

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

Journal Club

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

Mời viết bài Y học sinh sản



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



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

Journal Club là chuyên mục của Y học sinh sản, nhằm giới thiệu đến độc giả các bài báo, đề tài quan trọng xuất hiện trên y văn trong thời gian gần đây.

DỰ ĐOÁN SINH NON DỰA TRÊN NỒNG ĐỘ DẦU CHỈ SINH HỌC MỚI ENDOCAN HUYẾT THANH

Ebru Alici Davutoglu, Asuman Akkaya Firat, Aysegul Ozel, Isil Uzun, Nida Özer & Riza Madazli (2019). The utility of maternal serum endocan level to predict preterm delivery within seven days in patients with threatened preterm labor. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*

BS. CKI Lê Tiểu My – Bệnh viện Mỹ Đức

Endocan là một loại proteoglycan hòa tan có nguồn gốc nội mô. Nó có đặc tính liên kết với nhiều loại phân tử có hoạt tính sinh học liên quan đến tín hiệu, sự liên kết tế bào và điều hòa quá trình tăng sinh, biệt hóa, di chuyển và bám dính của các loại tế bào khác nhau. Sự gia tăng nồng độ endocan huyết thanh phản ánh sự kích hoạt nội mô và tân mạch là những thay đổi sinh lý bệnh học nổi bật liên quan đến viêm và tiến triển khối u. Do đó, endocan đã được sử dụng như một dấu ấn sinh học dựa trên máu hoặc mô cho các bệnh ung thư, viêm khác nhau và đã cho thấy kết quả đầy hứa hẹn.

Một nghiên cứu sử dụng nồng độ endocan huyết thanh như một dấu chỉ sinh học dự đoán sinh non vừa công bố kết quả trên tạp chí *The Journal of Maternal – Fetal & Neonatal Medicine*.

Đây là nghiên cứu cắt ngang trên 58 bệnh nhân được chẩn đoán dọa sinh non và 31 thai phụ bình thường (nhóm chứng) tương đồng về tuổi thai. Những trường hợp dọa sinh non chia thành 2 nhóm: sinh non ($n = 28$) và sinh đủ tháng ($n = 30$). Tất cả các trường hợp đều được xét nghiệm nồng độ endocan huyết thanh theo cùng phương pháp, và so sánh nồng độ endocan huyết thanh ở những bệnh nhân dọa sinh non, những bệnh nhân sinh non trong vòng 7 ngày so với nồng độ endocan ở những bệnh nhân báo động sinh non giả và thai kỳ không biến chứng.

Kết quả phân tích cho thấy:

- Nồng độ endocan huyết thanh trung bình ở những bệnh nhân dọa sinh non cao hơn đáng kể so với nhóm chứng: 725 pg/mL so với 310 pg/mL ($p < 0,001$).
- Nồng độ endocan trung bình ở nhóm sinh non cao hơn nhóm sinh đủ tháng và nhóm chứng (lần lượt là 823 pg/mL so với 637 pg/mL và 310 pg/mL – $p < 0,001$).
- Ngưỡng giá trị nồng độ endocan dự đoán sinh trong vòng 7 ngày sau nhập viện là 655 pg/mL, diện tích dưới đường cong là 0,934 (KTC 95%, 0,88 – 0,98), với độ nhạy khoảng 85,7% và độ đặc hiệu khoảng 78,7%.
- Chiều dài kênh cổ tử cung trung bình ở nhóm chứng cũng cao hơn đáng kể so với nhóm dọa sinh non – sinh đủ tháng và sinh non, lần lượt là 39,7 mm so với 24,7 mm và 22,6 mm ($p < 0,01$). Do nhóm có triệu chứng dọa sinh non có chiều dài kênh cổ tử cung trung bình tương đương nhau nên các tác giả nghiên cứu cho rằng nồng độ endocan huyết thanh là thông tin bổ sung giúp dự đoán chính xác nguy cơ sinh non trong khoảng thời gian ngắn sắp tới.
- Khi phân tích các yếu tố khác như tuổi mẹ, BMI, tiền sử sản khoa, tuổi thai khi thực hiện xét nghiệm, C-reactive protein và nồng độ hemoglobin đều cho thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm ($p > 0,05$).

