữ lạnh tinh trùng khi có thể nhằm bảo tồn khả năng sinh sản về sau.

Việc sử dụng liệu pháp đào thải sắt sớm và thường xuyên có thể ngăn chặn quá trình khởi động thương tổn ở tuyến yên và các tuyến sinh dục. Các nghiên cứu ghi nhận việc sử dụng phối hợp deferriprone và desferrioxamine nhằm đào thải sắt ở các bệnh nhân thalassemia có chức năng tuyến yên – tinh hoàn tốt giúp cải thiện quá trình phát triển dậy thì, nhưng không giúp cải thiện các thông số tinh dịch (El Alfy và cs, 2013). Ngược lại, một số nghiên cứu nhận thấy ở người nam mắc thalassemia với mật độ tinh trùng thấp thường có mức độ tổn thương nhiễm sắc chất (chromatin) cao hơn, và mối liên hệ nghịch giữa nồng độ ferritin và hình dạng bất thường của tinh trùng gợi ý rằng các thuốc thải sắt có thể mang đến hậu quả tiêu cực trong quá trình sinh tinh (De Sanctis và cs, 2008).

Nữ giới

Tình trạng ứ đọng sắt tuyến yên diễn ra trong thập niên đầu đời và sau đó tăng tốc rất nhanh ở tuổi dậy thì. Dù đã có nhiều tiến bộ trong liệu pháp thải sắt ở bệnh nhân thalassemia thể nặng, tình trạng suy sinh dục do ứ đọng sắt tuyến yên,

xáo trộn hoạt động tuyến yên – buồng trứng vẫn là một tình trạng phổ biến, ảnh hưởng 40 – 90% bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu (Origa và cs, 2010). Các rối loạn nội tiết phổ biến khác thường đi kèm tình trạng hiếm muộn như đái tháo đường và suy giáp không gây ảnh hưởng quá nghiêm trọng đến thai kỳ của bệnh nhân thalassemia (Tuck và cs, 2005).

Ở nữ giới mắc thalassemia, các gốc oxy hóa tự do (ROS) ảnh hưởng đến nhiều quá trình sinh lý, từ quá trình trưởng thành noãn đến thụ tinh, phát triển phôi và thụ thai (Al-Gulbory và cs, 2012). ROS đóng vai trò quan trọng trong các con đường dẫn truyền tín hiệu nhằm thực hiện chức năng bình thường ở đường sinh dục. Hoàng thể sản xuất nhiều steroid và có hệ thống mạch máu dồi dào dễ bị tổn thương bởi các ROS sinh ra tại chỗ cũng như từ các gốc sắt tự do trong máu. Quá trình chết theo chương trình của tế bào do ROS gây ra có liên quan đến quá trình ly giải sớm hoàng thể, ảnh hưởng đến hoạt động chế tiết progesterone, từ đó ngăn cản quá trình phôi làm tổ và phát triển.

Singer và cộng sự (2011) đưa ra các bằng chứng cho thấy dự trữ buồng trứng ở đa số bệnh nhân thalassemia dưới 30 – 35 tuổi được bảo tồn. Cụ thể, các tác giả ghi nhận không có sự khác biệt về nồng độ AMH ở phụ nữ thalassemia và phụ nữ bình thường. AMH là một dấu ấn sinh học nhạy để dự đoán dự trữ buồng trứng độc lập với tác động của gonadotropin, vì vậy dù tuyến yên người thalassemia ít chế tiết gonadotropin khiến thể tích buồng trứng giảm và số lượng nang noãn thứ cấp đầu chu kỳ được ghi nhận ít, nồng độ AMH vẫn không bị ảnh hưởng. Ngược lại, Chang và cộng sự (2011) ghi nhận nồng độ AMH huyết tương ở phụ nữ β -thalassemia phải truyền máu thường xuyên thấp hơn so với phụ nữ bình thường ở cùng độ tuổi. AMH tương quan với lượng sắt không gắn kết với transferrin (NTBI), cho thấy có vai trò của sắt không bền vững trong cơ chế bệnh sinh gây giảm khả năng sinh sản. Tuy nhiên, cả hai nhóm nghiên cứu trên đều quan sát thấy nồng độ AMH tỷ lệ

ngịch với nồng độ ferritin huyết tương, có thể do tổn thương chức năng buồng trứng do quá tải sắt. Các dữ liệu từ nhiều nghiên cứu cho thấy đa số phụ nữ đều thụ thai thành công khi nồng độ ferritin trong khoảng từ 1.000 đến 9.500 ng/ml (Origa và cs, 2010).

