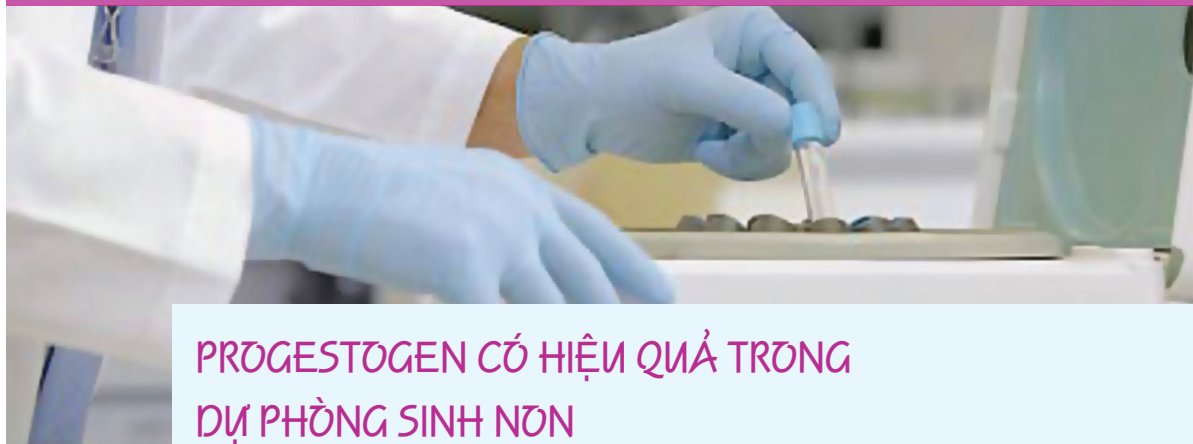


"Journal Club" là chuyên mục mới của Y HỌC SINH SẢN, nhằm giới thiệu đến độc giả các bài báo, đề tài quan trọng xuất hiện trên y văn trong thời gian gần đây.



PROGESTOGEN CÓ HIỆU QUẢ TRÔNG DỰ PHÒNG SINH NON

Progestogens for Preterm Birth Prevention: A systemic review and meta-analysis

Likis FE, Edwards DV, Andrews JC, Woodworth AL, Jerome RN, Fonnesebeck CJ, McKoy JN and Hartman K

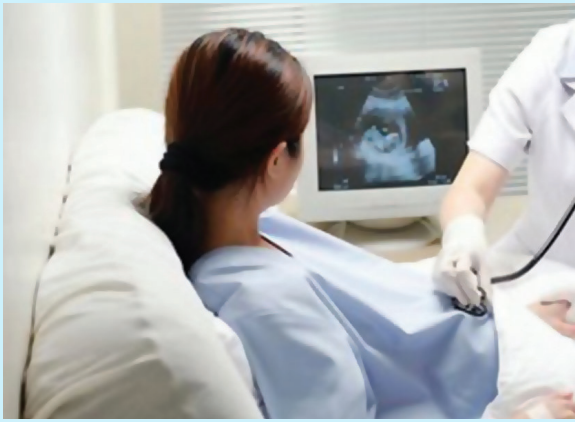
Obstet Gynecol 2012; 120:897-907

ThS. Hồ Mạnh Tường

Sử dụng progestogen để dự phòng sinh non đã trở thành một thực hành lâm sàng phổ biến trên khắp thế giới trong khoảng 10 năm trở lại đây. Mới đây, trong số ra tháng 10/2012 của tạp chí *Obstetrics Gynecology*, một báo cáo tổng quan hệ thống và phân tích gộp lớn nhất từ trước đến nay về vấn đề này đã được công bố. Các tác giả đã tìm được và tổng kết kết quả của 34 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng (RCT) về vấn đề này đã được công bố đầy đủ trên các tạp chí. Kết quả cho thấy progestogen có thể có hiệu quả dự phòng sinh non cho các trường hợp đơn thai với

các chỉ định: (1) tiền sử sinh non, (2) dọa sinh non, (3) cổ tử cung ngắn. Progestogen không có hiệu quả dự phòng sinh non đối với các trường hợp đa thai.

Các dạng progestogen được sử dụng trong các báo cáo bao gồm: 17 α -hydroxyprogesterone caproate, progesterone tự nhiên dạng tiêm, progesterone viên đặt âm đạo, progesterone gel bơm âm đạo, progesterone vi hạt đường uống. Chưa đủ dữ liệu để xác định dạng progestogen, liều dùng và đường dùng hiệu quả nhất.



ĐƠN THAI CÓ TIỀN CĂN SINH NON

Có 5 nghiên cứu RCT gồm 1.351 bệnh nhân liên quan đến chỉ định này. Kết quả cho thấy progestogen làm giảm nguy cơ sinh non trước 37 tuần tuổi thai. Tuy nhiên, hiệu quả cải thiện trực tiếp trên sơ sinh chưa thể hiện rõ.

ĐA THAI

Có 7 nghiên cứu RCT gồm 2.306 bệnh nhân liên quan đến chỉ định này. Progestogen không làm giảm nguy cơ sinh trước 35 tuần và không làm giảm tử vong sơ sinh.

DẠ SINH NON

Có 10 nghiên cứu RCT gồm 976 bệnh nhân liên quan đến chỉ định này. Tổng kết trên 5 RCT có chất lượng nghiên cứu tốt và khá, trên 362 bệnh nhân, cho thấy progestogen làm giảm nguy cơ sinh non cho các trường hợp này. Các yếu tố đánh giá hiệu quả dự phòng chính là cơn co tử cung và thời gian từ lúc có triệu chứng dọa sinh non cho đến lúc sinh.