Các tác giả cho rằng endocan có thể giữ vai trò quan trọng đối với phản ứng viêm đặc trưng của cơ quan, hoặc cũng có thể là dấu chỉ rối

loạn chức năng tế bào nội mô. Các nghiên cứu đã từng công bố trước đây cho thấy rằng nồng độ endocan huyết thanh tăng cao ở nhóm bệnh nhân nhiễm trùng và tại thời điểm khởi phát nhiễm trùng khi so với nhóm chứng. Dựa trên kết quả nghiên cứu, các tác giả đưa ra suy luận rằng nồng độ endocan huyết thanh của mẹ tăng có thể liên quan đến đặc điểm nổi trội của sinh non – đó là phản ứng viêm.

Theo kết luận của nhóm nghiên cứu, nồng độ endocan huyết thanh có thể giúp xác định

chính xác nhóm nguy cơ cao sinh non trong những trường hợp dọa sinh non và chiều dài kênh cổ tử cung tương đồng. Việc xác định chính xác thai phụ nguy cơ cao sinh non sẽ hỗ trợ tốt cho việc điều trị, chẳng hạn như sử dụng steroid đúng mục tiêu. Tuy nhiên, do cỡ mẫu nghiên cứu tương đối nhỏ, các tác giả vẫn thừa nhận cần thực hiện thêm những nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn và trên đối tượng thai kỳ nguy cơ cao để đánh giá chính xác hơn vai trò của endocan./.

BÁC SĨ NỘI TIẾT SINH SẢN LÀ “NGƯỜI CANH CỐNG” CHO VIỆC CHĂM SÓC SỨC KHỎE SINH SẢN NAM GIỚI Ở BẮC MỸ: KẾT QUẢ TỪ KHẢO SÁT VỀ ĐẶC ĐIỂM VÀ MÔ HÌNH THAM CHIẾU CỦA NAM GIỚI ĐẾN BÁC SĨ NAM KHOA ĐỂ KIỂM TRA SỨC KHỎE SINH SẢN

Samplaski MK, Smith JF, Lo KC, Hotaling JM, Lau S, Grober ED, Trussell JC, Walsh TJ, Kolettis PN, Chow VDW, Zini AS, Spitz A, Fischer MA, Domes T, Zeitlin SI, Fuchs EF, Hedges JC, Sandlow JL, Brannigan RE, Dupree JM, Goldstein M, Ko EY, Hsieh T-CM, Bieniek JM, Shin D, Nangia AK, Jarvi KA, 2019. Reproductive endocrinologists are the gatekeepers for male infertility care in North America: results of a North American survey on the referral patterns and characteristics of men presenting to male infertility specialists for infertility investigations. *Fertil. Steril.* 112, 657–662. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.06.011>

BS. Lý Thiện Trung, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ - Bệnh viện Mỹ Đức

Khoảng 15% cặp vợ chồng gặp vấn đề về hiếm muộn; trong đó, hiếm muộn do chồng chiếm đến khoảng 50%. Một số người chồng được đánh giá và chẩn đoán đầy đủ bởi bác sĩ nam khoa, nhưng một số khác lại không được quan tâm kỹ càng.

Hiệp hội Kỹ thuật Hỗ trợ sinh sản (The Society for Assisted Reproductive Technology – SART) đã kiến tạo kho dữ liệu ngày càng lớn, tập trung vào thụ tinh trong ống nghiệm (In vitro fertilization – IVF). Tuy nhiên, thông tin về hiếm muộn nam trong kho dữ liệu này còn khá hạn

chế dẫn đến việc trả lời những câu hỏi về dịch tễ học hiếm muộn nam là rất khó khăn. Năm 2013, Hiệp hội Nghiên cứu về sinh sản nam (The Society for the Study of Male Reproduction) đã thành lập Hệ thống Nghiên cứu Nam khoa (Andrology Research Consortium – ARC). Mục tiêu chung của ARC là xây dựng nên một cơ sở dữ liệu chuẩn hóa về đặc điểm dân số, đặc điểm lâm sàng, tiền căn sinh sản và những phương pháp điều trị trên nam giới đến kiểm tra sức khỏe sinh sản tại các phòng khám khắp Bắc Mỹ. Hiện nay ARC đang lấy dữ liệu từ 22 cơ sở có