LÊN KẾ HOẠCH ĐỂ CHUẨN BỊ MANG THAI CHO BỆNH NHÂN THALASSEMIA

Chẩn đoán tiền sản và xét nghiệm di truyền tiền làm tổ (Hình 1)

Khi cả bố và mẹ là người lành mang gen bệnh (các cặp đôi cùng mang gen dị hợp lặn α hoặc β -thalassemia), việc tư vấn di truyền cũng như được chẩn đoán tiền sản nên được thực hiện. Cặp vợ chồng cần được tư vấn về nguy cơ (25%) mang thai mắc thalassemia thể nặng. Chẩn đoán có thể được thực hiện sớm ở tam cá nguyệt thứ nhất thông qua sinh thiết gai nhau (quanh 11 tuần) hoặc thông qua chọc ối (quanh 16 tuần). Nguy cơ sảy thai khi thực hiện các thủ thuật xâm lấn này không khác biệt so với thai kỳ thông thường và được ước tính ít hơn 1%.

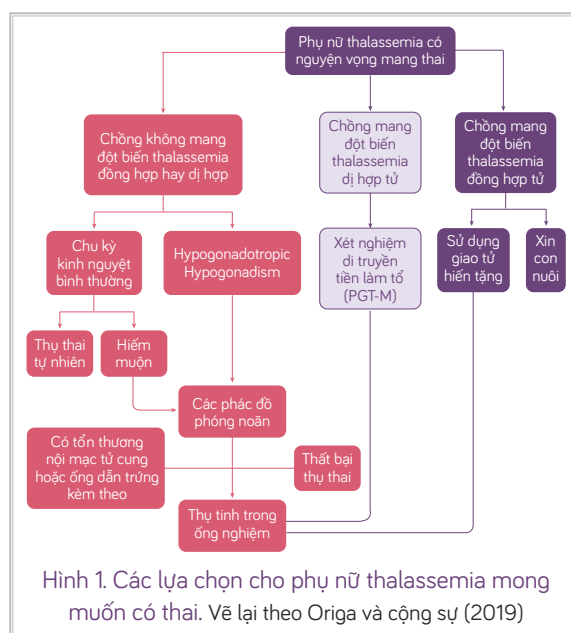
Trong trường hợp cả hai vợ chồng đều mang cùng một bệnh lý hồng cầu, xin giao tử hoặc phôi hiến tặng là những lựa chọn thực tế cho các cặp đôi mong muốn có thai, sau khi đã điều chỉnh nồng độ sắt một cách tối ưu để tăng cơ hội mang thai thành công. Giao tử được ưu tiên xin cho nên là tinh trùng vì có thể dễ dàng tiếp cận thông qua ngân hàng tinh trùng. Bệnh nhân cần phải được tư vấn ảnh hưởng tiềm tàng của tình trạng ứ đọng sắt lên khả năng sinh sản, rằng ngay cả trong trường hợp xin giao tử/phôi hiến tặng vẫn có tác động tiêu cực lên nội mạc tử cung, và vì vậy có thể làm giảm khả năng phôi làm tổ. Hiện tại, các trường hợp đặc biệt này chưa được ghi nhận trong hướng dẫn điều trị hỗ trợ sinh sản tại Việt Nam. Nếu một vợ hoặc chồng có đồng hợp gen bệnh trong khi bạn đời chỉ ở thể dị hợp, cặp đôi nên được đề xuất thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm và xét nghiệm di truyền tiền làm tổ nhằm chọn ra phôi dị hợp

tử, loại bỏ phôi đồng hợp tử. Xin con nuôi có thể là một lựa chọn thay thế cho bệnh nhân. Tuy nhiên, chỉ định bệnh nhân lựa chọn các phương án này thường phức tạp và liên quan đến nhiều khía cạnh thực tiễn, đạo đức, tâm lý, văn hóa và kinh tế.

Điều trị hỗ trợ sinh sản

Các bệnh nhân cần được tư vấn cụ thể về khả năng sinh sản và các chiến lược điều trị để có thai, bao gồm cả các lựa chọn điều trị hỗ trợ sinh sản như trữ lạnh noãn hoặc phôi. Các quan điểm mới nhất còn bao gồm các chiến lược trữ đông mô buồng trứng ở trẻ gái (Shapira và cs, 2014). Kỹ thuật hiện đại này được phát triển ban đầu nhằm bảo tồn khả năng sinh sản cho các bệnh nhân ung thư nhưng có thể sớm được áp dụng cho các bệnh nhân mắc các rối loạn mãn tính ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, chẳng hạn như thalassemia. Các dữ liệu gần đây đề xuất việc thực hiện kỹ thuật này ở các bệnh nhân có các rối loạn huyết học di truyền được thực hiện cấy ghép tủy xương, vì họ thường có xu hướng suy buồng trứng sớm (Gowri và cs, 2015).