CỔ TỬ CUNG NGẮN KHÔNG KÈM TRIỆU CHỨNG KHÁC

Có 2 nghiên cứu RCT có chất lượng rất tốt và mạnh về chỉ định này, gồm 708 bệnh nhân. Triệu chứng cổ tử cung ngắn được ghi nhận qua siêu âm vào 3 tháng giữa

thai kỳ. Cả 2 nghiên cứu này đều sử dụng progesterone vi hạt âm đạo. Kết quả cho thấy progesterone giúp giảm tỉ lệ sinh non và tỉ lệ tử vong sơ sinh. Kết quả này đặt ra vấn đề cần triển khai đo chiều dài cổ tử cung vào 3 tháng giữa thai kỳ để phát hiện nguy cơ sinh non và điều trị dự phòng.

Nói chung, các chứng cứ lâm sàng cho đến nay ủng hộ việc sử dụng progesterone để dự phòng sinh non cho các trường hợp đơn thai có tiền căn sinh non, cổ tử cung ngắn đo trên siêu âm vào 3 tháng giữa và có triệu chứng dọa sinh non. Tuy nhiên, dữ liệu chưa đủ mạnh, hiệu quả trên trẻ sơ sinh chưa được mô tả đầy đủ, hiệu quả và tác dụng không mong muốn lâu dài chưa được làm rõ. Dạng progestogen, liều dùng, đường dùng chưa thống nhất.

Ngoài progestogen, hiện nay, chưa có biện pháp dự phòng sinh non hiệu quả. Việc sử dụng progestogens đơn giản, chi phí không cao. Do đó, sử dụng progestogens để dự phòng sinh non đang được sử dụng rất phổ biến hiện nay. Ở Việt Nam trong những năm qua, sử dụng progesterone tự nhiên dạng vi hạt để dự phòng sinh non đang ngày càng được áp dụng rộng rãi. Dạng sử dụng thường thấy ở Việt Nam là viên đặt âm đạo (100-200 mg/ngày) hoặc gel bơm âm đạo (90 mg/ngày). Một số dữ liệu gần đây cho thấy dạng 17α -hydroxyprogesterone caproate tiêm mỗi tuần có hiệu quả dự phòng sinh non không cao. Dạng thuốc tiêm mỗi tuần này cũng chưa có mặt ở thị trường Việt Nam.

KẾT LUẬN

Sử dụng progestogen để dự phòng sinh non đã và đang trở thành một thực hành lâm sàng phổ biến. Số liệu y văn cho thấy progestogen có thể có tác dụng dự phòng sinh non ở nhiều chỉ định khác nhau. Mặc dù các chứng cứ lâm sàng chưa thật đầy đủ, nhưng do chi phí thấp, dễ sử dụng và không có biện pháp dự phòng hiệu quả cao khác để thay thế, progestogen có thể là một lựa chọn phổ biến trong dự phòng sinh non.



KẾT QUẢ SẢN KHOA SAU CHUYỂN PHÔI ĐÔNG LẠNH TỐT HƠN CHUYỂN PHÔI TƯƠI KHI THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis

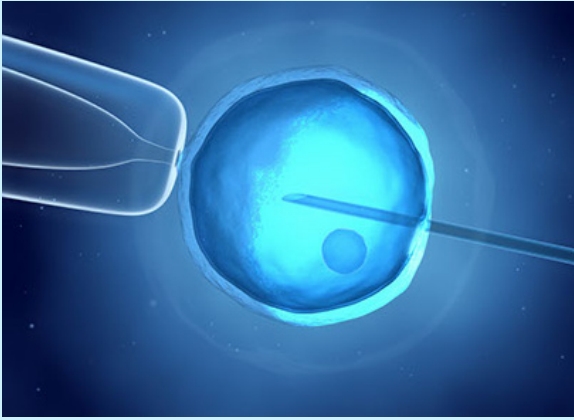
Abha Maheshwari, M.D., Shilpi Pandey, M.R.C.O.G., Ashalatha Shetty, M.D., Mark Hamilton, M.D., and Siladitya Bhattacharya, M.D.

Fertility and Sterility® Vol. 98, No. 2, August 2012

BS. Lê Văn Khánh

Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp vừa được đăng trên tạp chí *Fertility and Sterility* số 2, quyển 98, tháng 8 năm 2012 đã tổng hợp và phân tích các số liệu nhằm so sánh kết cục sản khoa và chu sinh của những thai kỳ đơn thai sau điều trị thụ tinh trong ống nghiệm chuyển phôi trữ rã đông hay chuyển phôi tươi. Kết quả cho thấy thai kỳ đơn thai sau chuyển phôi trữ tốt hơn thai kỳ sau chuyển phôi tươi ở đa số các yếu tố đánh giá: nguy cơ tử vong chu sinh, cân nặng thai nhi nhỏ hơn tuổi thai, sinh non, bé sinh ra nhẹ cân, xuất huyết âm đạo thai kỳ.

