

# ĐIỂM BÁO

## SẢN KHOA VÀ SƠ SINH

### XÉT NGHIỆM DỰA TRÊN TRÌNH TỰ GEN CÓ HIỆU QUẢ TRONG VIỆC PHÁT HIỆN MỘT SỐ KHIẾM KHUYẾT VỀ DI TRUYỀN Ở THAI NHI

Nguồn: Am J Hum Genet. 2013 Feb 7

Các nhà nghiên cứu đã phát triển một xét nghiệm sàng lọc mới cho phép phát hiện các bất thường thai nhi trong máu người mẹ bằng kỹ thuật lập trình tự DNA tự do của thai nhi (cell-free DNA - cfDNA) chiết xuất từ huyết tương.

Họ hy vọng xét nghiệm này sẽ trở thành một giải pháp thay thế an toàn và hiệu quả cho phụ nữ mang thai, những người không muốn phải trải qua các xét nghiệm chẩn đoán các bất thường nhiễm sắc thể thai nhi đang được sử dụng hiện tại, do các nguy cơ rủi ro liên quan đến sảy thai có thể xảy ra khi tiến hành thủ thuật xâm lấn.

Tác giả nghiên cứu Richard Rava (Verinata Health, California, Mỹ) trong một thông cáo báo chí đã phát biểu: “Đây là lần đầu tiên một nghiên cứu chứng tỏ rằng tất cả các thông tin có thể có được bằng một xét nghiệm không xâm lấn dựa trên mẫu máu của sản phụ gần như ngang bằng với các xét nghiệm có sử dụng thủ thuật xâm lấn để chẩn đoán”.

Rava và các cộng sự đã trích được các cfDNA từ máu của 11 sản phụ, những phụ nữ có thai nhi bị khiếm khuyết nhiễm sắc thể với các hình thái khác nhau, bao gồm một phần nhiễm sắc thể nhân đôi và khuyết đoạn, chuyển đoạn, thể khảm, và thể ba nhiễm sắc thể 20. Các kết quả này có giá trị giống với sự chẩn đoán karyotypes được thực hiện bằng các quy chuẩn hiện nay như sinh thiết gai nhau hoặc chọc ối.

Theo báo cáo trong tạp chí American Journal of Human Genetics, các nhà nghiên cứu đã sử dụng một kỹ thuật có tên gọi là lập trình tự song song hàng loạt (massively parallel sequencing -

MPS) để phân tích các mẫu cfDNA nhằm đánh giá bất thường một phần nhiễm sắc thể thai nhi từ các phần cfDNA của thai nhi hiện diện trong huyết thanh mẹ (thường là 10-15%).

Rava và nhóm nghiên cứu tìm thấy rằng tất cả các khuyết đoạn vi thể, nhân đôi, chuyển đoạn và các trường hợp thể tam nhiễm sắc thể 20 được phát hiện bởi MPS (n = 7). Một trong các trường hợp được phát hiện là một khuyết đoạn vi thể rất nhỏ 300 kb, và MPS cũng thành công trong việc cung cấp thông tin chi tiết hơn so phương pháp chỉ sử dụng phân tích caryotype đối với hai trường hợp chuyển vị, điều này có nghĩa phương pháp MPS cung cấp những thông tin về nguồn gốc nhiễm sắc thể của các vật liệu di truyền bổ sung và những điểm bị đứt gãy do sự chuyển đoạn.

Tuy nhiên, MPS đã không phát hiện bốn trường hợp thể khảm được chẩn đoán thông qua phân tích karyotype ở giai đoạn phân bào.

Rava đã kết luận rằng: “Một xét nghiệm không xâm lấn như vậy có thể hữu ích về mặt lâm sàng trong tương lai gần, đặc biệt là đối với phụ nữ hoặc có chống chỉ định hoặc không thể thực hiện một thủ thuật xâm lấn”, “Công trình này gợi ý một hướng nghiên cứu mới thú vị trong tương lai đối với việc phát hiện thường xuyên những bất thường trong toàn bộ bộ gen của thai nhi nhưng không xâm lấn”

### PHÂN TÍCH MICROARRAY LÀ XÉT NGHIỆM TỐT NHẤT ĐỂ CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN

Nguồn: N Engl J Med. 2012 Dec 6.

Những kết quả nghiên cứu của Mỹ cho thấy phân tích microarray nhiễm sắc thể có thể xác định nhiều thông tin hơn một cách đáng kể về lâm sàng để chẩn đoán tiền sinh so với karyotyping, và có thể ngang bằng để làm nổi bật aneuploidies có sắp xếp lại không cân bằng.

Trưởng nhóm nghiên cứu Ronald Wapner, từ Trung tâm Y tế Đại học Columbia ở New York, nói với báo chí: “Dựa trên những phát hiện của chúng tôi, chúng tôi tin rằng trong tương lai, nên thay thế karyotyping bằng microarray như là phương pháp tiêu chuẩn để đánh giá các bất thường nhiễm sắc thể thai nhi. Những nhiễm sắc thể bị mất đoạn ở mức độ vi thể và trùng lặp được tìm thấy với microarray thường kết hợp với các vấn đề có ý nghĩa quan trọng về mặt lâm sàng”.