Ở các bệnh nhân không có dấu hiệu thừa sắt trên lâm sàng hay xét nghiệm, điều trị đầu tay nên là gây phóng noãn và giao hợp theo thời điểm chỉ định. Theo khuyến cáo của Cơ quan về thụ tinh và phôi học ở người (Human Fertilization



Hình 1. Các lựa chọn cho phụ nữ thalassemia mong muốn có thai. Vẽ lại theo Origa và cộng sự (2019)

and Embryology Authority – HFEA), gây phóng noãn chỉ nên được theo dõi bởi chuyên gia hiếm muộn, và luôn cần tư vấn cho bệnh nhân nguy cơ hội chứng quá kích buồng trứng, đa thai, thai ngoài tử cung và sẩy thai. Khoảng 1 – 2% các trường hợp gây phóng noãn có thể diễn tiến thành hội chứng quá kích buồng trứng, có thể gây nguy hiểm cho bệnh nhân, đặc biệt là bệnh nhân thalassemia. Các phác đồ dành cho bệnh nhân thalassemia thường giống với các phác đồ chuẩn, sử dụng gonadotropin để kích thích nang noãn phát triển (Danesi và cs, 1994). Mới chỉ có các trường hợp kích thích buồng trứng sử dụng FSH nước tiểu có độ tinh khiết cao (u-hFSH) được báo cáo, chưa có y văn về các thai kỳ thành công sau sử dụng FSH tái tổ hợp (r-FSH) để kích thích buồng trứng ở bệnh nhân thalassemia. Ở các bệnh nhân hypogonadotropic hypogonadism (HH), quá trình kích thích buồng trứng nên được khởi động trường thành noãn với hCG (De Sanctis và cs, 1989; Vizziello và cs, 2004), vì GnRH đồng vận thường không hiệu quả do đa số bệnh nhân đã suy yên vì quá tải sắt. Sử dụng GnRH đồng vận nhằm gây phóng noãn chỉ có hiệu quả ở giai đoạn sớm khi thương tổn HH chưa nghiêm trọng.

Đánh giá trước mang thai cho phụ nữ có thalassemia (Bảng 1)

Một thai kỳ được lên kế hoạch kỹ lưỡng trong cả trường hợp thụ thai tự nhiên hay điều trị hỗ trợ sinh sản là vô cùng cần thiết để giảm thiểu nguy cơ cho mẹ và thai. Thai kỳ nên được theo dõi toàn diện với sự phối hợp của nhiều chuyên khoa gồm tim mạch, nội tiết, phụ khoa và huyết học. Các khía cạnh ở bảng 1 nên được cân nhắc đánh giá trước khi khuyến khích phụ nữ thalassemia mang thai.

QUẢN LÝ THAI KỲ CHO PHỤ NỮ THALASSEMIA

Thai kỳ ở phụ nữ thalassemia có nhiều nguy cơ vì khả năng rối loạn chức năng gan và tim cao do ứ đọng sắt, cũng như có nguy cơ lây truyền dọc các loại virus từ mẹ sang con. Thiếu máu

mạn tính làm các bệnh nhân này tăng gấp đôi nguy cơ thai chậm tăng trưởng trong tử cung và nguy cơ sinh non (Cappellini và cs, 2014).

Truyền máu, thải sắt

Tình trạng thiếu máu ở phụ nữ thalassemia xấu đi trong thai kỳ, tuy nhiên đa phần lại không được chẩn đoán ra vì thiếu máu có thể chỉ biểu hiện nhẹ hoặc không có triệu chứng. Mẹ thiếu máu ảnh hưởng đến cân nặng khi sinh, tăng nguy cơ sinh non trong dân số chung và theo các hướng dẫn quốc tế nên duy trì nồng độ hemoglobin của mẹ ở mức có thể chấp nhận được (>10 g/dL) để giảm thiểu tình trạng thiếu oxy (Cappellini và cs, 2014). Tuy vậy, điều trị truyền máu tích cực có thể làm trầm trọng thêm tình trạng ứ sắt ở những bệnh nhân có tình trạng thừa sắt từ trước đó, làm tăng stress oxy hóa, gây suy các cơ quan, ứ đọng sắt ở tim và rối loạn chức năng thất trái gây suy tim, tử vong.

Liệu pháp thải sắt sẽ làm giảm nồng độ sắt trong máu và giúp loại bỏ các gốc tự do, giảm quá trình viêm, nhưng độc tính trên thai của desferrioxamine (DFO) vẫn chưa được đánh giá chắc chắn. Mặc dù các nghiên cứu trên động vật đã xác định tác dụng gây quái thai và dị tật hệ xương của thuốc (Galanello và cs, 2009), nhưng kích thước phân tử lớn và điện tích của DFO khiến khả năng thuốc có thể qua nhau thai hay không đang còn bị nghi ngờ. Các báo cáo ca đơn lẻ và một báo cáo hàng loạt ca trên 32 phụ nữ thalassemia được thải sắt bằng DFO trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba ghi nhận kết cục thai nhi thuận lợi. Theo các chuyên gia, nên tránh dùng DFO trong tam cá nguyệt đầu tiên, nhưng tiêm dưới da có thể được xem xét trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba đối với những bệnh nhân có chỉ định điều trị gấp. Đối với thuốc thải sắt đường uống (deferasirox – DFX hoặc deferiprone), theo các mô hình thực nghiệm ở chuột, việc DFX đi qua nhau thai là tối thiểu. Tuy nhiên, dữ liệu về kết quả thai nhi ở người còn giới hạn trong một số báo cáo trường hợp vô tình mang thai khi dùng thuốc thải sắt. Ngoài ra, dựa trên khuyến cáo của nhà sản xuất, việc