Năm 1984, đứa bé đầu tiên đã ra đời nhờ kỹ thuật chuyển phôi trữ lạnh. Từ đó đến nay, với sự phát triển của các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản, tỷ lệ chuyển phôi trữ lạnh ngày càng tăng, cũng như tỷ lệ có thai sau chuyển phôi trữ theo ý kiến của một số nhà nghiên cứu có phần cao hơn sau chuyển phôi tươi. Mặc dù vẫn còn nhiều mối lo ngại về ảnh hưởng thật sự của việc đông lạnh phôi đối với sức khỏe của bé về sau, nhưng những số liệu nghiên cứu mới về kết quả của chuyển phôi trữ đã làm giảm bớt mối lo ngại này. Theo số liệu từ một số nghiên cứu quan sát cho thấy



kết cục sản khoa và chu sinh của những thai kỳ sau thụ tinh trong ống nghiệm bằng phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI) chuyển phôi tươi và chuyển phôi trữ là như nhau, tuy nhiên cũng có một số nhà nghiên cứu cho rằng chuyển phôi trữ có kết quả khả quan hơn.

Cho đến nay, vẫn chưa có những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng (RCTs) so sánh về kết cục sản khoa và chu sinh của những trường hợp chuyển phôi trữ do trữ phôi toàn bộ với những chu kỳ chuyển phôi tươi, theo như hầu hết xu hướng của những trung tâm IVF đang thực hiện. Những nghiên cứu quan sát, cho dù với cỡ mẫu lớn, cũng không đủ độ mạnh để chứng minh những khác biệt có ý nghĩa lâm sàng.

Trong một vài năm gần đây, tỷ lệ chuyển phôi trữ sau khi điều trị thụ tinh trong ống nghiệm đang tăng lên, đồng thời ngày càng có nhiều kỹ thuật mới giúp tăng tỷ lệ sống của phôi sau khi đông lạnh. Ngày càng có nhiều dữ liệu về chuyển phôi trữ được công bố.

Có 11 nghiên cứu quan sát được đưa vào phân tích từ 1.929 bài báo cáo được xem xét ban đầu. Các kết quả chính của phân tích gộp bao gồm:

- Khi so sánh tần suất xảy ra hiện tượng ra huyết âm đạo thai kỳ ở hai nhóm các nhà nghiên cứu nhận thấy thai kỳ sau chuyển phôi trữ ít có nguy cơ ra

huyết âm đạo hơn thai kỳ sau chuyển phôi tươi (RR=0,67, 95% CI 0,55-0,81), nguy cơ ra huyết có thể giảm từ 1-2%. Bên cạnh đó, thai kỳ sau chuyển phôi trữ lạnh cũng có nguy cơ bị nhau tiền đạo thấp hơn (RR=0,71, 95% CI 0,53-0,95, $I_2=0$) và nguy cơ bị nhau bong non thấp hơn (RR=0,44, 95% CI 0,24-0,83, $I_2=0$).

- Nguy cơ tương đối của việc sinh non (thai <37 tuần) của thai kỳ chuyển phôi trữ là 0,84 (95% CI 0,78-0,9, $I_2=74\%$), nguy cơ này giảm khoảng 2% (95% CI 1-3%) khi so sánh với nhóm chuyển phôi tươi. Tuy nhiên, tỷ lệ sinh con cực non (thai <32 tuần) không khác biệt ở nhóm thai kỳ sau chuyển phôi trữ so với thai kỳ sau chuyển phôi tươi (RR=0,73, 95% CI 0,5-1,08, $I_2=11\%$).
- Xét về tình trạng thai nhi nhỏ hơn tuổi thai thì thai nhi ở những chu kỳ chuyển phôi trữ có nguy cơ thấp hơn thai nhi của những chu kỳ chuyển phôi tươi (RR=0,45, 95% CI 0,3-0,66, $I_2=22\%$), nguy cơ giảm khoảng 2% (95% CI 1-2%).
- Thai kỳ sau chuyển phôi trữ ít có nguy cơ sanh bé bị nhẹ cân (<2.500g) hơn so với thai kỳ sau chuyển phôi tươi với nguy cơ tương đối là 0,69 (95% CI 0,62-0,76, $I_2=28\%$), giảm nguy cơ khoảng 3%. Đồng thời, nguy cơ sinh con rất nhẹ cân (<1.500g) của những thai kỳ sau chuyển phôi trữ cũng thấp hơn những thai kỳ sau chuyển phôi tươi (RR=0,72, 95% CI 0,5-1,04, $I_2=0\%$), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.
- Khi phân tích chung nguy cơ mổ lấy thai chủ động và cả mổ lấy thai cấp cứu hay phân tích riêng từng nhóm nhỏ thì thai kỳ sau chuyển phôi trữ đều có nguy cơ mổ lấy thai cao hơn thai kỳ sau chuyển phôi tươi.



- Vấn đề dị tật bẩm sinh của trẻ sau sinh ra sau chuyển phôi trữ lạnh cũng được nhiều nhà nghiên cứu quan tâm. Sau khi phân tích các nhà nghiên cứu nhận thấy nguy cơ trẻ bị dị tật bẩm sinh không khác biệt giữa 2 nhóm trẻ (RR=1,05, 95% CI 0,81-1,35, $I_2=47\%$).
- Nguy cơ tử vong chu sinh của thai nhi ở nhóm thai kỳ sau chuyển phôi trữ thấp hơn so với nhóm thai kỳ sau chuyển phôi tươi (RR=0,68, 95% CI 0,48-0,96, $I_2=0\%$). Khi chỉ phân tích dựa trên nhóm những nghiên cứu đoàn hệ các nhà nghiên cứu cũng đưa ra kết quả tương tự.
- Nguy cơ phải vào đơn vị chăm sóc tích cực trẻ sơ sinh (NICU – neonatal intensive care unit) của 2 nhóm trẻ sinh ra sau chuyển phôi tươi hay phôi trữ là tương đương nhau.

