

CHẾ ĐỘ DINH DƯỠNG TRONG THAI KỲ GIÚP PHÒNG NGỪA VÀ GIẢM NGUY CƠ SINH NON

TS. Lâm Đỗ Phương Uyên

Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

SINH NON

Sinh non được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) định nghĩa là tất cả các ca sinh trước 37 tuần tuổi thai hoặc dưới 259 ngày kể từ ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối cùng của phụ nữ. Sinh non là nguyên nhân gây tử vong thứ hai trên toàn cầu đối với trẻ em dưới 5 tuổi. Sinh non được phân loại như sau: Sinh cực non (dưới 28 tuần tuổi thai), sinh rất non (từ 28 đến 32 tuần tuổi thai), và sinh non vừa đến muộn (từ 32 đến 37 tuần tuổi thai). Ước tính có khoảng 15 triệu trẻ sơ sinh mỗi năm trên toàn thế giới sinh non với 81,1% xảy ra ở châu Á và châu Phi cận Sahara; 20% sinh cực non và sinh rất non. Đây là nguyên nhân chính gây ra tử vong chu sinh, và là nguyên nhân thứ hai gây tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi, cũng như các bệnh nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh và các khuyết tật thời thơ ấu từ nhẹ đến nặng. Những trẻ này thường phải nằm viện chăm sóc đặc biệt trong thời gian dài và về lâu dài thường phải đối mặt với nhiều vấn đề sức khỏe nghiêm trọng như nguy cơ tăng huyết áp, bệnh tim mạch, mạch máu não, các bất thường về chức năng phổi, đường ruột, bệnh thận mãn tính, trao đổi chất và chức năng hệ thống miễn dịch, rối loạn nhận thức thần kinh, và các vấn đề nghiêm trọng về thị lực và thính giác^[2,9].

Các yếu tố rủi ro làm tăng nguy cơ sinh non bao gồm:

- Thai phụ có tiền sử sinh non hoặc sẩy thai.
- Tuổi mẹ <19 hoặc >35.
- Thai phụ gặp phải các rối loạn khi mang thai,

chẳng hạn như mang đa thai hoặc chảy máu âm đạo, nhiễm trùng ối và bộ phận sinh dục.

- Thai phụ mang thai nhờ các công nghệ hỗ trợ sinh sản.
- Thai phụ có khoảng thời gian giữa hai lần mang thai ngắn (ít hơn 6 tháng).
- Thai phụ có cổ tử cung ngắn, hoặc gặp các vấn đề bất thường với tử cung, cổ tử cung hoặc nhau thai.
- Thai phụ mắc một số bệnh mạn tính như huyết áp cao và bệnh tiểu đường.
- Thai phụ bị suy dinh dưỡng, thiếu cân hoặc thừa cân trước khi mang thai.
- Thai phụ gặp phải các vấn đề tâm lý, trầm cảm, và stress khi mang thai.
- Các yếu tố di truyền.
- Các yếu tố về lối sống như ít vận động, lạm dụng chất gây nghiện như hút thuốc, uống rượu khi mang thai.

Cho đến nay, các biện pháp can thiệp làm giảm nguy cơ sinh non chỉ có hiệu quả ở một số nhóm thai phụ nhất định, có thể do sự không đồng nhất trong cơ chế bệnh sinh. Đây là một trong những vấn đề khó khăn nhất trong chăm sóc sản khoa và sơ sinh. Hiện tại nguyên nhân dọa sinh non vẫn chưa rõ ràng, do đó vẫn chưa có chiến lược hoặc phương pháp điều trị phòng ngừa thỏa đáng. Một số nghiên cứu báo cáo tổng quan và phân tích có hệ thống đã được thực hiện, nhằm tìm hiểu về hiệu quả của các biện pháp can thiệp và các phương pháp điều trị đa dạng được thiết kế để ngăn ngừa sinh non. Mặc

dù đã có một số thành công trong việc giảm nguy cơ sinh non ở thai phụ có nguy cơ cao với thuốc giảm co (thuốc ức chế cyclooxygenase, thuốc chẹn kênh canxi hoặc betamimetic) được sử dụng để ngăn chặn các cơn co tử cung và trì hoãn việc sinh nở, nhưng đây không phải là chiến lược dự phòng vì những rủi ro liên quan đến các biện pháp can thiệp này không được dân số chung chấp nhận. Sự can thiệp vĩ mô sử dụng progesterone đã được chứng minh là có hiệu quả ở những thai phụ mang thai đơn có tiền sử sinh non^[9]. Trong trường hợp không có các xét nghiệm dự phòng cụ thể và khả thi, cần có các chiến lược phòng ngừa sơ cấp hiệu quả hơn, cả về mặt chi phí. Các biện pháp can thiệp dựa trên hoạt tính sinh học và các giải pháp dinh dưỡng là những lựa chọn thay thế đầy hứa hẹn.

