



TĂNG HOMOCYSTEINE MÁU TRONG HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG VÀ TÌNH TRẠNG TĂNG ĐÔNG - MỘT NGUYÊN NHÂN GÂY SẴY THAI LIÊN TIẾP?

BS. Nguyễn Thị Ngọc Nhân

IVFAS, Bệnh viện An Sinh

Tỉ lệ sẩy thai liên tiếp (STLT) tăng lên ở các bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN) do nhiều nguyên nhân. Một trong những cơ chế được đặt ra là do tăng homocysteine (Hcy) máu dẫn đến tình trạng tăng đông, từ đó tạo điều kiện hình thành huyết khối ở mạch máu nhau thai, gây suy yếu bánh nhau và tăng nguy cơ sẩy thai. Bổ sung acid folic và vitamin B12 được chứng minh có thể làm giảm Hcy máu. Cần có thêm những nghiên cứu tìm hiểu nguyên nhân và ảnh hưởng của tăng Hcy máu ở bệnh nhân HCBTĐN bị STLT, từ đó, có những hướng phòng ngừa và điều trị tích cực hơn cho nhóm đối tượng này.

SẴY THAI LIÊN TIẾP VÀ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

STLT được định nghĩa là sẩy thai từ 2 lần liên tiếp trở lên trước 20 tuần tuổi thai (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2012). Đây là một biến chứng thường gặp trong thai kỳ và cũng là một vấn đề đáng quan tâm trong lĩnh vực Hỗ trợ

sinh sản. Các nghiên cứu nhận thấy tỉ lệ STLT tăng lên ở những bệnh nhân có HCBTĐN do nhiều nguyên nhân như: tăng LH máu, tình trạng cường androgen, tình trạng béo phì và kháng insulin (Kamalanathan và cs., 2013). Ngoài ra, một nguyên nhân khác mà các nhà nghiên cứu nghĩ đến là tăng chất ức chế hoạt hóa plasminogen type I (plasminogen activator inhibitor-1 – PAI-1) gây giảm ly giải fibrin, từ đó tạo điều kiện hình thành huyết khối ở mạch máu nhau thai, gây suy yếu bánh nhau và tăng nguy cơ sẩy thai (Kamalanathan và cs., 2013). Một trong

những yếu tố có thể làm tăng PAI-1 là tăng Hcy máu (Chakraborty và cs., 2013).

TĂNG HOMOCYSTEINE MÁU VÀ SẢY THAI LIÊN TIẾP Ở BỆNH NHÂN CÓ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Hcy là một acid amin tham gia trong nhiều quá trình chuyển hóa quan trọng, bao gồm quá trình methyl hóa và sulphurat hóa. Nồng độ Hcy máu liên quan đến chế độ ăn (bổ sung đầy đủ acid folic và vitamin B12), liên quan đến các thay đổi sinh lý (như trong suy thận), và khi thay đổi cơ chế hoạt động các enzyme do ảnh hưởng đa hình thái di truyền. Rối loạn chuyển hóa Hcy máu có liên quan đến khiếm khuyết ống thần kinh thai nhi, đồng thời cũng liên quan đến nhiều tình trạng bệnh lý mạch máu nhau thai như tiền sản giật và sảy thai, cũng như trong STLT (Haque, 2003).

Một nghiên cứu của Chakraborty P và cộng sự cho thấy tỉ lệ sảy thai tăng lên có ý nghĩa ở nhóm tăng Hcy máu so với nhóm Hcy máu bình thường. Ngoài ra, nghiên cứu này nhận thấy tăng Hcy máu ở những bệnh nhân HCBTĐN có thể liên quan đến tình trạng kháng insulin (Haque, 2003). Tăng insulin máu có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa Hcy do nhiều cơ chế khác nhau, bao gồm ảnh hưởng lên độ lọc cầu thận và tác động lên một số enzyme quan trọng trong quá trình chuyển hóa Hcy. Hcy có thể trực tiếp phá hủy tế bào nội mô, gây suy yếu quá trình sản xuất nitric oxide và thúc đẩy quá trình tạo peroxide (Kazerooni và cs., 2013). Một giả thuyết khác gây tăng Hcy ở những bệnh nhân HCBTĐN có thể do đột biến gen tạo chất khử methylene tetrahydrofolate (methylene tetrahydrofolate reductase gene – MTHFR). Balasa và cộng sự chứng minh rằng những bệnh nhân có đột biến MTHFR có nồng độ Hcy cao hơn (Balasa và cs., 2009). Trong nghiên cứu của Kazerooni T và cộng sự, người ta nhận thấy ở những bệnh nhân HCBTĐN bị STLT, nguy cơ đột biến dị hợp tử MTHFR tăng gấp

1,5 lần so với ở những bệnh nhân HCBTĐN không bị STLT, mặc dù sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, số bệnh nhân có đột biến đồng hợp tử và dị hợp tử MTHFR ở nhóm bệnh nhân HCBTĐN có STLT cao hơn so với nhóm không STLT (6 bệnh nhân so với 3 bệnh nhân). Vì vậy, đột biến MTHFR cũng có thể là nguyên nhân gây tăng nồng độ Hcy ở những đối tượng này (Kazerooni và cs., 2013).