Tóm lại nghiên cứu cho thấy thai kỳ đơn thai sau chuyển phôi trữ có nguy cơ tử vong chu sinh, cân nặng thai nhi nhỏ hơn tuổi thai, sinh non, bé sinh ra nhẹ cân, xuất huyết âm đạo thai kỳ thấp hơn so với thai kỳ đơn thai sau chuyển phôi tươi.

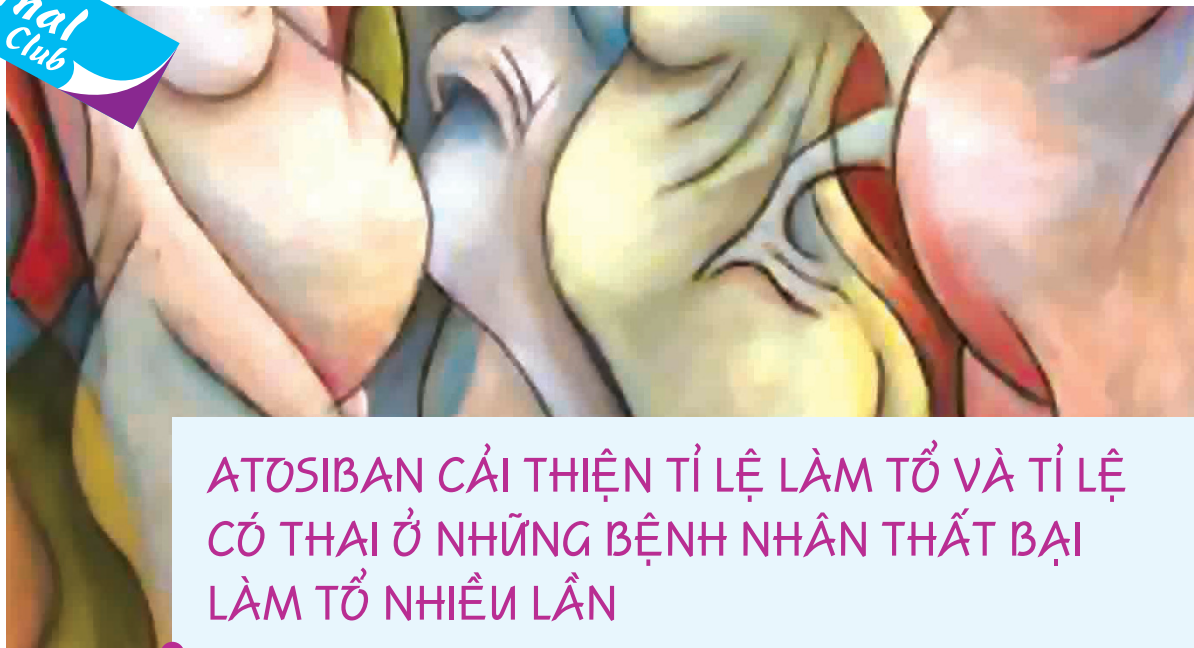
Lý do giải thích cho việc thai kỳ sau chuyển phôi trữ có nhiều ưu điểm hơn so với thai kỳ sau chuyển phôi tươi vẫn chưa được làm rõ. Các nhà nghiên cứu nghĩ

rằng sự rối loạn nội tiết trong quá trình kích thích buồng trứng ở những chu kỳ chuyển phôi tươi có khả năng ảnh hưởng đến chất lượng của nội mạc tử cung cũng như sự phát triển của phôi, điều này có thể khắc phục được khi chuyển phôi trữ. Một nguyên nhân khác cũng được nghĩ đến là quá trình đông lạnh và rã đông phôi đã loại bỏ một số phôi có chất lượng kém, do đó chất lượng của những phôi được dùng trong chu kỳ chuyển phôi trữ đa số là những phôi đạt chất lượng.

Đây là tổng quan hệ thống và phân tích gộp đầu tiên được công bố so sánh về nguy cơ sản khoa và chu sinh giữa thai kỳ sau chuyển phôi tươi và chuyển phôi trữ. Tuy nhiên, trong số các nghiên cứu được phân tích vẫn chưa có nghiên cứu RCTs nào mà chỉ bao gồm những nghiên cứu quan sát nên độ thuyết phục của nghiên cứu vẫn chưa cao.

Mặt khác, với các chỉ định trữ phôi toàn bộ ở chu kỳ chuyển phôi tươi ngày càng nhiều như hiện nay thì những số liệu của nghiên cứu thật sự giúp cho các bác sĩ lâm sàng an tâm hơn vào quyết định chuyển phôi trữ thay vì chuyển phôi tươi của mình.