Ông nói thêm: “Chúng tôi hy vọng rằng trong tương lai khi microarray có thể được thực hiện nhưng không cần các thủ thuật xâm lấn, với phương pháp microarray có thể sẽ cung cấp cho phụ nữ có thai những thông tin đầy đủ nhất về thai nhi nếu họ mong muốn”.

Các nhà nghiên cứu đã thực hiện lấy mẫu từ 2275 phụ nữ mang đơn thai bằng thủ thuật sinh thiết gai nhau và 2131 phụ nữ bằng phương pháp chọc dò nước ối tại 29 trung tâm chẩn đoán trước sinh. Các chỉ chẩn đoán tiền sản bao gồm: sản phụ tuổi chiếm 46,6% các trường hợp, sàng lọc trước sinh thai nhi có kết quả nguy cơ hội chứng Down chiếm 18,8%, cấu trúc cơ quan thai nhi bất thường trên siêu âm chiếm 25,2% và 9,4% còn lại do các nguyên nhân khác.

Nhóm nghiên cứu đã báo cáo trong tạp chí “New England Journal of Medicine”, việc phân tích microarray DNA thành công trong 98,8% các trường hợp. Trong số 4282 mẫu được phân tích, đầu tiên nhóm nghiên cứu thực hiện phân tích theo phương pháp karyotyping tiêu chuẩn, đã phát hiện 7,4% có nhiễm sắc thể thường và 1,3% có nhiễm sắc thể giới tính bị thể lệch bội.

Sau đó, tất cả những mẫu nghiệm đã được xác định lại với phân tích microarray. Tám trong số những trường hợp này là thể khảm trên microarray nhưng không được phát hiện trên karyotyping. Ngoài ra, phân tích microarray xác định được tất cả 22 trường hợp sắp xếp lại không cân bằng, như là một trong những dạng của thể khảm.

Theo dự kiến, trong số những trường hợp sắp xếp lại dường như cân bằng được xác định

bằng karyotyping sẽ không có bất thường khi phân tích microarray. Hai trong số ba nhiễm sắc thể đánh dấu phát hiện trên karyotyping đã được phát hiện trên microarray. Tất cả 17 mẫu tam bội được xác định trên microarray.

Với ý nghĩa về lâm sàng, các phân đoạn nhiễm sắc thể bị hiện tượng lệch bội lẻ đã được làm rõ trên phân tích microarray mà không được phát hiện với phương pháp karyotyping. Trong tất cả các trường hợp được phân tích theo phương pháp microarray, 1399 mẫu được xác định là có số biến thể sao chép, trong đó 1234 mẫu được phân loại là phổ biến và lành tính và 35 mẫu trong số đó được xác định trước nằm trong danh sách của các biến thể gây bệnh. Còn lại trong số 94 biến thể có bất thường về số lượng bản sao, 61 được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Trong trường hợp với karyotypes bình thường, 6,0% có kết quả lâm sàng có liên quan trên microarray, trong đó có 1,7% phụ nữ lớn tuổi được xét nghiệm chẩn đoán và 1,6% của những trường hợp sàng lọc thai kỳ có nguy cơ cao về hội chứng Down.

## TĂNG HUYẾT ÁP THAI KỲ CẦN ĐƯỢC TIẾP TỤC THEO DÕI CHẶT CHẼ

Nguồn: Spaan JJ, Brown MA. Can we protect the kidneys after hypertensive pregnancy? CMAJ. 2013 Feb 19;185(3):199-200.

Một nghiên cứu trên Tạp chí Hiệp hội Y khoa Canada (Canadian Medical Association Journal) cho thấy những phụ nữ bị tăng huyết áp mà có biến chứng trong thời kỳ mang thai có nhiều nguy cơ phát triển thành bệnh thận mãn tính và bệnh thận giai đoạn cuối.

Julia Spaan (Maastricht University Medical Center, Netherlands), Mark Brown (University of New South Wales, Sydney, Australia) đã nhấn mạnh trong phần bản luận được công bố trên tạp chí đó: Điều đó cũng làm nổi bật một trong những mối nguy hiểm trong điều trị lâm sàng hiện nay. Bởi vì, mặc dù những sản phụ bị tăng huyết áp trong thai kỳ được chú ý và theo dõi tích cực trong thời kỳ mang thai, nhưng hiện nay

không có hệ thống y tế theo dõi huyết áp hoặc các yếu tố nguy cơ tim mạch và thận sau khi sinh”, Nguy cơ đối với bệnh thận giai đoạn cuối tăng lên với mức độ nghiêm trọng tùy thuộc vào các rối loạn tăng huyết áp, phụ nữ bị tăng huyết áp thai kỳ có nguy cơ tăng 9,03 lần, trong khi những người có tiền sản giật hoặc sản giật có nguy cơ tăng 14,0 lần. Sự kết hợp này đã loại trừ các yếu tố gây nhiễu khác, bao gồm bệnh mạch vành, suy tim sung huyết, và tăng lipid máu.