CHẾ ĐỘ DINH DƯỠNG CỦA THAI PHỤ

Chế độ dinh dưỡng của thai phụ trước và trong khi mang thai đóng một vai trò quan trọng trong việc cung cấp các chất dinh dưỡng cần thiết cho sự phát triển của thai nhi và có thể là yếu tố chính gây nguy cơ sinh non. Một nghiên cứu thuần tập trên 60.000 phụ nữ mang thai đơn ở Na Uy đã quan sát thấy mối liên quan giữa việc ăn nhiều đồ ngọt nhân tạo và đồ ngọt có đường làm tăng nguy cơ sinh non^[1]. Một nghiên cứu thuần tập trên cùng một nhóm thai phụ đã đánh giá nguy cơ sinh non với 3 chế độ ăn cụ thể: “thận trọng” (rau, trái cây, dầu, nước lọc, ngũ cốc nguyên hạt và bánh mì giàu chất xơ), “phương Tây” (đồ ăn nhẹ mặn và ngọt, bánh mì trắng, món tráng miệng và các sản phẩm thịt chế biến), và “truyền thống” (khoai tây và cá). Nghiên cứu kết luận chế độ ăn “thận trọng” giúp giảm đáng kể nguy cơ sinh non, chế độ ăn “truyền thống” cũng có liên quan đến việc giảm nguy cơ sinh non, trong khi không tìm thấy mối liên hệ giữa sinh non đối với chế độ ăn “phương Tây”^[3]. Một nghiên cứu thuần tập khác ở Đan Mạch cho thấy việc tiêu thụ cá ít nhất hai tuần một lần, sử dụng dầu ô liu hoặc hạt nho, >5

phần trái cây và thực phẩm/ngày, thịt không quá hai lần một tuần và nhiều nhất là 2 tách cà phê/ngày trong giai đoạn giữa thai kỳ giúp giảm 72% nguy cơ sinh rất non^[1].

Bằng chứng dịch tễ học về các chế độ ăn liên quan đến sinh non đã được đánh giá bởi Chia và cộng sự (2019)^[2] cho thấy việc tuân thủ chế độ ăn uống “lành mạnh” bao gồm ăn nhiều rau, trái cây, ngũ cốc nguyên hạt, sữa ít béo và thực phẩm giàu protein nạc giúp giảm nguy cơ sinh non. Kibret và cộng sự (2018)^[5] tổng hợp dữ liệu từ 9 nghiên cứu và cho kết luận tỷ lệ sinh non có giảm nhưng không đồng nhất giữa các nghiên cứu. Chế độ ăn “phương Tây”, bao gồm chủ yếu là ngũ cốc tinh chế, thịt chế biến hoặc đồ ăn nhẹ, các sản phẩm sữa nhiều đường và chất béo cao, trứng và khoai tây trắng không ảnh hưởng đến tỷ lệ sinh non. Raghavan và cộng sự (2019)^[7] đã thực hiện một đánh giá và gợi ý các chế độ ăn bảo vệ cao thường tìm thấy trong các loại rau; trái cây; các loại ngũ cốc; quả hạch; cây họ đậu và hạt giống; hải sản, giảm các loại thịt đỏ, thịt đã qua chế biến và thực phẩm chiên.

Cá là một nguồn dinh dưỡng cần thiết cho sự phát triển của thai nhi, có liên quan đến việc giảm nguy cơ sinh non kể từ những năm 1980. Một số bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa lượng cá ăn vào và sinh non dựa trên 151.880 cặp mẹ – con được thống kê tại châu Âu chỉ ra rằng ăn cá vừa phải trong thời kỳ mang thai có liên quan đến giảm nguy cơ sinh non. Mặc dù một số kết luận về chế độ ăn và lượng cá được đưa ra nhưng vẫn chưa thể rút ra kết luận cụ thể, do khó khăn và hạn chế về phương pháp nghiên cứu dịch tễ học dẫn đến một số sai lệch về kết quả^[1].

Cho đến nay, một giải pháp dinh dưỡng để ngăn ngừa sinh non trong các trường hợp mang thai đơn hướng đến sử dụng các acid béo không bão hòa đa chuỗi dài omega-3 (LCPUFAs).