Bảng 1. Các vấn đề sức khỏe cần khảo sát ở phụ nữ thalassemia mong muốn mang thai.

	Đánh giá	Lý giải
Bạn đời	<ul style="list-style-type: none"> Tình trạng thalassemia (có mang gen?). Nhóm máu. Tình dịch đồ. 	<ul style="list-style-type: none"> Nguy cơ di truyền cho con. Khả năng phải hỗ trợ sinh sản.
Khả năng sinh sản	<ul style="list-style-type: none"> Chu kỳ kinh nguyệt. Xét nghiệm nội tiết (gồm AMH). Khám phụ khoa. Siêu âm vùng chậu. Chụp buồng tử cung vòi trứng (HSG). 	<ul style="list-style-type: none"> Đánh giá chức năng sinh dục thông qua khai thác về chu kỳ kinh, định lượng nội tiết, khám và siêu âm phụ khoa. Chỉ chụp HSG khi có chỉ định.
Quá tải sắt	<ul style="list-style-type: none"> Ferritin huyết thanh. MRI tim T2w. MRI gan T2w. 	<ul style="list-style-type: none"> Nguy cơ quá tải sắt tăng trong thai kỳ. Nên trì hoãn việc mang thai nếu ứ đọng sắt nghiêm trọng và nên thực hiện thải sắt tích cực.
Chức năng tim	<ul style="list-style-type: none"> Đánh giá tim mạch. Đo điện tim lúc nghỉ ngơi/gắng sức. Theo dõi Holter 24 giờ. Siêu âm tim. 	<ul style="list-style-type: none"> Nhiều yếu tố ảnh hưởng đến chức năng tim trong thai kỳ (gồm tăng thể tích máu, thay đổi huyết áp, nhịp tim, cung lượng tim, dùng điều trị thải sắt) và các biến chứng tim mạch vẫn là nguyên nhân chính gây tử vong ở bệnh nhân thalassemia. Rối loạn chức năng thất trái hoặc rối loạn nhịp trầm trọng là chống chỉ định mang thai.
Chức năng gan	<ul style="list-style-type: none"> Xét nghiệm sinh hóa gan. Siêu âm gan và túi mật. Siêu âm đàn hồi gan. 	<ul style="list-style-type: none"> Ứ đọng sắt có gây tổn thương gan, xơ gan kèm theo nguy cơ nhiễm HBV, HCV khi truyền máu có thể đưa đến các kết cục bất lợi cho mẹ và thai. Sỏi mật (bilirubin) là biến chứng phổ biến ở các bệnh lý tán huyết.
Chức năng nội tiết	<ul style="list-style-type: none"> Xét nghiệm chức năng tuyến giáp. Xét nghiệm dung nạp glucose Nồng độ vitamin D. Đo mật độ xương DEXA. 	<ul style="list-style-type: none"> Các tuyến nội tiết khác cũng có thể bị tổn thương do ứ đọng sắt. Điều chỉnh các rối loạn về tuyến giáp và đường huyết nên được tiến hành trước mang thai. Nguy cơ cao thiếu xương/loãng xương do rối loạn chức năng tuyến cận giáp, suy sinh dục, canxi bị thải cùng với thuốc thải sắt và thiếu vitamin D.
Viêm nhiễm	<ul style="list-style-type: none"> TORCH (Toxoplasmosis, rubella, CMV, HSV và các viêm nhiễm khác). Dấu ấn HIV, viêm gan B, C. Giang mai. 	<ul style="list-style-type: none"> Nồng độ estrogen tăng cao trong thai kỳ làm suy giảm hệ miễn dịch và tăng nguy cơ nhiễm trùng. Việc quá tải sắt làm rối loạn cân bằng miễn dịch, quá trình viêm được tăng cường bởi các gốc sắt tự do trong tế bào. Cắt lách làm tăng nguy cơ nhiễm trùng. Nguy cơ truyền nhiễm do truyền máu nhiều lần.
Thrombophilia (TBP)	<ul style="list-style-type: none"> Tiền căn huyết khối cá nhân và gia đình. Xét nghiệm TBP di truyền. Xét nghiệm TBP mắc phải. 	<ul style="list-style-type: none"> Thai kỳ là một tình trạng tăng đông. Bệnh lý tăng đông có thể đi kèm với thalassemia gây huyết khối trong thai kỳ.
Khác	<ul style="list-style-type: none"> Xem xét các thuốc đang dùng. Nếu chưa được kiểm tra, nên thử phenotype hồng cầu mở rộng và kháng thể kháng hồng cầu. 	<ul style="list-style-type: none"> Nhu cầu folate trong thai kỳ vẫn tăng bình thường, bệnh nhân thalassemia nên được bổ sung axit folic để ngừa dị tật ống thần kinh. Kháng thể kháng hồng cầu thường xuất hiện ở những người truyền máu lâu dài (phổ biến nhất là anti-E, anti-C và anti-Kell).