hiếm muộn nam ở Bắc Mỹ, và hiện có 8 cơ sở khác đang chờ gia nhập. Tại các trung tâm trên, những nam giới đến khám sẽ được cung cấp một biểu mẫu gồm những câu hỏi về vấn đề sinh sản của bản thân, những biểu mẫu này được thu thập lại và đưa về dữ liệu trung tâm. Bài viết này được lấy từ kết quả phân tích cơ sở dữ liệu trên, nhằm mục đích trả lời giả thuyết rằng: “Nam giới đến kiểm tra về khả năng sinh sản thường được giới thiệu đến những bác sĩ nội tiết sinh sản hơn là bác sĩ hiếm muộn nam, và phần lớn trong số những cặp vợ chồng đó sẽ được thực hiện hỗ trợ sinh sản (ART) trước khi được chăm sóc sức khỏe sinh sản nam giới một cách đầy đủ”. Bảng câu hỏi về sức khỏe sinh sản nam được xây dựng bởi những bác sĩ niệu khoa ở khắp Mỹ và Canada. Những câu hỏi đã được thử nghiệm và sửa chữa trước khi đưa ra bản hoàn thiện cuối cùng. Bản hoàn thiện đã được đồng ý bởi tất cả các thành viên của ARC trước khi được đưa đến các trung tâm. Bảng câu hỏi này chỉ gồm một trang theo cấu trúc của Teleforms có thể scan được, được thực hiện bởi chính bệnh nhân đến khám. Những thông tin trong bảng câu hỏi gồm:

- Tuổi vợ chồng.
- Chủng tộc.
- Chiều cao.
- Cân nặng.
- Tiền sử sinh sản.
- Kết quả xét nghiệm tinh trùng trước đây.
- Điều trị hiếm muộn trước đây.
- Hút thuốc lá.
- Uống rượu.
- Dùng chất gây nghiện.
- Sử dụng testosterone và thuốc nhóm ức chế 5 α -reductase.

Sau khi bệnh nhân đã điền xong, bác sĩ lâm sàng sẽ thăm khám, chỉ định cận lâm sàng và cuối cùng hoàn thành chẩn đoán về hiếm muộn nam (giãn tĩnh mạch thừng tinh, tinh trùng ít, yếu hay dị dạng) trên bảng câu hỏi. Bảng câu hỏi sau đó sẽ được đưa về Đại học California để đọc dữ liệu bằng phần mềm của Teleforms hoặc nhập tay, những thông tin thiếu sót được tính là

“missing” và được để trống. Cơ sở dữ liệu chính được đặt tại đại học Toronto.

Từ tháng 5 năm 2015 đến tháng 5 năm 2018, có tổng cộng 4.287 nam giới đã thực hiện bảng câu hỏi từ 22 trung tâm. Kết quả được thể hiện ở các bảng dưới đây.

Đây là cơ sở dữ liệu đa trung tâm đầu tiên ở Bắc Mỹ về hiếm muộn nam. Và với kết quả này, nhóm nghiên cứu thấy được một số điều đáng

Bảng 1. Đặc điểm dân số (n = 4.287).

Đặc điểm	Nam	Nữ
Tuổi	40 $\pm$ 7,43	37 $\pm$ 4,94
Nam độc thân	1.187 (27,7)	
Chủng tộc		
– Da trắng	2288 (53,4)	
– Gốc Á	799 (18,6)	
– Gốc Phi	236 (5,5)	
– Hawaii bản xứ	8 (0,2)	
– “Khác”	791 (18,5)	
– Không được trả lời	121 (2,8)	

Bảng 2. Tiền sử sinh sản và điều trị hiếm muộn – hiếm muộn trước đây.

Tiền sử sinh sản	Số lượng (%)
Hiếm muộn nguyên phát hay thứ phát	
– Nguyên phát	3.490 (81,4)
– Thứ phát (gia đình hiện tại)	609 (14,2)
– Thứ phát (gia đình trước)	149 (3,5)
Nguồn gửi bệnh	
– Bác sĩ phụ khoa	2.559 (59,7)
– Bác sĩ gia đình	833 (19,4)
– Tự đến	178 (4,2)
– Bác sĩ niệu khoa	428 (10)
– Bác sĩ nội tiết	47 (1,1)
– Bạn bè hoặc người thân	23 (0,5)
– Khác	219 (5,1)
Từng khám sức khỏe sinh sản nam	205 (4,8)
Kỹ thuật điều trị hiếm muộn trước đây	
– IUI	517 (12,1)
– IVF	211 (4,9)

Bảng 3. Tiền căn sử dụng rượu, thuốc lá và các chất khác.