BỔ SUNG ACID FOLIC VÀ VITAMIN B12 – MỘT HƯỚNG ĐI MỚI?

Hiện tượng STLT ở những bệnh nhân HCBTĐN có thể liên quan đến tình trạng tăng đông máu, trong đó có vai trò không nhỏ của tăng Hcy máu. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy vai trò của bổ sung acid folic và vitamin B12 trong cải thiện kết cục thai kỳ ở những bệnh nhân tăng Hcy máu.

Một phân tích gộp đánh giá hiệu quả của bổ sung acid folic và vitamin B12 trên nồng độ Hcy máu (Homocysteine Lowering Trialists Collaboration, 1998) cho thấy bổ sung ít nhất 0,5mg acid folic mỗi ngày cùng với một lượng tương đương vitamin B12 có thể giảm nồng độ Hcy máu từ 1/4 đến 1/3. Các nghiên cứu ở Hoa Kỳ và Anh cho thấy nồng độ trung bình của Hcy máu ở dân số phương Tây khoảng 12 $\mu\text{mol/L}$, và giảm từ 1/4 đến 1/3, tức giảm khoảng 3-4 $\mu\text{mol/L}$. Một phân tích gộp các nghiên cứu quan sát cho thấy giảm 3-4 $\mu\text{mol/L}$ Hcy máu trong thời gian dài có thể giúp giảm 30-40% nguy cơ bệnh lý mạch máu.

Trong một nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên của Schachter M và cộng sự, 120 phụ nữ HCBTĐN có kháng insulin được điều trị ngẫu nhiên với vitamin B hoặc metformin hoặc cả hai song song với quá trình điều trị vô sinh hiếm muộn, người ta nhận thấy nồng độ Hcy máu giảm có ý nghĩa thống kê ở cả nhóm dùng vitamin B và metformin, nhưng nhóm bổ sung vitamin B giảm nhiều hơn, ngoài ra tỉ lệ có thai ở nhóm bổ sung vitamin B cao hơn nhóm còn lại (Schachter và cs., 2007).

Bổ sung acid folic và vitamin B12 là phương pháp hiệu quả và kinh tế. Vì vậy, cần có thêm nhiều nghiên cứu cỡ mẫu lớn với thiết kế chặt chẽ để đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị này. Cũng như cần có thêm những nghiên cứu đào sâu về nguyên nhân và ảnh hưởng của tăng Hcy máu ở bệnh nhân HCBTĐN bị STLT, từ đó có những hướng phòng ngừa và điều trị tích cực hơn cho nhóm đối tượng trên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Balasa VV, Gruppo RA, Glueck CJ, Stroop D, Becher A, Pilow A et al. (1999). The relationship of mutations in the MTHFR, prothrombin, and PAI-1 genes to plasma levels of homocysteine, prothrombin, and PAI-1 in children and adults. *Thromb Haemostasis*; 81:739-744.
2. Chakraborty P, Goswami SK, Rajani S, Sharma S, Kabir SN, Chakravarty B, Jana K (2013). Recurrent Pregnancy Loss in Polycystic Ovary Syndrome: Role of Hyperhomocysteinemia and Insulin Resistance. *PloS ONE*; 8(5): e64446. Doi:10.1371/journal.pone.0064446.
3. Haque WM (2003). Homocysteine and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*; 17(3):459-469.
4. Homocysteine Lowering Trialists Collaboration (1998). Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*; 316:894.
5. Kamalanathan S, Sahoo JP, Sathyapalan T (2013). Pregnancy and polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*; 17(1):37-43.
6. Kazerooni T, Ghaffarpasand F, Asadi N, Dehkoda Z, Dehghankhalili M, Kazerooni Y (2013). Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: a comparative study. *Journal of the Chinese Medical Association*; 76:282-288.
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2012). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*; 98:1103-1111.
8. Schachter M, Raziel A, Strassburger D, Roten C, Ron-El R, Friedler S (2007). Prospective, randomized trial of metformin and vitamins for the reduction of plasma homocysteine in insulin – resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*; 88(1):227-230. (Epub 2007 Mar 6).



gia đình hạnh phúc

IVF

ivfvietnam.net