sử dụng DFX được chống chỉ định ở phụ nữ có thai. Sau khi sinh, bệnh nhân thalassemia có thể bắt đầu sử dụng lại thuốc thải sắt. Dạng thuốc uống chống chỉ định khi cho con bú vì có thể dễ dàng vào trong sữa mẹ. Tóm lại, nên hạn chế thải sắt trong thai kỳ khi nguy cơ có thể xảy ra với thai nhi cao hơn lợi ích đạt được.

Các biến chứng khác ở mẹ

Một trong những biến chứng gây tử vong hàng đầu ở bệnh nhân thalassemia là biến chứng về tim mạch, dù là trước hay sau khi mang thai. Nếu trước khi mang thai không được điều trị thải sắt hiệu quả, cơ tim bị tổn thương do ứ sắt kéo dài có thể đưa đến suy tim, rối loạn nhịp hay thậm chí đột tử do suy tim sung huyết tiến triển (Brittenham, 1994). Những thay đổi về chức

năng và kích thước tim có thể xảy ra thoáng qua khi mang thai mà không có triệu chứng. Origa và cộng sự (2010) ghi nhận hiện tượng tăng thoáng qua kích thước cuối tâm trương thất trái và nhịp tim. Sau sinh, cả hai chỉ số tim đều trở lại mức như trước khi mang thai. Nhìn chung, phân suất tổng máu thất trái không thay đổi đáng kể trong thai kỳ. Vì những biến đổi sinh lý trong thai kỳ, tim phải tăng hiệu suất làm việc lên khoảng 25 – 30% (và đặc biệt là khi vào chuyển dạ sinh), nếu không được theo dõi và điều chỉnh phù hợp, một số phụ nữ mang thai mắc bệnh thalassemia thể nặng có thể tử vong do suy tim. Chụp cộng hưởng từ (MRI) T2* là phương pháp được sử dụng rộng rãi để đo lường tải lượng sắt trong mô. MRI T2* của tim luôn phải được đo trước và ngay sau khi mang thai, và thai kỳ sẽ được trì hoãn lại trong trường hợp cơ thể bị ứ sắt. Đánh giá thường xuyên về tình trạng và chức năng của tim trong thời kỳ mang thai và trong thời kỳ hậu sản cũng như ngay lập tức thải sắt sau khi sinh là bắt buộc. Phụ nữ suy tim nên được khuyến cáo không mang thai.

Tăng đông là một hiện tượng sinh lý bình thường trong thai kỳ, dường như được hình thành nhằm bảo vệ phụ nữ khỏi băng huyết khi sinh nở hoặc sảy thai. Tuy nhiên, thalassemia cũng là một tình trạng tăng đông, gây nguy cơ hình thành biến chứng huyết khối cao, đặc biệt là ở các phụ nữ đã cắt lách. Một trong các yếu tố chính đằng sau nguy cơ tăng đông là do ảnh hưởng của phospholipid tích điện âm trên bề mặt của các tế bào hồng cầu và nguyên hồng cầu đã bị biến đổi, với số lượng tăng nhiều ở bệnh nhân thalassemia đã cắt lách và chưa truyền máu hoặc truyền máu ít. Ngoài ra, bệnh nhân vẫn có thể có các yếu tố tăng đông khác như bệnh lý thrombophilia di truyền hoặc mắc phải, vì vậy cần đánh giá và khai thác tiền sử huyết khối của bệnh nhân cũng như gia đình ngay từ lần khám thai đầu. Hiện chưa có khuyến cáo về điều trị kháng đông dự phòng cho bệnh nhân thalassemia, axit acetylsalicylic và heparin trọng lượng phân tử thấp có thể được dùng theo chỉ

định như trong thai kỳ bình thường mà không gây bất lợi nghiêm trọng trên mẹ và thai.

Các biến chứng khác liên quan đến thai kỳ như bệnh lý nhồi máu bánh nhau (placental ischemic disease), nhau bong non, đái tháo đường thai kỳ, sỏi thận, sỏi mật, viêm đường tiết niệu đã được ghi nhận trong các thai kỳ của mẹ mắc thalassemia. Tuy nhiên, nguy cơ gặp phải các biến chứng liên quan thai kỳ này ở phụ nữ có thalassemia chưa được chứng minh là cao hơn so với dân số chung.