Loại sử dụng và tần suất	Số lượng (%)
Rượu, số ly chuẩn/ngày	
– Có sử dụng	3.929 (91,7)
– < 1	1.522 (38,7)
– 1	380 (9,7)
– 2	244 (6,2)
– 3	134 (3,4)
– ≥ 4	123 (3,1)
– Không báo số lượng	1526 (38,8)
Hút thuốc lá, số gói/ngày	
– Có hút thuốc lá	643 (15)
– < 1	498 (77,5)
– 1	95 (14,8)
– 2	13 (2)
– > 2	37 (5,9)
Cần sa	
– Có sử dụng	526 (12,3)
– Mỗi ngày	7 (1,3)
– Vài lần/tuần	18 (3,4)
– Mỗi tuần	5 (1)
– Mỗi tháng hoặc ít hơn	60 (1,4)
Cocaine	60 (1,4)
Opiate	14 (0,3)

chú ý. Bác sĩ phụ khoa lại là bác sĩ đầu tiên tiếp xúc với nam giới có vấn đề về sinh sản (chiếm tỷ lệ gần 60%). Điều này có cho thấy bác sĩ phụ khoa về nội tiết sinh sản chính là “người canh cổng” trong việc chăm sóc sức khỏe sinh sản ở Bắc Mỹ. Dữ liệu cũng cho thấy, nhiều cặp vợ chồng được điều trị hỗ trợ sinh sản trước khi được kiểm tra toàn diện về mặt sức khỏe sinh sản nam giới. Và vì các cặp vợ chồng được điều trị hỗ trợ sinh sản thành công sẽ không đến bác sĩ nam khoa, cho nên tỷ lệ được điều trị trước khi đến khám tại bác sĩ nam khoa sẽ còn cao hơn nữa. Câu hỏi được đặt ra ở đây không phải là hỗ trợ sinh sản có giúp điều trị một số vấn đề hiếm muộn nam hay không, mà là liệu rằng những nam giới có vấn đề về sinh sản có nên được đánh giá bởi bác sĩ nam khoa hay không.

Bảng 4. Những thuốc có khả năng ảnh hưởng đến khả năng sinh sản nam.

Thuốc	Số lượng (%)
Testosterone ngoại sinh	68 (1,6)
Finasteride	37 (0,9)
Steroid	67 (1,6)
Cuối cùng là chẩn đoán của bác sĩ lâm sàng, mặc dù số lượng báo được trả lời mục này còn ít (532), kết quả:	
Chẩn đoán	Số lượng (%)
Vô tinh không bế tắc	76 (14,3)
Vô tinh bế tắc	100 (18,8)
Tinh trùng ít	176 (33,1)
Tinh trùng yếu	191 (35,9)
Tinh trùng dị dạng	124 (23,3)
Thể tích xuất tinh ít	49 (4,9)
Không xuất tinh được	7 (1,3)
Giãn tĩnh mạch thừng tinh	100 (18,8)

Hiệp hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ (American Society for Reproductive Medicine – ASRM) đã khẳng định: “Ít nhất, để đánh giá khả năng sinh sản của một cặp vợ chồng, người nam cần được đánh giá về tiền sử sinh sản và thực hiện ít nhất một lần tinh dịch đồ. Nếu như có vấn đề bất thường, cần thiết phải gửi đến bác sĩ có kinh nghiệm về nam khoa. Điều này cũng được Tổ chức Niệu khoa Châu Âu (European Urology Association – EAU), Barrat và cộng sự nhắc đến khi đề xuất cho Tổ chức Y tế Thế giới (WHO).

Việc đánh giá yếu tố hiếm muộn nam có 4 vai trò:

1. Nhận diện những nguyên nhân hiếm muộn có thể phục hồi được: dùng thuốc (testosterone ngoại sinh, thuốc nhóm ức chế 5 α -reductase), thay đổi lối sống có thể ảnh hưởng đến hiếm muộn (uống rượu và dùng chất kích thích), giãn tĩnh mạch thừng tinh nặng.

2. Nhận diện những bất thường về di truyền: có thể làm giảm khả năng sinh sản hoặc gây ra bất thường về di truyền có thể ảnh hưởng đến đứa trẻ được sinh ra.

3. Đưa ra hướng xử trí rõ ràng cho các cặp vợ chồng: Nhiệm vụ của cả bác sĩ phụ khoa và bác

sĩ nam khoa là tư vấn thống nhất, rõ ràng và đầy đủ cho các cặp vợ chồng về hướng xử trí, tiên lượng, nguy cơ và chi phí.