Sau khi kiểm soát tăng huyết áp và bệnh tiểu đường xảy ra sau thai kỳ, nguy cơ mắc bệnh thận giai đoạn cuối là giảm đi một cách đáng kể. Tuy nhiên, nguy cơ xảy ra bệnh lý này vẫn còn gấp 2,72 lần so với những phụ nữ không bị tăng huyết áp thai kỳ.

Do đó, Fung-Chang Sung (China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan) cùng các cộng sự đã nhấn mạnh trong báo cáo như sau: Nguy cơ tăng huyết áp và tiểu đường tăng lên do rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ và những điều này có thể là bước trung gian trong sự phát triển của bệnh thận giai đoạn cuối.

Các nhà nghiên cứu đã tìm kiếm và thu thập số liệu cho nghiên cứu của họ từ 26.651 phụ nữ ở độ tuổi từ 19 đến 40 và đã bị tăng huyết áp trong thai kỳ từ năm 1998 đến 2009. Trong nghiên cứu này, mỗi 8 phụ nữ tăng huyết áp trong thai kỳ có cùng tuổi (có tính thêm cả ngày sinh) thì có một người không bị biến chứng của bệnh lý tăng huyết áp.

Tỷ lệ mới mắc chưa điều chỉnh về bệnh thận mãn tính là 7,24 trên 10.000 người-năm ở phụ nữ có biến chứng cao huyết áp, và 0,67 trên 10.000 người-năm ở những người không có. Spaan và Brown lưu ý rằng dân số Đài Loan có một tỷ lệ tương đối cao của bệnh thận mãn tính, tuy nhiên tỷ lệ bệnh lý thận mãn tính kết hợp với tăng huyết áp thai kỳ phù hợp với những phát hiện trước đó từ một nghiên cứu thuần tập ở Na Uy, điều đó làm cho nó có khả năng thích hợp một cách rộng rãi.

Spaan và Brown nhấn mạnh rằng tăng huyết

áp thai kỳ cũng làm tăng nguy cơ của phụ nữ cho bệnh tim mạch sau này.

Họ nói rằng: “Lý tưởng nhất, việc quản lý nguy cơ bệnh lý tim mạch sẽ được theo dõi vài tháng sau khi bị tăng huyết áp thai kỳ bằng một phương pháp tiếp cận đa ngành, bao gồm các bác sĩ đa khoa, nội thận, tim mạch, sản khoa, dinh dưỡng và chuyên gia liệu pháp vận thể chất”. “Một vai trò nổi bật đó là lối sống cần được can thiệp để thúc đẩy một cuộc sống lành mạnh trong các gia đình trẻ.”

## PHỤ KHOA TỔNG QUÁT VÀ UNG THƯ PHỤ KHOA

### BEVACIZUMAB CẢI THIỆN CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

Nguồn: Lancet Oncol. 2013 Jan 17

Kết quả nghiên cứu ICON7 (Gynecologic Cancer Intergroup International Collaboration on Ovarian Neoplasms) đưa ra kết luận: những bệnh nhân ung thư buồng trứng nguy cơ cao điều trị với bevacizumab làm cải thiện chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống không bệnh.

Theo nghiên cứu ICON7, những bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng nguy cơ cao giai đoạn I –IV, được phân ra 2 nhóm ngẫu nhiên: nhóm thứ nhất hóa trị liệu không có bevacizumab (n=746) và nhóm thứ hai hóa trị liệu kèm bevacizumab (n=746) (7.5 mg/kg 30-90 phút vào ngày 1, chu kỳ mỗi 3 tuần)

Chất lượng cuộc sống ở thời điểm ban đầu ở cả hai nhóm là 90%, 66% ở nhóm có điều trị bevacizumab và 51% ở nhóm chứng vào thời điểm tuần điều trị thứ 54

Tại thời điểm tuần 54, điểm số chất lượng cuộc sống trung bình ở 502 bệnh nhân điều trị bằng bevacizumab kết hợp carboplatin và paclitaxel giảm có ý nghĩa so với nhóm 388 bệnh nhân được điều trị với hóa trị liệu đơn thuần (69.1 vs 76.1).

Tác giả Dan Stark (Đại học Leeds, Anh) và cộng sự công bố trên tạp chí Lancet Oncology rằng sự khác nhau 6,4 điểm này theo bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân ung thư của cơ quan nghiên cứu và điều trị ung thư châu Âu có ít khác biệt về mặt lâm sàng nhưng có ý nghĩa thống kê.

Các nhà nghiên cứu nhấn mạnh “các bác sĩ lâm sàng, những bệnh nhân được điều trị ung thư buồng trứng và các nhà chuyên môn nên xem xét điều trị kết hợp bevacizumab như là lựa chọn hàng đầu để làm cải thiện chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư buồng trứng”

Tại tuần thứ 18, điểm chất lượng cuộc sống trong toàn bộ nhóm nghiên cứu tăng đáng kể 7,2 điểm, nhưng có sự khác nhau 5,1 điểm giữa hai nhóm. Hơn nữa, vào tuần thứ 54, 56% bệnh nhân điều trị với bevacizumab có sự gia tăng  $\geq 10$  điểm chất lượng cuộc sống so với 66% nhóm bệnh nhân điều trị hóa trị liệu đơn thuần với tỉ suất thô là 0,58.