Theo dõi thai

Lần siêu âm thai đầu tiên nên được thực hiện vào tuần thứ 7 – 9 thai kỳ, vì những phụ nữ này có nguy cơ sảy thai cao cũng như đa thai (nhất là thai kỳ sau hỗ trợ sinh sản). Ngoài siêu âm hình thái 3 tháng đầu (đo độ mờ da gáy) và 3 tháng giữa (18 – 21 tuần), siêu âm thai nhi nên được thực hiện hàng tháng sau tuần thai thứ 24, nhằm phát hiện sớm hiện tượng thai chậm tăng trưởng trong tử cung (IUGR) có thể do thiếu máu mãn tính ở người mẹ và các suy giảm trong dinh dưỡng (Origa và cs, 2010). Tỷ lệ trẻ có IUGR thay đổi giữa các nghiên cứu khác nhau giữa các nhóm thụ thai tự nhiên hay thụ tinh ống nghiệm, giữa đơn thai và đa thai. Sảy thai xảy ra chủ yếu ở các trường hợp thai nhi đồng hợp tử thalassemia hoặc có IUGR nặng (Mancuso và cs, 2008).

Cách thức sinh

Thời điểm và phương thức sinh nên được cá thể hóa. Phụ nữ thalassemia có sắc vóc thấp nhỏ hơn so với phụ nữ bình thường. Điều này có thể làm tăng khả năng mổ lấy thai do bất xứng đầu chậu ở phụ nữ thalassemia. Dù mổ lấy thai giúp giảm thiểu các nguy cơ bất thường trong chuyển dạ, chỉ định này hoàn toàn tương tự như trong dân số chung chứ không phải thường quy cho thai phụ thalassemia. Nếu thực hiện sinh thường qua ngã âm đạo, bệnh nhân nên được xử trí tích cực giai đoạn ba chuyển dạ nhằm giảm lượng máu mất. Rối loạn nhịp tim mẹ thường dễ xảy ra do stress trong chuyển dạ cũng như do nồng độ cao sắt không gắn với transferrin

trong huyết tương gây độc tim. Tình trạng thai thiếu oxy cũng thường gặp trong chuyển dạ, do đó cần theo dõi liên tục tim thai qua monitor. Nếu mổ lấy thai, gây tê tủy sống được ưu tiên hơn gây mê, đa phần vì những khó khăn trong đặt nội khí quản ở bệnh nhân biến dạng xương hàm mặt.

HY VỌNG MỚI CHO BỆNH NHÂN THALASSEMIA

Cho đến hiện tại không có phương pháp nào điều trị bệnh lý hemoglobin nặng tốt hơn ghép tủy. Thế nhưng, sự lựa chọn này chỉ đáp ứng được với một phần nhỏ bệnh nhân có tủy ghép phù hợp và đang trong tình trạng lâm sàng tốt. Một phương pháp hứa hẹn khác là điều trị nhằm vào hoàn thiện chuỗi globin bị mất cân bằng trong bệnh thalassemia, bằng cách tái kích hoạt các gen sản xuất globin phôi thai.

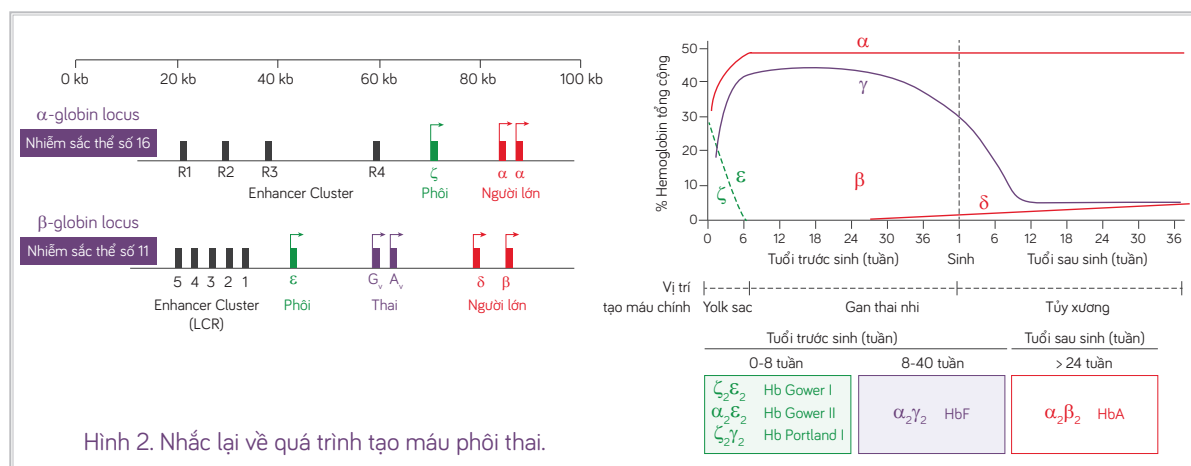
Điều chỉnh biểu hiện gen ζ -globin hay gen γ -globin (Hình 2)