4. Nhận diện những yếu tố ảnh hưởng đến sức khỏe nam giới: Nhóm tác giả không đề cập đến những vấn đề sức khỏe của người nam. Tuy nhiên, Kolettis và Sabanegh đã thực hiện giải phẫu bệnh trên 6% bệnh nhân nam đến khám nam khoa và phát hiện một số bệnh nhân có mắc ung thư tinh hoàn và/hoặc ung thư tuyến tiền liệt trên lâm sàng. Những vấn đề sức khỏe này có thể bị bỏ sót nếu như người nam không được thăm khám bởi bác sĩ nam khoa. Tương tự, những người nam có các thông số tinh dịch đồ bất thường có nguy cơ cao mắc bệnh lý về nội

tiết, tuần hoàn, niệu dục và da liễu, cũng như tăng nguy cơ mắc ung thư.

Hạn chế của nghiên cứu này là vấn đề sai lệch do việc bệnh nhân tự cung cấp thông tin (không chính xác, không hoàn thành tất cả các câu hỏi, từ chối tham gia) cũng như nghiên cứu thực hiện trên nhóm đối tượng đến khám tại bác sĩ nam khoa. Khi đặt các hạn chế của nghiên cứu sang một bên, có thể nhận thấy dễ dàng rằng, bệnh nhân thường được thực hiện hỗ trợ sinh sản trước khi đến khám bác sĩ nam khoa, điều này không phù hợp với khuyến cáo của ASRM: “Nếu kết quả đánh giá ban đầu có bất thường, cần phải gửi đến bác sĩ nam khoa có kinh nghiệm”./.

TỶ LỆ PHÂN MẢNH DNA TINH TRÙNG CỦA NHỮNG NGƯỜI ĐÀN ÔNG HIẾM MUỘN

Vinnakota C, Cree L, Peek J and Morbeck DE (2019). Incidence of high sperm DNA fragmentation in a targeted population of subfertile men. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 1–7.

ThS. Phạm Thanh Liêm – IVFMD Phú Nhuận

Yếu tố vô sinh nam ảnh hưởng đến khoảng 50% các cặp vợ chồng hiếm muộn và là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây vô sinh ở các cặp vợ chồng đang điều trị IVF (Flynn, 2014; Simon và cs, 2014). Một tỷ lệ đáng kể những người đàn ông có chất lượng tinh dịch bình thường trong xét nghiệm tinh dịch đồ vẫn được xem là hiếm muộn (Host và cs, 1999; Saleh và cs, 2003), điều này cho thấy còn những thông số khác trong tinh dịch góp phần gây ra vô sinh không rõ nguyên nhân, một trong số đó chính là các yếu tố di truyền như tổn thương DNA (Evenson và Wixon 2006), RNA tinh trùng (Rogenhofer và cs, 2017; Gdía và cs, 2018) hoặc thay đổi cấu trúc bộ gen (Ioannou và Tempest, 2018). Tính toàn vẹn DNA tinh trùng có thể

bị tổn hại do bị phân mảnh, thông qua sự phá vỡ chuỗi DNA mạch đơn hoặc kép (Osman, 2015). Phân mảnh DNA tinh trùng (sperm DNA fragmentation – SDF) ở mức cao có liên quan đến việc chậm có con, giảm khả năng thụ tinh, chậm phát triển phôi giai đoạn sớm, tỷ lệ sảy thai cao hơn và sảy thai tái phát sau khi điều trị IVF (Evenson và cs, 1980, 1999; Morris và cs, 2002; Carrell và cs, 2003; Zini và cs, 2008). Do đó, việc xác định các mức độ phân mảnh DNA tinh trùng có thể đóng vai trò là một dấu hiệu về khả năng sinh sản và có thể giúp dự đoán sự thành công của IVF.

Có nhiều phương pháp kiểm tra độ phân mảnh DNA tinh trùng, bao gồm xét nghiệm cấu trúc NST tinh trùng (sperm chromatin structure

assay – SCSA), sử dụng DNA bị biến tính sợi đơn phát màu huỳnh quang khi tinh trùng đi qua máy đo dòng chảy tế bào; xét nghiệm TUNEL, trong đó đoạn DNA phân mảnh được gắn nhãn huỳnh quang; xét nghiệm COMET, sử dụng gel điện di để phân biệt các đoạn DNA phân mảnh. Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện bằng các xét nghiệm khác nhau, chủ yếu tìm kiếm một mối liên hệ giữa tỷ lệ có thai và mức SDF cao (Tomsu và cs, 2002; Virro và cs, 2004; Tomlinson và cs, 2013). Trong khi mỗi xét nghiệm có những ưu nhược điểm khác nhau, nghiên cứu này lựa chọn sử dụng phương pháp SCSA bởi vì số lượng nghiên cứu cho kết quả tốt và ổn định nhất trong số các xét nghiệm kể trên.