Các tác giả cho rằng cơ chế làm giảm nhẹ số điểm đánh giá chất lượng cuộc sống liên quan đến bevacizumab vẫn chưa rõ ràng.

Nhóm nghiên cứu nhận thấy bevacizumab không ảnh hưởng đến thời gian tràn dịch màng bụng, thời gian lành vết thương và không làm kéo dài khoảng thời gian làm rối loạn cuộc sống hàng ngày. Tuy nhiên, các nhà nghiên cứu cho rằng chất lượng cuộc sống có thể bị ảnh hưởng do tác dụng phụ của bevacizumab như phát ban, xuất huyết, hoặc các triệu chứng nội tiết tố.

Nhóm nghiên cứu phân tích thêm, khi bệnh nhân tiếp tục điều trị với bevacizumab sẽ ảnh hưởng trực tiếp đến cuộc sống, do chi phí điều trị cao hơn nhiều so với hóa trị liệu đơn thuần.

### **‘PAPGENE’ TEST PHÁT HIỆN UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ UNG THƯ BUỒNG TRỨNG**

Nguồn: Sci Transl Med. 2013 Jan 9.

Các nhà nghiên cứu cho rằng sử dụng pap'smear để phát hiện ung thư cổ tử cung hiện nay cũng có thể sử dụng để sàng lọc ung thư nội mạc tử cung và ung thư buồng trứng ở phụ nữ.

Bert Vogelstein và cộng sự (trung tâm điều trị ung thư, Baltimore, Mỹ) tuyên bố: “kết quả của chúng tôi khẳng định những phân tử DNA đột biến của ung thư nội mạc tử cung và một số ung thư buồng trứng có thể tìm thấy trên mẫu pap thường quy”. “từ những khám phá này, kết hợp nhiều kỹ thuật hiện đại giúp phát hiện chính xác các thành phần đột biến gene, dù rất nhỏ trên mẫu DNA, đây là cơ sở hình thành nên PapGene test”.

Hiện nay, các phương tiện phát hiện sớm ung thư nội mạc tử cung và ung thư buồng trứng như siêu âm đường âm đạo và tế bào học độ đặc hiệu còn thấp, khó phân biệt mô ung thư với mô lành tính hoặc nội mạc tử cung.

Trong nghiên cứu này, Vogelstein và cộng sự đã tìm thấy đặc điểm các mẫu DNA bị đột biến của ung thư nội mạc tử cung và ung thư buồng trứng trên mẫu dịch làm Pap'smear thông thường. Họ lý giải rằng: “không giống các tế bào học bất thường, các gene ung thư đột biến trên DNA tạo ra các dấu markers tăng sản đơn dòng riêng trên tế bào, các markers này không thấy xuất hiện trên các tế bào bình thường.”

Các nhà nghiên cứu thu thập mẫu u của 46 bệnh nhân ung thư (24 ung thư nội mạc tử cung, 22 ung thư buồng trứng) trên những người đã có làm mẫu pap'smear trước. Nhóm tác giả phân tích và sắp xếp được hầu hết các mẫu gene đột biến ung thư và ứng dụng vào nghiên cứu mẫu đột biến trên khối u.

Vogelstein và cộng sự công bố kết quả tìm thấy đột biến ở tất cả 46 mẫu ung thư nói trên trên tạp chí Science Translational Medicine. Sau đó tiếp tục đánh giá các mẫu Pap'smear của các bệnh nhân trên, kết quả 24 bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung đều tìm thấy mẫu đột biến trên phiến đồ Pap'smear và trên mẫu u. trong 22 bệnh nhân ung thư buồng trứng mẫu đột biến tìm thấy 2 trong 9 mẫu (41%)

Tác giả nhấn mạnh mặc dù vậy, “trong sàng lọc, sự hiện diện của các mẫu gene đột biến đã có trước khi ta đánh giá, thực hiện sàng lọc”, vì vậy các

nhà nghiên cứu, thiết kế ra test để phát hiện các mẫu gene đột biến trên đoạn DNA phổ biến trong ung thư nội mạc tử cung và ung thư buồng trứng.