Ở người trưởng thành, hồng cầu được tạo thành từ hai chuỗi α và hai chuỗi β -globin, được sản xuất nhờ sự biểu hiện của các gen quy định trên nhiễm sắc thể số 16 và 11. Ở giai đoạn phôi thai hoặc quanh giai đoạn sau sinh, trong máu còn có sự hiện diện của các chuỗi globin tương tự α (tức ζ -globin do gen trên NST 16 quy định) và globin tương tự β (gồm ϵ , γ và δ globin do gen trên NST 11 quy định).

Biểu hiện của gen ζ -globin thường giới hạn trong những giai đoạn sớm của quá trình

sinh hồng cầu sơ khởi, vì vậy khi gen ζ -globin được "im lặng" (silencing) quanh 6 tuần thai kỳ, sẽ không có chuỗi globin nào tương tự như α -globin để bắt cặp với hai chuỗi γ -globin của thai, tạo nên chuỗi tetramer không có chức năng (γ_4) còn được biết đến là Hb Bart. Kể từ tuần thứ 8 trở đi, trong máu thai xuất hiện sự có mặt của hemoglobin bào thai HbF ($\alpha_2\gamma_2$). Loại hemoglobin này chiếm tới 90% tổng lượng hemoglobin lúc mới sinh. Sự tổng hợp của nó bắt đầu giảm trong tam cá nguyệt thứ ba, và trong năm đầu tiên của cuộc đời, nó dần được thay thế bằng Hb người trưởng thành ($\alpha_2\beta_2$).

Ở bệnh nhân β -thalassemia, người ta tìm cách khôi phục lại biểu hiện của chuỗi γ -globin nhằm bù trừ cho chuỗi β -globin bị thiếu, giảm thiểu sự mất cân bằng chuỗi globin hơn. Cách đây khoảng 20 năm, người ta phát hiện ra rằng một số thuốc gây độc tế bào có khả năng kích thích gen của chuỗi γ -globin bào thai hoạt động làm tăng số lượng hồng cầu có chứa HbF (hồng cầu HbF) (Pace và Zei, 2006; Gambari và Fibach, 2007). Các quan sát cho thấy khi tủy xương bị ức chế sau dùng thuốc gây độc tế bào sẽ kích hoạt sự tái tổng hợp hemoglobin bào thai, là một phản ứng trong suốt giai đoạn hồi phục. Các thuốc gây độc tế bào này hiện đang được sử dụng trong điều trị bệnh lý hemoglobin nặng. Bên cạnh các thuốc gây độc tế bào, nhiều tác nhân khác cũng đã được chứng minh làm gia tăng tổng hợp γ -globin trong cơ thể như các dẫn xuất của axit béo chuỗi ngắn, hydroxyurea,



Hình 2. Nhắc lại về quá trình tạo máu phôi thai.

5-azacytidine. Một số nghiên cứu tìm cách thao tác trực tiếp các loci quy định sự sản xuất γ -globin như Xmn1-HBG2, vùng liên gen HBS1L-MYB (HMIP) trên chromosome 6q23, và BCL11A trên chromosome 2p16 (Munshi và cs, 2015).

Tương tự, Gregory và cộng sự (2020) đã đề xuất kích hoạt gen ζ -globin từ trạng thái "im lặng" trở về trạng thái hoạt động, với hy vọng ζ -globin có thể giúp bù trừ cho sự thiếu hụt của chuỗi α -globin ở bệnh nhân α -thalassemia. Họ sử dụng kỹ thuật CRISPR-Cas9 để chỉnh sửa hệ gen của các tế bào nguyên bào dòng hồng cầu từ cuống rốn người (HUDEP-2 cell) với đột biến mất đoạn – SEA α globin, ở trạng thái giữ lại hoặc xóa bỏ biểu hiện ζ -globin. Dù mới chỉ đang được nghiên cứu bước đầu nhưng đã cho thấy nhiều kết quả triển vọng trong việc khôi phục biểu hiện của ζ -globin và giảm lượng dimer β -globin độc hại trong máu.