Kết quả từ tổng quan hệ thống này khẳng định sự hiệu quả và an toàn của chuyển phôi sau rã đông. Hiện nay, xu hướng đông lạnh phôi toàn bộ trong chu kỳ kích thích buồng trứng ngày càng tăng do các chỉ định như: nguy cơ hội chứng quá kích buồng trứng, nội mạc tử cung không thuận lợi. Kết luận trên góp phần củng cố xu hướng hiện nay của hỗ trợ sinh sản hiện đại, đó là tăng chỉ định đông lạnh phôi trong các chu kỳ kích thích buồng trứng và chuyển phôi rã đông sau đó trong chu kỳ tự nhiên hay chuẩn bị nội tiết liều thấp. Xu hướng này không những giúp tăng tính an toàn và hiệu quả của kỹ thuật hỗ trợ sinh sản mà còn có thể giúp tạo ra các thai kỳ và trẻ sơ sinh khỏe mạnh hơn.



ATOSIBAN CẢI THIỆN TỈ LỆ LÀM TỔ VÀ TỈ LỆ CÓ THAI Ở NHỮNG BỆNH NHÂN THẤT BẠI LÀM TỔ NHIỀU LẦN

Atosiban improves implantation and pregnancy rates in patients with repeated implantation failure.

Vuong Thi Ngoc Lan, Vu Nhat Khang, Giang Huynh Nhu, Ho Manh Tuong

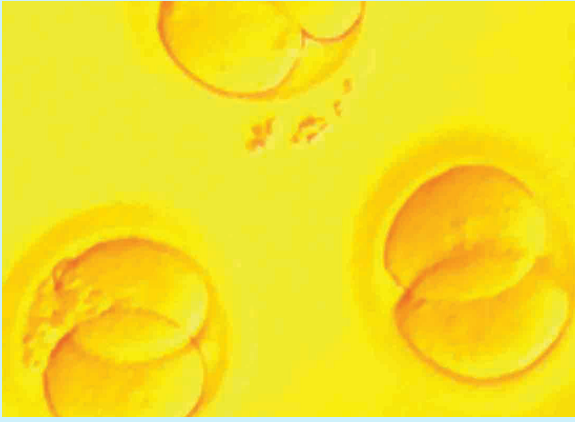
RBMOnline 25 (2012), pp. 254-260

ThS. Giang Huỳnh Nhu

Thụ tinh trong ống nghiệm (in-vitro fertilization - IVF) là kỹ thuật ngày càng được áp dụng rộng rãi trên thế giới. Thông thường, có khoảng 80% bệnh nhân có thực hiện IVF đến được giai đoạn chuyển phôi. Tuy nhiên, chỉ có khoảng 30% bệnh nhân có phôi làm tổ vào buồng tử cung và mang thai. Ước tính có khoảng 85% số phôi được đặt vào buồng tử cung nhưng không thể làm tổ. Sự thành công của một chu kỳ IVF là kết quả của nhiều quá trình: kích thích buồng trứng, chọc hút trứng, nuôi cấy phôi và chuyển phôi. Chuyển phôi là bước cuối cùng nhưng rất quan trọng ảnh hưởng đến tỉ lệ có thai trong IVF, đòi hỏi sự kết hợp nhuần nhuyễn, nhịp nhàng giữa bác sĩ lâm sàng và nhân viên labo. Thành

công của kỹ thuật này phụ thuộc vào nhiều yếu tố như loại catheter, vị trí đặt phôi, mức độ khó khi thực hiện kỹ thuật chuyển phôi,... trong đó hai yếu tố chính có vai trò quyết định là chất lượng phôi và cơn co tử cung.

Cơn co nội mạc tử cung được xem là yếu tố có khả năng ảnh hưởng đến thành công của thụ tinh trong ống nghiệm. Nghiên cứu của Fanchin và cộng sự (1998) cho thấy số cơn co nội mạc tử cung vào ngày chuyển phôi càng nhiều, tỉ lệ thai lâm sàng càng giảm. Các tác giả khác cũng nhận thấy vai trò của cơn co nội mạc tử cung đối với khả năng có thai trong chu kỳ tự nhiên cũng như trong thụ tinh trong ống nghiệm. Một số nhà nghiên



cứu còn tiến hành các thử nghiệm can thiệp nhằm cải thiện tỉ lệ thành công của thụ tinh trong ống nghiệm. Về thuốc, có nhiều loại dược phẩm được áp dụng với nhiều kết quả khác nhau, trong đó có atosiban. Atosiban là chất đối vận phối hợp của oxytocin/vasopressin V1A. Với tác dụng giảm co thắt tử cung và cải thiện tưới máu lên cơ tử cung, thuốc đã được sử dụng trên các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) với những trường hợp sinh sống đã được báo cáo.

Một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu đầu tiên về tác dụng của atosiban lên cơ co tử cung, tỉ lệ làm tổ và tỉ lệ thai lâm sàng ở các bệnh nhân được chuyển phôi trữ lạnh có tiền căn thất bại chuyển phôi nhiều lần được đăng trên tạp chí RBM online năm 2012. Nghiên cứu được tiến hành trên 71 bệnh nhân, có tiền căn thất bại chuyển phôi nhiều lần, được tiến hành chuyển phôi trữ lạnh tại Đơn vị Hỗ trợ sinh sản, bệnh viện An Sinh từ tháng 3 đến tháng 8/2011. Bệnh nhân thất bại chuyển phôi nhiều lần là những bệnh nhân không có thai sau ít nhất 3 lần chuyển phôi với nhiều hơn 8 phôi chất lượng tốt.

Tiêu chuẩn nhận: bệnh nhân thất bại chuyển phôi nhiều lần:

1. Tuổi từ 18-40.
2. FSH <10 IU/l.
3. Chu kỳ kinh 25-34 ngày.
4. Có thông tin rõ ràng về các chu kỳ IVF trước.
5. Có nhiều hơn 1 phôi chất lượng tốt sau rã đông.