Nhóm nghiên cứu áp dụng test này trên mẫu Pap của 14 bệnh nhân ung thư ( 12 ung thư nội mạc và 2 ung thư buồng trứng) và 14 mẫu Pap chứng trên người khỏe mạnh. Kết quả phát hiện các mẫu đột biến trên tất cả 14 bệnh nhân ung thư, trong khi đó trên nhóm chứng không phát hiện mẫu đột biến nào

Vogelstein và cộng sự kết luận “ Papgene test có khả năng làm tăng hiệu quả sàng lọc tế bào học thông qua cơ chế phát hiện các DNA ung thư nội mạc tử cung và ung thư buồng trứng một cách rõ ràng và nó là cơ sở để đưa ra một test sàng lọc mới”

### NGHIÊN CỨU MỚI NHẤT GIÚP GIẢM LO LẮNG VỀ DỤNG CỤ TỬ CUNG VÀ BỆNH LÝ VIÊM VÙNG CHẬU

Nguồn: Sufrin CB et al. Neisseria gonorrhea and Chlamydia trachomatis screening at intrauterine device insertion and pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol. 2012 Dec;120(6):1314-21.

Nguy cơ viêm nhiễm vùng chậu sau khi đặt dụng cụ tử cung thấp, tuy nhiên trước khi đặt dụng cụ tử cung phụ nữ vẫn chưa được sàng lọc phát hiện có nhiễm lậu cầu và chlamydia.

Các nhà nghiên cứu nói rằng, thông tin từ ấn phẩm sản phụ khoa lâu nay nói đặt dụng cụ tử cung gây viêm nhiễm vùng chậu, đặc biệt đối với những người nhiễm lậu cầu và chlamydia không triệu chứng. điều này không hoàn toàn chính xác

Tác giả Carolyn Sufrin (University of California, San Francisco, USA) nhấn mạnh “nghiên cứu này khẳng định viêm nhiễm vùng chậu sau đặt dụng cụ tử cung thấp, đây là điều quan trọng để bệnh nhân an tâm đặt dụng cụ tử cung, cũng như không cần phải làm các test sàng lọc riêng trước khi đặt dụng cụ tử cung”

“Hơn nữa, nó là một bằng chứng để đưa ra hướng dẫn sàng lọc lậu cầu và chlamydia ở bệnh nhân đặt dụng cụ tử cung, Debbie Postlethwaite (Kaiser Permanente Division of Research, Oakland, California, USA) nói thêm” nếu chỉ định

kiểm tra dương tính vào ngày dự định đặt dụng cụ tử cung thì vẫn đặt dụng cụ tử cung an toàn và điều trị ngay cho kết quả tốt”

Nghiên cứu hồi cứu 57.728 bệnh nhân đặt dụng cụ tử cung từ 2005-2009 ở Kaiser Permanente phía bắc California thấy rằng 47% phụ nữ không sàng lọc nhiễm lậu cầu và chlamydia trong vòng 1 năm sau khi đặt dụng cụ tử cung. Trong số còn lại sàng lọc các nguyên nhân gây viêm khác , chỉ 19% sàng lọc với lậu cầu và chlamydia.

Nguy cơ viêm nhiễm vùng chậu chung là 0,54%. Nguy cơ viêm nhiễm vùng chậu không khác biệt giữa các bệnh nhân có và không có sàng lọc trước đó. Tóm lại nguy cơ viêm nhiễm vùng chậu sau đặt dụng cụ tử cung không khác biệt ở nhóm có sàng lọc và nhóm không có sàng lọc lậu cầu và chlamydia. Thời gian thực hiện sàng lọc với nguy cơ viêm nhiễm vùng chậu ít có sự khác biệt, những phụ nữ thực hiện sàng lọc tại thời điểm đặt dụng cụ tử cung và những phụ nữ được sàng lọc trước đó cũng không có sự khác biệt.

Vào những năm 1970 tỷ lệ sử dụng dụng cụ tử cung ở Mỹ thấp, tập trung chủ yếu ở tầng lớp nghèo, đặt dụng cụ tử cung gây nên tình trạng nhiễm trùng và hàng ngàn cuộc kiện tụng xảy ra. Mặc dù vậy, Sufrin và cộng sự hy vọng từ kết quả nghiên cứu này sẽ làm giảm bớt lo lắng của phụ nữ về vấn đề viêm nhiễm vùng chậu khi đặt dụng cụ tử cung.

## VÔ SINH & HỖ TRỢ SINH SẢN

### TRỮ PHÔI TRONG THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM NHẪM GIẢM NỒNG ĐỘ HORMONE SẼ GIÚP GIẢM TỈ LỆ TRẺ SƠ SINH CÓ TRỌNG LƯỢNG THẤP HƠN TUỔI THAI VÀ LOẠI BỎ NGUY CƠ TIỀN SẢN GIẬT

Nguồn: Fertility and Sterility, June 2012 and Jan 2013.

Các nhà nghiên cứu ở Bệnh viện Đa khoa Massachusetts cho rằng có thể có một yếu tố

chính làm tăng nguy cơ của hai kết cục bất lợi ở các thai kỳ từ thụ tinh trong ống nghiệm. Hai bài báo trên tạp chí Fertility and Sterility đã đưa ra giả thuyết là nồng độ rất cao của estrogen ở thời điểm chuyển phôi làm tăng nguy cơ trẻ sơ sinh nhẹ hơn tuổi thai và nguy cơ tiền sản giật- một bệnh lý có thể đe dọa mạng sống của cả mẹ và con. Các nhà nghiên cứu cũng đưa ra phác đồ giúp làm giảm các nguy cơ này.