Mặc dù mối liên hệ giữa SDF và khả năng sinh sản đã được nghiên cứu rộng rãi, nhưng chỉ định cụ thể cho xét nghiệm này vẫn chưa được xác định rõ. Hiện nay, xét nghiệm SDF được áp dụng cho một số trường hợp lâm sàng, bao gồm giãn tĩnh mạch thường tinh, vô sinh không rõ nguyên nhân, sảy thai tái phát và thất bại làm tổ nhiều lần (Cho và cs, 2017). Xét nghiệm cũng có thể được chỉ định cho những bệnh nhân thất bại trong việc thụ thai dù đã áp dụng hỗ trợ sinh sản (ART) hoặc những người có sự phát triển phôi kém không rõ nguyên nhân, điều này giúp bác sĩ hướng dẫn bệnh nhân đưa ra quyết định liên quan đến việc sử dụng giao tử của người hiến tặng, khi chưa rõ có nên xin tinh trùng hoặc noãn hay không.

Tính toàn vẹn DNA tinh trùng rất quan trọng với khả năng sinh sản, các nhà khoa học trong nghiên cứu này đã tiến hành thực hiện các hướng dẫn kiểm tra phân mảnh DNA tinh trùng (SDF) dựa trên các yếu tố rủi ro bằng cách sử dụng xét nghiệm cấu trúc NST tinh trùng (Sperm chromatin structure assay – SCSA). Mục đích của nghiên cứu hồi cứu này là để mô tả đặc điểm SDF và các yếu tố liên quan (tuổi, thông số tinh dịch, tình trạng hút thuốc và BMI) đối với nam giới hiếm muộn ($n = 1082$) và người hiến tinh trùng ($n = 234$). Để hỗ trợ nghiên cứu, từ năm 2011 các phòng khám đặt ra các hướng dẫn

để cung cấp xét nghiệm SDF thử nghiệm cho nam giới ≥ 50 tuổi, hút thuốc, chỉ số BMI ≥ 30 kg/m², giãn tĩnh mạch thường tinh, đặc biệt trong trường hợp các cặp vợ chồng vô sinh kéo dài hoặc sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân.

Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ số phân mảnh DNA tinh trùng (sperm DNA fragmentation index – DFI) trung bình ở những người tham gia thử nghiệm là $12,1 \pm 9,8\%$ với tuổi trung bình $41 \pm 7,3$. Những bệnh nhân tham gia có thông số tinh dịch trong phạm vi bình thường theo tiêu chuẩn của WHO (năm 2010) về các thông số như: mật độ ($> 15 \times 10^6/\text{ml}$), thể tích ($> 1,5$ ml) và độ di động ($> 40\%$). Chỉ số BMI trung bình là $27,1 \pm 4,4$ và tình trạng hút thuốc chiếm 10% so với gần 90% chưa bao giờ hút thuốc.

Kết quả tỷ lệ nam giới có SDF thấp ($< 15\%$), trung bình ($15 - 30\%$) và cao ($> 30\%$) ở những người tham gia thử nghiệm lần lượt là 74,8% so với 19,4% và 5,8%. Nam giới có DFI cao có độ tuổi lớn hơn ($45 \pm 9,5$ tuổi so với $38 \pm 6,7$ tuổi) và có tỷ lệ di động thấp hơn ($38,8 \pm 16,1\%$ so với $55,3 \pm 15,8\%$) khi so sánh với nam giới có DFI bình thường.

Trong nhóm nghiên cứu phân theo độ tuổi và các mức độ di động, 17% nam giới ở nhóm có tuổi cao nhất và khả năng di động thấp nhất có DFI cao hơn ($> 30\%$). Tiến hành lặp lại thử nghiệm sau khi can thiệp bằng cách khuyên dùng tối thiểu ba tháng trị liệu bằng thuốc chống oxy hóa cho 29 cặp vợ chồng mà người chồng có DFI cao ($35 \pm 9,5\%$). Ở lần kiểm tra tiếp theo được thực hiện trong khoảng từ 3 đến 8 tháng sau đó, 40% được báo cáo có sử dụng chất chống oxy hóa và đều thực hiện thay đổi lối sống như giảm cân, cải thiện chế độ ăn uống và tập thể dục thường xuyên hơn. Kết quả thay đổi đáng kể khi có đến 71,4% đã giảm DFI xuống phạm vi trung bình hoặc thấp. Trong số đó, có 14 cặp vợ chồng đã có thai tự nhiên, 13 cặp có con sau khi thực hiện kỹ thuật IVF hoặc ICSI.