Cấy ghép tế bào gốc cho thai nhi thalassemia ngay khi còn trong tử cung

Trước đây, khi thai có biểu hiện chậm tăng trưởng và thiếu máu nặng, có thể thực hiện truyền máu tích cực cho thai qua dây rốn. Sự điều chỉnh tình trạng thiếu máu nếu được thực hiện phù hợp có thể giúp giữ được thai đến khi sinh. Với nguyên lý tương tự, hiện nay, các tiến bộ trong cấy ghép tủy xương và y học bào thai đã mở ra các tiềm năng mới trong cấy ghép tủy xương cho thai trong tử cung. Hiện tại, một thử nghiệm phase I đang được tiến hành kỹ thuật cấy ghép này, sử dụng mẫu tủy từ mẹ (haploidentical – tế bào gốc phù hợp một nửa) trên thai nhi bị α -thalassemia thể nặng từ giữa tuần 18 đến 25 thai kỳ (NCT02986698). Hiện tại, việc cấy ghép này chưa đủ điều kiện cũng như không áp dụng các liệu pháp ức chế miễn dịch, chưa thể tiên lượng được liệu quá trình cấy ghép có thành công và cho phép các em bé này lớn lên mà không phải phụ thuộc vào truyền máu về sau hay không. Y văn thế giới đã ghi nhận 3 trường hợp cấy ghép tủy xương trong tử cung trước đây cho thai có α -thalassemia nặng. Dù chưa có trường hợp nào kể trên chứng minh được kết quả cấy ghép thành công hay có kết quả tích cực

(Derderian và cs, 2015), đây vẫn là một hướng nghiên cứu đầy tiềm năng nhằm giúp đỡ cho các bệnh nhân thalassemia.

KẾT LUẬN

Những tiến bộ trong điều trị thải sắt cùng với truyền máu thường xuyên đã mở ra một kỷ nguyên mới giúp tăng tuổi thọ trung bình và đưa ra viễn cảnh về khả năng sinh sản và tạo dựng một gia đình cho các bệnh nhân thalassemia. Tình trạng thiếu máu mạn tính và ứ đọng sắt gây nên những thương tổn không thể đảo ngược ở tuyến yên và tuyến sinh dục, có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của cả nam và nữ. Thai kỳ của phụ nữ thalassemia thể trung bình đến nặng nên được coi là thai kỳ nguy cơ cao và cần được kiểm tra kỹ lưỡng các bất thường về nội tiết tố, các bệnh truyền nhiễm, chức năng gan và tình trạng đông máu trước khi mang thai. Ở những bệnh nhân bị ứ sắt nặng ở cơ tim hoặc gan, nên trì hoãn việc thụ thai để thải sắt tích cực. Trong thời kỳ mang thai, nên theo dõi chặt chẽ các rối loạn của mẹ, cũng như tình trạng của thai nhi. Cần có nhiều nghiên cứu sâu hơn về tính an toàn của liệu pháp thải sắt trong thai kỳ, sử dụng thuốc kháng đông, các phác đồ điều trị hỗ trợ sinh sản phù hợp hay các phương pháp điều chỉnh gen nhằm giảm thiểu sự mất cân bằng các chuỗi globin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Ansari S, Kiumarsi A, Azarkeivan A, Allameh MM & Azar MR (2017). Fertility assessment in thalassemic men. *Thalassemia Reports*.
2. Origa R & Comitini F (2019). Pregnancy in thalassemia. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 11(1).
3. De Sanctis V (2002). Growth and puberty and its management in thalassaemia. *Hormone Research in Paediatrics*, 58(Suppl. 1), 72-79.
4. Petrakos G, Andriopoulos P, & Tsironi M (2016). Pregnancy in women with thalassemia: challenges and solutions. *International journal of women's health*, 8, 441.
5. Singer ST, Vichinsky EP, Gildengorin G, van Disseldorp J, Rosen M & Cedars MI (2011). Reproductive capacity in iron overloaded women with thalassemia major. *Blood*, 118(10), 2878-2881.
6. King AJ & Higgs DR (2018). Potential new approaches to the management of the Hb Bart's hydrops fetalis syndrome: the most severe form of α -thalassemia. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*, 2018(1), 353-360.
7. Danesi L, Scacchi M, Miragoli AM, Pincelli AI, Dubini A, Maiolo AT, ... & Polli EE (1994). Induction of follicle maturation and ovulation by gonadotropin administration in women with β -thalassemia. *European journal of endocrinology*, 131(6), 602-606.
8. Gregory GL, Wienert B, Schwab M, Lianoglou BR, Hollis RP, Kohn DB, ... & MacKenzie TC (2020, November). Investigating Zeta Globin Gene Expression to Develop a Potential Therapy for Alpha Thalassemia Major. In *Blood* (Vol. 136). 2021 L ST NW, Suite 900, Washington, DC 20036 USA: Amer Soc Hematology.
9. Munshi A, Dadeech S, Babu MS & Khetarpal P (2015). Modifiers of γ -globin gene expression and treatment of β -thalassemia.
10. Derderian SC, Jeanty C, Walters MC, Vichinsky E & MacKenzie, TC (2015). In utero hematopoietic cell transplantation for hemoglobinopathies. *Frontiers in pharmacology*, 5, 278.