Cả hai bài báo nêu rằng thai đang tiến triển từ thụ tinh trong ống nghiệm (đơn thai chứ không phải đa thai) là một yếu tố nguy cơ đáng kể nhất của bất cứ kỹ thuật hỗ trợ sinh sản nào. Ngay cả trong trường hợp đơn thai, các thai kỳ từ thụ tinh trong ống nghiệm cũng có nguy cơ cao bị sinh non, trọng lượng trẻ sơ sinh thấp và các biến chứng trầm trọng khác so với các thai kỳ không phải từ kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Trong số xuất bản vào tháng 1/2013, các nhà nghiên cứu ở Khoa Phụ Sản của Bệnh viện Đa khoa Massachusetts báo cáo rằng việc trữ phôi ở các phụ nữ có nồng độ estrogen tăng cao vào thời điểm chọc hút trứng và chuyển phôi vào chu kỳ sau (khi đó nồng độ hormone gần bằng với chu kỳ tự nhiên) sẽ làm giảm đáng kể tỉ lệ trẻ sơ sinh nhẹ cân và loại bỏ nguy cơ tiền sản giật ở một nhóm nhỏ bệnh nhân.

Bác sĩ Anthony Imudia thuộc Trung tâm Sinh sản của Bệnh viện Đa khoa Massachusetts nói "Mặc dù đã từ lâu chúng ta đã biết được rằng đơn thai từ TTTON có nguy cơ cao bị các kết cục bất lợi này nhưng chúng ta vẫn chưa xác định được nguyên nhân. Và hiện nay chúng ta biết rằng chính kỹ thuật TTTON chịu trách nhiệm cho các kết cục này và điều này cho phép xác định được các bệnh nhân có nguy cơ, từ đó có các biện pháp dự phòng".

Ở hầu hết các trung tâm sinh sản, TTTON bao gồm một loạt các bước như kích thích buồng trứng làm cho nhiều trứng tăng trưởng và trưởng thành cùng một thời điểm, chọc hút trứng và cho trứng thụ tinh ngoài cơ thể. Nếu thụ tinh thành công, các phôi bình thường sẽ

được chuyển vào tử cung trong vòng 5 ngày sau chọc hút trứng (chuyển phôi tươi).

Sự tăng trưởng và trưởng thành của các tế bào noãn trong các nang noãn sẽ làm phóng thích estrogen. Vì vậy, sự phát triển của nhiều nang noãn trưởng thành có thể làm cho nồng độ estrogen tăng rất cao. Các nghiên cứu ở động vật cho thấy nồng độ estrogen cao trong giai đoạn sớm của thai kỳ có thể ức chế sự phát triển của bánh nhau và các nghiên cứu khác cho thấy sự bất thường của bánh nhau có liên quan đến tăng nguy cơ tiền sản giật và sinh trẻ nhẹ cân.

Trên Tạp chí Fertility and Sterility số tháng 7/2012, các nhà nghiên cứu của Bệnh viện Đa khoa Massachusetts báo cáo rằng trong số gần 300 trường hợp đơn thai từ TTTON được sinh từ 2005-2010, các phụ nữ có nồng độ estrogen cao nhất trước khi chọc hút trứng thì nguy cơ bị tiền sản giật và sinh trẻ nhẹ cân hơn so với tuổi thai tăng cao một cách đáng kể. Các phụ nữ có nồng độ đỉnh estrogen ở hay trên bách phân vị 90 thì nguy cơ bị tiền sản giật và sinh trẻ nhẹ cân hơn so với tuổi thai cao gấp 9 và 5 lần so với các phụ nữ có nồng độ đỉnh estrogen thấp hơn.

Để kiểm định nhận định trên, các nhà nghiên cứu của Bệnh viện Đa khoa Massachusetts đã đưa ra một phác đồ điều trị cho các phụ nữ có nguy cơ bị hội chứng quá kích buồng trứng- một hội chứng liên quan đến nồng độ rất cao của estrogen. Ở Trung tâm Sinh sản của Bệnh viện Đa khoa Massachusetts, nếu nồng độ estrogen ở các bệnh nhân làm TTTON cao hơn 4.500pg/mL (có nguy cơ cao bị quá kích buồng trứng) vào ngày dự kiến cho thuốc giúp trưởng thành noãn, thì bệnh nhân sẽ được tư vấn để chuyển sang hướng điều trị khác bao gồm trì hoãn thủ thuật cho đến chu kỳ TTTON sau hay tiếp tục chọc hút trứng và cho thụ tinh nhưng sẽ trữ phôi để chuyển vào chu kỳ sau nhằm giúp cho buồng trứng có thời gian phục hồi.