Các nghiên cứu trước đây cho thấy tuổi mẹ ảnh hưởng đến tỷ lệ thụ tinh và có liên quan đến nguy cơ làm thay đổi cấu trúc di truyền ở

bé sinh ra (Schwartz và cs, 1982; Ford và cs, 2000). Trong nghiên cứu này, các tác giả phân tích yếu tố tuổi người cha cũng có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, khi mà nhiều người đàn ông đang cố gắng để có con khi tuổi đã lớn, nên cần có những thông tin để hiểu rõ hơn về ảnh hưởng của tuổi nam đối với khả năng sinh sản. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng khi tuổi cha tăng lên, đồng thời có sự gia tăng mức độ phân mảnh DNA tinh trùng và có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị IVF, bao gồm giảm số phôi hữu dụng, tăng tỷ lệ sảy thai và giảm tỷ lệ mang thai (Klonoff-Cohen và Natarajan, 2004; Moskovtsev và cs, 2006; Belloc và cs, 2014a; Wu và cs, 2016; Kaarouch và cs, 2018).

Nghiên cứu này cho thấy những người đàn ông lớn tuổi với tinh trùng có khả năng di động kém có chỉ số phân mảnh DNA cao hơn những người đàn ông trẻ tuổi với khả năng di động tinh trùng bình thường. Xét nghiệm phân mảnh DNA tinh trùng có thể được chỉ định dựa trên tuổi tác và khả năng di động của tinh trùng, từ đó làm giảm các xét nghiệm không cần thiết. Các tác giả tin rằng đây là thông tin mới liên quan đến áp dụng SDF và phát hiện này sẽ giúp hướng dẫn thực hành các trường hợp cần tiến hành xét nghiệm. Hơn nữa, nghiên cứu cung cấp thêm bằng chứng cho thấy thay đổi lối sống có thể làm giảm sự phân mảnh DNA tinh trùng ở nam giới có DFI cao./.

TỔNG QUAN MỚI 2019 CẬP NHẬT VỀ HỆ THỐNG TIME-LAPSE TRONG NUÔI CẤY VÀ ĐÁNH GIÁ PHÔI TRONG ĐIỀU TRỊ THỤ TINH TRONG ống NGHIỆM

Armstrong S, Bhide P, Jordan V, Pacey A, Marjoribanks J, Farquhar C. Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019.

CNSH. Trần Hà Lan Thanh - IVFMD Phú Nhuận

Tổng quan hệ thống Cochrane năm 2018 đã cho thấy với các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) đến thời điểm đó, kết cục lâm sàng chưa được cải thiện khi lựa chọn phôi chuyển bằng đánh giá time-lapse (TLM – Time-lapse monitoring). Tổng quan hệ thống Cochrane khác năm 2019 đã được thực hiện lại cũng trên nền tảng tương tự, nhưng có điểm khác biệt là tổng hợp phân tích nhiều RCT hơn nhằm cập nhật lại hiệu quả của TLM trong lựa chọn phôi chuyển nhằm cải thiện kết cục thai kỳ của thụ tinh trong ống nghiệm. Hệ thống nuôi cấy phôi kết hợp với camera quan sát liên tục time-lapse đã được sử dụng rộng rãi ở nhiều trung tâm IVF trên thế giới và được xem như là một trong

những công cụ lựa chọn phôi chuyển. TLM giúp theo dõi liên tục sự phát triển của phôi, giám sát phôi an toàn trong tủ cấy, và còn cung cấp nhiều thông tin về phôi nhằm chọn phôi tiềm năng cho sử dụng nhằm gia tăng hiệu quả điều trị thụ tinh trong ống nghiệm, nên được xem là vượt trội hơn so với hệ thống nuôi cấy truyền thống gián đoạn. Một số nghiên cứu đã cho thấy TLM giúp lựa chọn phôi tiềm năng làm tổ tốt hơn, dẫn đến tỷ lệ trẻ sinh cao hơn so với nuôi cấy tủ thông thường kết hợp đánh giá phôi bằng hình thái học. Tuy nhiên, giá trị lâm sàng của TLM chỉ được công nhận ở vài nghiên cứu.