Tiêu chuẩn loại:

1. Adenomyosis.
2. Tử cung bất thường.
3. Nhân xơ tử cung.
4. Ú dịch tai vòi.

Bệnh nhân được chuẩn bị nội mạc tử cung (NMTC) với estradiol valerate (Progynova®, 2mg) uống 4 lần/ngày. Nếu NMTC >8mm sau ít nhất 12 ngày với estradiol, bệnh nhân được bổ sung progesterone liều 2 liều 90 mg/ngày (Crinone®, 8%). Chuyển phôi trữ lạnh được tiến hành 2 ngày sau khi bắt đầu progesterone. Atosiban (Tractocile®) được sử dụng với liều bolus 6,75mg 30 phút trước khi chuyển phôi, sau đó là truyền tĩnh mạch với tốc độ 18 mg/giờ trong 1 giờ và 6mg/giờ trong 2 giờ tiếp theo. Tổng liều atosiban được sử dụng là 36,75mg.

Cơ co tử cung được đo bằng máy siêu âm qua ngã âm đạo bởi một bác sĩ duy nhất 30 phút trước và 3 giờ sau khi chuyển phôi tương ứng với thời điểm ngay trước khi sử dụng atosiban và sau khi truyền xong atosiban trong thời gian 4 phút. Toàn bộ quá trình này sẽ được ghi hình lại để đếm số cơ co tử cung trong 4 phút.

Kết quả của nghiên cứu cho thấy atosiban có thể có ích cho những bệnh nhân thất bại làm tổ nhiều lần với tần suất của cơ co tử cung giảm đi đáng kể sau khi sử dụng atosiban, tỉ lệ làm tổ của phôi và tỉ lệ thai lâm sàng lần lượt là 13,9% và 43,7%. Một trong các cơ chế có thể là atosiban làm giảm cơ co tử cung từ đó làm cải thiện tỉ lệ làm tổ và tỉ lệ thai lâm sàng, nhưng cũng có thể bao gồm các cơ chế khác. Với đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân thất bại làm tổ nhiều lần, có thể nói tỉ lệ có thai lâm sàng đã được cải thiện từ 0% (thất bại nhiều chu kỳ) trở thành 43,7% sau khi được sử dụng atosiban trong chuyển phôi. Kết quả hứa hẹn của nghiên cứu này là tiền đề cho các nghiên cứu khác về ứng dụng atosiban cho những bệnh nhân có tiền lượng tốt hơn hay thường quy tất cả các bệnh nhân làm TTTON.



KIỂM TRA SÀNG LỌC TRÙNG TAM CÁ NGUYỆT ĐẦU Ở NHỮNG PHỤ NỮ MANG THAI SAU IVF/ICSI

First trimester prenatal screening among women pregnant after IVF/ICSI

Anne Cathrine Gjerris, Ann Tabor, Anne Loft, Michael Christiansen and Anja Pinborg

Human Reproduction Update, Vol.18, No.4 pp. 350–359, 2012

Trần Bảo Ngọc, Tăng Quang Thái

Chẩn đoán tiền sản trên các trường hợp có thai sau IVF/ICSI có thể tăng tỉ lệ dương tính giả, cần có hệ số điều chỉnh thích hợp trong thực hành lâm sàng.

Tại nhiều quốc gia hiện nay, việc chăm sóc tiền sản và sàng lọc trước sinh nhằm phát hiện những bất thường nhiễm sắc thể (NST) (đặc biệt là hội chứng Down) là rất cần thiết. Điều đó cũng được dùng trong tiếp cận những phụ nữ có thai sau IVF. Tuy nhiên, ở những trường hợp này có một số vấn đề phức tạp hơn, đó là độ tuổi trung bình của người mẹ cao, tỉ lệ đa thai và tỉ lệ mất thai trong song thai cao và tỉ lệ bất thường NST cao. Human Reproduction Update tháng 4 năm 2012 đã có bài tổng quan về tầm soát tiền sản ở tam cá nguyệt đầu ở những thai phụ sau khi thực hiện IVF. Dữ liệu của bài được tìm kiếm thông qua MESH-term/MEDLINE, sử dụng

dữ liệu từ PubMed và thư viện Cochrane đã được thực hiện cho đến tháng 05 năm 2011, không có giới hạn thời gian bắt đầu khảo sát. Tổng cộng có 61 bài báo được lựa chọn để xem xét và tổng hợp.