Một báo cáo của các nhà nghiên cứu này trên Tạp chí Fertility and Sterility đã so sánh kết cục thai kỳ của 20 bệnh nhân chọn biện

pháp trữ phôi để chuyển vào chu kỳ sau do nguy cơ cao bị quá kích buồng trứng (nhóm 1) với 32 bệnh nhân có nồng độ estrogen cao hơn 3.450pg/mL chọn biện pháp tiếp tục thủ thuật và chuyển phôi tươi (nhóm 2). Kết quả cho thấy chỉ có 10% trong nhóm 1 sinh con có trọng lượng thấp hơn tuổi thai so với 35% trong nhóm 2. Và trong khi tỉ lệ tiền giật trong nhóm 2 gần 22% thì không có bệnh nhân nào trong nhóm 1 bị tiền sản giật.

### **NỒNG ĐỘ AMH LIÊN QUAN CHẶT CHẼ VỚI TỈ LỆ SINH SỐNG SAU KỸ THUẬT HỖ TRỢ SINH SẢN**

Nguồn: J Clin Endocrinol Metab. 2013 Feb 13.

Theo một nghiên cứu mới đây trên Tạp chí Nội tiết lâm sàng và chuyển hóa của Hội Nội tiết (The Endocrine Society's Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism-JCEM), các phụ nữ có nồng độ AMH cao thì có tỉ lệ sinh sống cao từ kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON).

AMH do buồng trứng tiết ra. Các nghiên cứu cho thấy tỉ lệ thành công của kỹ thuật TTTON ở các phụ nữ có nồng độ AMH cao cao gấp 2,5 lần so với các phụ nữ có cùng độ tuổi nhưng nồng độ AMH thấp hơn. Nồng độ AMH là một yếu tố tiên lượng cho việc có thai và sinh sống ngay cả khi phân tích cả tuổi mẹ và số lượng nang noãn.

Mặc dù có nhiều nghiên cứu đã xác định nồng độ AMH là một yếu tố tiên lượng cho dự trữ buồng trứng nhưng nghiên cứu này là nghiên cứu đầu tiên cho thấy nồng độ AMH liên quan trực tiếp với tỉ lệ có thai và sinh sống bất chấp số lượng trứng chọc hút được.

Thomas Brodin, bác sĩ ở Trường Đại học Uppsala (Thụy Điển) và là trưởng nhóm nghiên cứu nói "Đối với các phụ nữ đang mong muốn có thai, nồng độ AMH cao là yếu tố tiên lượng rất tốt. Nồng độ hormone này cao đồng nghĩa với việc có nhiều noãn khỏe mạnh để hỗ trợ cho việc có thai".

Các nhà nghiên cứu kết luận rằng nồng độ AMH cao liên quan với sự thành công của kỹ thuật TTTON bởi vì nồng độ hormone này cung cấp thông tin quan trọng về số lượng cũng như

chất lượng trứng còn lại ở buồng trứng của người phụ nữ. Brodin nói các phụ nữ có nồng độ AMH cao thì tỉ lệ trứng có khả năng phát triển thành phôi khỏe mạnh cao.

Một nghiên cứu đoàn hệ đã theo dõi 892 phụ nữ được làm TTTON tại Trường Đại học Uppsala từ năm 2008-2011. Có tổng cộng 1.230 chu kỳ TTTON được thực hiện. Nồng độ AMH được đo trước khi bắt đầu điều trị.

Kết quả nghiên cứu cho thấy việc điều trị có khả năng thành công khi nồng độ AMH tăng. Các phụ nữ có nồng độ AMH cao hơn 2,94ng/ml có tỉ lệ sinh sống cao nhất. Tác động này giảm đi khi nồng độ AMH vượt quá 5ng/ml.

Mặc dù các nhà nghiên cứu không tìm được điểm cắt của nồng độ AMH mà dưới ngưỡng đó phụ nữ không thể có thai nhưng tỉ lệ thành công của TTTON giảm dần khi nồng độ AMH giảm. Trong số các phụ nữ tham gia nghiên cứu có nồng độ AMH dưới 0,2ng/ml, 53 chu kỳ TTTON được thực hiện và chỉ có 18 phôi được chuyển và 3 trẻ được sinh ra.

Nghiên cứu đã đưa ra lý do lạc quan cho các phụ nữ bị hội chứng buồng trứng đa nang- một bệnh lý liên quan đến rối loạn phóng noãn. Các phụ nữ này thường có nồng độ AMH cao.

Brodin nói "các dữ liệu của chúng tôi cho thấy các phụ nữ bị buồng trứng đa nang sẽ có tỉ lệ thành công cao khi được điều trị bằng kỹ thuật TTTON. Cùng với việc có nồng độ AMH cao, các bệnh nhân này có nguồn noãn còn lại đáng kể ở buồng trứng".

### **VÔ SINH LIÊN QUAN ĐẾN LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ SỰ THÀNH CÔNG CỦA KỸ THUẬT THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM**

Nguồn: Fertility and Sterility, February 2013

Theo các nhà nghiên cứu của Tây Ban Nha và Ý, sự hiện diện của u lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng hai bên mà không thể phẫu thuật được sẽ không ảnh hưởng đến khả năng có thai ở các phụ nữ được điều trị bằng kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON).