Bài tổng quan đăng trên Cochrane 2019 này phân tích 9 RCT từ năm 2010 – 2018 (N=

2.955) với 3 kiểu thiết kế nghiên cứu đoàn hệ: (1) Nuôi cấy TLM + đánh giá hình thái của phôi ghi nhận bằng TLM so với nuôi cấy thường + lựa chọn phôi bằng hình thái, (2) TLM sử dụng phần mềm lựa chọn phôi so với TLM + đánh giá hình thái của phôi ghi nhận bằng TLM, (3) TLM dùng phần mềm lựa chọn phôi so với nuôi cấy thường + lựa chọn phôi bằng hình thái.

Kết quả phân tích cho thấy:

- Theo thiết kế 1, không có khác biệt về tỷ lệ trẻ sinh sống hoặc tỷ lệ thai diễn tiến (OR = 0,91; KTC 95%, 0,67 – 1,23; 3 RCT, N = 826, $I^2 = 33\%$), và tỷ lệ sẩy thai (OR = 1,9; KTC 95%, 0,99 – 3,61; 3 RCT, N = 826, $I^2 = 0\%$), tỷ lệ sinh non (OR = 1,00; KTC 95%, 0,13 – 7,49; 1 RCT, N = 76) và thai lâm sàng (OR = 1,06; KTC 95%, 0,79 – 1,41; 4 RCT, N = 875, $I^2 = 0\%$), tất cả các chứng cứ trên đều có chất lượng thấp.
- Theo thiết kế 2, không có số liệu về trẻ sinh sống hoặc sinh non và không có khác biệt về tỷ lệ thai diễn tiến (OR = 0,61; KTC 95%, 0,32 – 1,2; 1 RCT, N = 163), tỷ lệ sẩy thai (OR = 1,39; KTC 95%, 0,64 – 3,01; 2 RCT, N = 463, $I^2 = 0\%$) và tỷ lệ thai lâm sàng (OR = 0,97; KTC

95%, 0,67 – 1,42; 2 RCT, N = 463, $I^2 = 0\%$), chất lượng chứng cứ đều rất thấp.

– Còn theo thiết kế 3, cũng không có khác biệt về tỷ lệ trẻ sinh sống (OR = 1,21; KTC 95%, 0,92 – 1,36; 3 RCT, N = 1617, $I^2 = 84\%$), tỷ lệ sẩy thai (OR = 0,63; KTC 95% 0,45 – 0,89; 3 RCT, N = 1.617, $I^2 = 0\%$), thai lâm sàng (OR = 0,95; KTC 95% 0,78 – 1,16; 3 RCT, N = 1.617, $I^2 = 89\%$). Chất lượng chứng cứ ở trong khoảng từ rất thấp đến thấp.

Như vậy, dù TLM giúp chọn lọc phôi có khả năng tạo phôi nang, làm tổ cao, nhưng chưa làm cải thiện kết cục lâm sàng như thai diễn tiến, trẻ sinh sống, giảm tỷ lệ sẩy thai, sinh non. Tuy nhiên, các chứng cứ hiện tại khẳng định về tính hiệu quả và an toàn lâm sàng của hệ thống time lapse có chất lượng trong khoảng từ rất thấp đến chấp nhận được. Trong tương lai vẫn cần thêm các nghiên cứu RCT nhằm đánh giá rõ ràng hơn và khẳng định về hiệu quả lâm sàng của TLM.

TLM ngày càng được nhiều trung tâm IVF ở Việt Nam áp dụng. Gần đây, số liệu từ các nghiên cứu ở Việt Nam cũng cho thấy tiềm năng của kỹ thuật này tại Việt Nam./

MỜI GỬI BÀI VIẾT ĐĂNG TẠP CHÍ PHỤ SẢN



Tổng Biên tập: GS. TS. Cao Ngọc Thành

Phó Tổng Biên tập:

- PGS. TS. Nguyễn Vũ Quốc Huy
- ThS. BS. Hồ Mạnh Tường

Tổng thư ký tòa soạn: PGS. TS. Lê Minh Tâm

Bộ môn Phụ Sản - Trường Đại học Y Dược Huế

Số 6 Ngô Quyền, TP. Huế, Điện thoại: 0234.626 9696, Fax: 0234. 3826269

Email: tapchiphusan.vn@gmail.com, Website: <https://vjog.vn/>



Thẻ lệ đăng bài