Khiếm khuyết trong quá trình hình thành giao tử và các trường hợp sẩy thai tự nhiên liên tiếp thường có liên quan đến bất thường NST. Ở những cặp vợ chồng được hỗ trợ sinh sản nói chung, tỉ lệ bất thường nhiễm sắc thể (10-20%), tỉ lệ bất thường nhiễm sắc thể ở trẻ ra đời nhờ ICSI (1,6-14,7%) cao đáng kể so với nhóm chứng là trẻ sinh ra nhờ thụ tinh tự nhiên (0,0-0,9%). Trong đó tỉ lệ sai lệch cấu trúc NST thường, chủ yếu do di truyền từ cha hoặc do *sai lệch mới*, và bất thường NST giới tính được xem là yếu tố chính tạo ra sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Kiểm tra sàng lọc trước sinh để phát hiện những bất thường NST nhằm chẩn đoán xác định ở những thai kỳ nguy cơ cao về bất thường NST thai nhi bằng cách sử dụng kết hợp lâm sàng (tuổi mẹ, các bất thường nhiễm sắc thể thai kỳ trước), sinh hóa (plasma protein A có liên quan thai kỳ (PAPP-A) và Beta-hCG tự do) và các chỉ điểm trên siêu âm (đo độ mờ da gáy – NT, không có xương mũi, trào ngược van ba lá,...). Qua phân tích các dữ liệu cho thấy sự kết hợp siêu âm đo độ mờ da gáy (NT) và hai chất đánh dấu huyết thanh trong “double test” (PAPP-A và Beta- hCG tự do) thường được ứng dụng. Mẫu máu được lấy khi thai được 8-14 tuần. Sử dụng điểm cắt nguy cơ là 1:300, tỉ lệ phát hiện trisomy 21 trong khoảng 70% khi kết hợp siêu âm đo độ mờ da gáy và tuổi của người mẹ trong 5% tỉ lệ sàng lọc dương tính. Tỉ lệ phát hiện có thể tăng lên và tỉ lệ dương giả giảm xuống bằng cách thực hiện double test với thời điểm sớm.

Đánh giá tuổi thai (GA) rất quan trọng. Đo chiều dài đầu mông (CRL) trên siêu âm ước tính GA thường được sử dụng. Nhưng ở những thai kỳ sau IVF/ICSI, ngày chuyển phôi là xác định và do đó có thể tính chính xác GA. Tuy nhiên, giai đoạn phát triển của phôi và/hoặc nhau thai sau IVF/ICSI có thể có những khác biệt và có thể bị bỏ sót nếu không dựa trên siêu âm. Điều này có thể ảnh hưởng đến việc tính bội số của trung vị (MoM) của các dấu hiệu sinh hóa và siêu âm trong kiểm tra sàng lọc trước sinh, làm tăng tỉ lệ dương tính giả trong những thai kì do IVF/ICSI.

Trường hợp đơn thai sau IVF/ICSI: Không nên áp dụng triple test vì trong tam cá nguyệt thứ hai, những chất đánh dấu trong huyết thanh đã thay đổi đáng kể ở phụ nữ có thai sau IVF, Beta-hCG tăng cao, AFP và uE3 giảm, tỉ lệ âm tính giả tăng cao so với chu kỳ không IVF. Sự thay đổi nồng độ PAPP-A trong những trường hợp mang thai sau IVF do nhiều yếu tố. Các yếu tố có liên quan đến việc giảm PAPP-A gồm chu kỳ FET, tăng số lượng trứng chọc hút, inhibin A tăng, kích thích buồng trứng... Tuy nhiên, trong trường hợp mang thai tự nhiên

với thời gian mong con trên 2 năm, nồng độ của PAPP-A tương đương với trường hợp do IVF (0,83 so với 0,84). Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu lấy mẫu máu xét nghiệm Beta-hCG khi GA được 11-13 tuần cho thấy nồng độ Beta-hCG tăng lên trong tam cá nguyệt đầu sau IVF/ICSI. Nhưng, nếu lấy mẫu máu sớm hơn, khoảng tuần thứ 8, các nhà nghiên cứu phát hiện nồng độ Beta-hCG không thay đổi trong những trường hợp mang thai do IVF. Trong nhóm IVF/ICSI, giá trị Beta-hCG MoM tăng đáng kể khi GA tăng. Không có mối quan hệ giữa những giá trị của các chất đánh dấu huyết thanh và số lượng phôi chuyển.

Không có sự khác biệt trong giá trị trung bình NT MoM giữa hai nhóm có thai do IVF và không do IVF. Tuy nhiên, độ mờ da gáy dày hơn hay mỏng hơn ở thai nhi do IVF vẫn còn nhiều tranh cãi. Đối với những thai FET, người ta đã tìm thấy NT tương tự nhóm chúng. Không có giải thích sinh học rõ ràng cho các thay đổi giá trị NT trong những trường hợp mang thai do IVF/ICSI và những phát hiện có sự biến đổi đáng kể có thể là ngẫu nhiên.

Việc sàng lọc kết hợp trong những trường hợp đơn thai do IVF/ICSI, bao gồm tuổi mẹ, đo độ mờ da gáy và các chất đánh dấu sinh học, là cần thiết. Tuy nhiên, các chất đánh dấu sinh học dường như bị loại trừ do gây ra tỉ lệ dương tính giả cao. Cần thực hiện nhiều nghiên cứu hơn đánh giá tác động của nguyên nhân vô sinh, phương pháp điều trị và đáp ứng với điều trị có thể gây ra những biến đổi khác nhau trong các điểm mốc trong sàng lọc.

Trường hợp song thai sau IVF/ICSI: Có thể siêu âm trong ba tháng đầu để kiểm tra số lượng nhau thai, độ dày của màng giữa hai thai, lambda và các dấu hiệu khác. Sàng lọc trước sinh trong những trường hợp mang thai sau IVF/ICSI phải đối mặt với hai vấn đề. Thứ nhất, các xét nghiệm sinh hóa trong sinh đôi dị hợp tử bị giới hạn bởi hiệu ứng mặt nạ của sinh đôi cùng trứng bình thường và khó khăn trong việc xác định bất thường. Khó khăn thứ hai là nồng độ các chất đánh dấu sinh hóa sẽ khác nhau giữa các trường hợp mang thai do IVF/ICSI và mang thai tự nhiên.