Tiến sĩ Juan Antonio Garcia-Velasco: "đây là

một trong những bằng chứng cho thấy không cần phẫu thuật ở các bệnh nhân lạc nội mạc tử cung không có triệu chứng. Việc phát hiện nang lạc nội mạc trên siêu âm không có nghĩa là cần phải phẫu thuật bởi vì điều này có thể làm giảm dự trữ buồng trứng. Ông nói thêm "Ngoài ra, việc loại bỏ u lạc nội mạc sẽ không cải thiện chất lượng của trứng bởi vì chúng tôi quan sát thấy rằng việc phẫu thuật làm ảnh hưởng đến số lượng trứng mà không làm tổn thương đến chất lượng noãn".

Trong bài báo đăng trực tuyến trên Tạp chí Fertility and Sterility vào ngày 18/2/2013, Tiến sĩ Garcia-Velasco thuộc Trường Đại học King Juan Carlos tại Madrid và cộng sự báo cáo rằng họ đưa ra kết luận này sau khi phân tích hồi cứu các dữ liệu ở các phụ nữ được điều trị bằng kỹ thuật TTON-tiêm tinh trùng vào bào tương trứng.

Trong đó, có 39 trường hợp bị lạc nội mạc tử cung hai bên và 17 trường hợp (44%) trong nhóm này có hơn 1 u lạc nội mạc tử cung ở mỗi buồng trứng. Kích thước trung bình của nang lớn nhất khoảng 23mm. Các nhà nghiên cứu cũng đưa ra một nhóm chứng gồm 78 phụ nữ không có tiền sử hay bằng chứng của lạc nội mạc tử cung.

Sự đáp ứng với kích buồng trứng giảm đáng kể ở nhóm có u lạc nội mạc hai bên buồng trứng. Tổng số nang noãn phát triển trung bình là 9,6 so với 14,1 ở nhóm chứng. Tổng số noãn chọc hút được tương ứng ở hai nhóm là 7,1 và 9,8.

Tuy nhiên, tỉ lệ noãn chọc hút được trên tổng số nang noãn phát triển là 77% trong nhóm bị lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng và 71% ở nhóm chứng và không có sự khác biệt về chất lượng noãn. Tỉ lệ thụ tinh là 67% và 70%. Tỉ lệ làm tổ là 22% và 23%.

Không có sự khác biệt về số thai lâm sàng (12 và 26) và số sinh sống.

Các nhà nghiên cứu kết luận "mặc dù sự hiện diện của u lạc nội mạc tử cung ở 2 bên buồng

trứng vào thời điểm làm TTON có thể ảnh hưởng đến sự đáp ứng của kích thích buồng trứng nhưng chất lượng của noãn chọc hút được và khả năng có thai không bị ảnh hưởng".

Họ nhấn mạnh rằng "việc phẫu thuật ở các bệnh nhân không có triệu chứng làm giảm đáng kể dự trữ buồng trứng và không phải là lựa chọn phù hợp nếu mục tiêu là nhằm cải thiện tỉ lệ thành công của thụ thuật".

Bình luận về vấn đề này, Tiến sĩ Hans Kristian Opøien, người không có liên quan trong nghiên cứu này nói rằng nghiên cứu này là một sự kiện "đáng chú ý" bởi vì "có một điều quan trọng là chất lượng noãn chọc hút được và khả năng có thai không bị ảnh hưởng ở phụ nữ bị lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng hai bên không được phẫu thuật và được điều trị bằng TTON".

Trong bài báo đăng trực tuyến trên Tạp chí Fertility and Sterility vào ngày 15/2/2013, Tiến sĩ Opøien thuộc Trường Đại học Oslo và cộng sự đã so sánh các kết cục của TTON và tiêm tinh trùng vào bào tương trứng ở 1.074 bệnh nhân vô sinh bị lạc nội mạc tử cung (giai đoạn I-IV theo phân loại của Hội Y học sinh sản Hoa Kỳ) với 1.171 trường hợp vô sinh do yếu tố vòi tử cung.

Qua lần chuyển 5 phôi đầu tiên, tỉ lệ có thai và sinh sống/thai tiến triển tương tự như nhau ở các bệnh nhân bị lạc nội mạc tử cung giai đoạn I-II (87% và 73%) và nhóm vô sinh do vòi tử cung (84% và 66%).

Tuy nhiên, tỉ lệ có thai và sinh sống/thai tiến triển ở các bệnh nhân bị lạc nội mạc tử cung giai đoạn III-IV thấp hơn (72% và 58%). Phân tích sâu hơn ở nhóm này cho thấy các bệnh nhân lạc nội mạc tử cung cần liều FSH cao hơn và có tỉ lệ thành công thấp hơn đáng kể.

Với sự mong đợi về các kết cục này ở các bệnh nhân bị lạc nội mạc tử cung, Tiến sĩ Opøien nói "chúng tôi nhận thấy tỉ lệ thành công của kỹ thuật TTON tương tự nhau ở nhóm bệnh nhân bị lạc nội mạc tử cung (tất cả các giai đoạn) và bị tắc vòi tử cung".