Không có đủ dữ liệu so sánh việc kiểm tra sàng lọc trong tam cá nguyệt đầu của các trường hợp song thai tự nhiên hay do IVF. Tuy nhiên, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng để khắc phục khó khăn với các chất đánh dấu huyết thanh trong những trường hợp song thai có thể tính toán một rủi ro giả định cho mỗi trường hợp trong cặp sinh đôi khác trứng và một nguy cơ kết hợp trong cặp sinh đôi cùng trứng. Hiện tại, các chất đánh dấu sinh hóa không nên áp dụng vì chưa thể đưa ra thuật toán tính nguy cơ phù hợp trên dân số song thai sau IVF/ICSI rộng lớn. Do đó, kiểm tra sàng lọc trong tam cá nguyệt đầu của các trường hợp song thai sau IVF nên dựa trên tuổi mẹ và việc đo độ mờ da gáy. Độ mờ da gáy trong song thai có hai màng đệm sau IVF không dày hơn với độ mờ da gáy trong những trường hợp song thai không do IVF, trái ngược với trường hợp đơn thai sau IVF thường có độ mờ da gáy dày hơn. Độ mờ da gáy bị ảnh hưởng bởi môi trường, nhau thai, người mẹ hay những tác nhân khác đặc trưng trong quá trình mang thai đó. Việc đạt được độ chính xác trong thao tác là vô cùng quan trọng.

Những thai kỳ song thai có hiện tượng mất thai: Những nghiên cứu đã chỉ ra 12-30% các trường hợp song thai sau IVF/ICSI được phát hiện bằng siêu âm sớm trong tuần 7-8 ngay lập tức giảm còn đơn thai, hiện tượng này gọi là hiện tượng “mất thai”.

Không có sự khác biệt trong nồng độ của PAPP-A và Beta-hCG tự do trong huyết thanh ở cả trường hợp mất thai hay đơn thai. Chỉ khi sự mất thai xảy ra trong vòng 4 tuần, khi lấy mẫu máu thì cả PAPP-A và Beta-hCG tự do mới tăng lên đáng kể trong thai kỳ mất thai, so sánh với các trường hợp đơn thai. Không có sự khác biệt đáng kể về giá trị trung bình MoM của PAPP-A và Beta-hCG tự do của những trường hợp mất thai sớm (sớm hơn tuần thứ 9) hay trễ (tuần thứ 9-13) hay trường hợp đơn thai (Beta-hCG lần lượt là 0,98, 1,13, 0,95 và PAPP-A là 0,84, 0,80, 0,74). Tương tự, không có sự khác biệt trong các phép đo NT. Tuy nhiên, số lượng song thai mất rất nhỏ và cả các chất đánh dấu

huyết thanh như PAPP-A và Beta-hCG đều có khuynh hướng tăng. Trong số những phụ nữ có túi phôi thứ hai trống, các giá trị đánh dấu sàng lọc giống với các trường hợp đơn thai, tuy nhiên trong nhóm có túi phôi thứ hai có một phôi đã chết đo được CRL, giá trị trung vị của PAPP-A tăng đáng kể, trong khi Beta-hCG không bị ảnh hưởng. Mô hình hóa sai số PAPP-A MoM này, tỉ lệ phát hiện trisomy 21 có thể giảm từ 85% còn 75%.

Các tác giả thấy rằng việc sàng lọc ở tam cá nguyệt đầu trong những thai kỳ do IVF trong trường hợp mất thai, các chất đánh dấu sinh học có thể được sử dụng nhưng trong trường hợp mất thai có hiện diện của một phôi đã chết đo được CRL, có thể có nhiều sai sót; khi đó việc sàng lọc nên dựa vào tuổi mẹ và phép đo NT.

KẾT LUẬN

Kiểm tra sàng lọc kết hợp trong tam cá nguyệt đầu là một phương pháp sàng lọc không xâm lấn, thích hợp với những thai kỳ sau IVF/ICSI. Tuy nhiên, các khuyến cáo nên được xem xét vì các chất đánh dấu sinh học rất biến động, gây ra một tỉ lệ dương tính giả cao trong các trường hợp. Các nguyên nhân vô sinh, phác đồ hỗ trợ sinh sản, cá nhân người bệnh đáp ứng điều trị,... đều có ảnh hưởng đến nồng độ của các dấu hiệu trong kiểm tra sàng lọc theo nhiều cách khác nhau, khó để đạt được tối ưu trong việc điều chỉnh các yếu tố hoặc phương pháp. Các nhà nghiên cứu chứng minh rằng áp dụng hệ số hiệu chỉnh trong các trường hợp mang thai sau IVF/ICSI có hiệu quả sàng lọc tốt hơn. Thực hiện các yếu tố điều chỉnh trong thực hành thường ngày đòi hỏi cá nhân phải có kiến thức về phương pháp điều trị sinh sản. Các nghiên cứu cho thấy ở những phụ nữ có thai sau khi làm IVF khả năng chấp thuận thực hiện các thủ thuật chẩn đoán tiền sản có can thiệp thấp hơn so với những phụ nữ có thai tự nhiên. Điều này có thể do tâm lý, và tỉ lệ 0,5-1,0% trường hợp sẩy thai tự nhiên liên quan đến quá trình thực hiện kỹ thuật lấy mẫu. Nguy cơ này có thể tăng lên gấp đôi ở trường hợp song thai.