CÁC CHẤT DINH DƯỠNG ĐA - VI LƯỢNG VÀ NGUY CƠ SINH NON

Một số bằng chứng cho thấy tác dụng của các

vi chất như magie, canxi, sắt, acid folic, kẽm, vitamin D, omega-3 hoặc nhiều vi chất dinh dưỡng khác lên nguy cơ sinh non. Lượng vi chất dinh dưỡng hấp thụ dưới mức tối ưu và thiếu hụt vi chất dinh dưỡng trong thời kỳ mang thai là một vấn đề toàn cầu và có liên quan đến stress oxy hóa bánh nhau và các biến chứng của thai kỳ như sinh non và tiền sản giật. Mặc dù các cơ chế liên kết của việc sử dụng vitamin tổng hợp với sinh non vẫn chưa được hiểu đầy đủ, nhưng được cho là có liên quan đến quá trình phát triển bánh nhau bình thường; sự thiếu hụt vitamin B12 và folate có liên quan đến sự phát triển các khiếm khuyết trong mạch máu bánh nhau. Suy giảm chức năng bánh nhau có liên quan đến sinh non tái phát. Việc sử dụng vitamin tổng hợp quanh thời kỳ thụ thai có liên quan đến việc giảm 16% nguy cơ sinh non, và giảm 20% nguy cơ sinh non ở phụ nữ không thừa cân. Tuy nhiên, một đánh giá gần đây cho thấy không có sự khác biệt đáng kể nào về sinh non giữa những thai phụ được bổ sung đa vi chất dinh dưỡng có chứa sắt và acid folic so với những người dùng sắt, có hoặc không có acid folic (15 thử nghiệm trên 90.892 thai phụ). Tuy nhiên, một phân tích cho thấy bổ sung đa vi chất dinh dưỡng dẫn đến sinh non ít hơn đáng kể ở phụ nữ có BMI <20 kg/m² [9].

Việc bổ sung protein – năng lượng cân bằng (protein <25% tổng hàm lượng năng lượng) đã được chứng minh là làm giảm nguy cơ thai chậm phát triển trong tử cung (Intrauterine growth restriction – IUGR) (giảm 23% rủi ro) và có liên quan đến việc tăng nhẹ cân nặng của mẹ (trên trung bình 21 g/tuần), cân nặng khi sinh (trung bình 38 g) và giảm đáng kể 32% nguy cơ trẻ nhỏ so với tuổi thai (Small for gestational age – SGA). Tuy nhiên, bằng chứng từ năm thử nghiệm với 2.436 thai phụ đã báo cáo việc giảm nguy cơ sinh non không đáng kể khi bổ sung năng lượng protein cân bằng (không có bất kỳ ảnh hưởng nào đến tuổi thai trung bình), có thể liên quan đến việc thiếu dữ liệu về tuổi thai hoặc các vấn đề đo tuổi thai, từ đó nhấn mạnh sự cần

thiết của các thử nghiệm xác nhận trong lĩnh vực này.

Kẽm

Kẽm là chìa khóa tổng hợp protein, phân chia tế bào và chuyển hóa acid nucleic. Chế độ ăn thiếu nguồn thực phẩm động vật giàu kẽm cùng với việc hấp thụ kẽm hạn chế và nhiễm trùng mãn tính dẫn đến giảm nồng độ kẽm trong huyết tương của mẹ, dẫn đến giảm cung cấp kẽm cho thai nhi. Thiếu kẽm làm giảm mức độ lưu thông của một số hormone liên quan đến việc khởi phát chuyển dạ như progesterone và prolactin. Bổ sung kẽm làm giảm tỷ lệ mắc hoặc mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng thai phụ, do đó làm giảm nguy cơ sinh non. Bổ sung kẽm trước sinh làm giảm 14% tỷ lệ sinh non, khi sử dụng liều đơn hoặc kết hợp với các vi chất dinh dưỡng khác so với giả dược. Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu đánh giá kẽm đã được thực hiện ở các nước có thu nhập thấp với thai phụ có tình trạng dinh dưỡng kém và cơ thể thiếu kẽm. Việc bổ sung kẽm (5 – 44 mg/ngày) là biện pháp can thiệp hiệu quả có khả năng ngăn ngừa sinh non [9].

Vitamin D

Dạng nội tiết tố của vitamin D3 (1 α ,25-dihydroxyvitamin D3) đóng vai trò trong quá trình khoáng hóa bộ xương và điều hòa hormone tuyến cận giáp, có ảnh hưởng đến các con đường sinh lý liên quan đến sinh non, bao gồm viêm nhiễm, điều hòa miễn dịch và phiên mã các gen liên quan đến chức năng của bánh nhau. Tình trạng thiếu vitamin D ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản đang phổ biến, đặc biệt trong thời kỳ mang thai là một yếu tố nguy cơ dẫn đến các kết quả sinh sản bất lợi bao gồm cả sinh non. Vitamin D có vai trò điều hòa miễn dịch và tác dụng chống viêm, do đó có tác dụng đối với sinh non. Hai phân tích tổng hợp gần đây của các nghiên cứu quan sát đã chỉ ra rằng tình trạng thiếu vitamin D được biểu thị bằng nồng độ 25 hydroxyvitamin D (25-OHD)

trong huyết thanh < 50 nmol/L có liên quan đến tăng nguy cơ sinh non (với tỷ lệ chênh lệch từ 1,25 đến 1,29 lần). Một phân tích tổng hợp khác cho thấy nồng độ $25(\text{OH})\text{D} > 50$ nmol/L có liên quan đến thời gian mang thai dài hơn (chênh lệch 0,2 tuần)^[9]. Việc bổ sung vitamin D đơn thuần so với không can thiệp/giả dược làm giảm 64% nguy cơ sinh non. Các thử nghiệm chất lượng cao gần đây như nghiên cứu về bệnh loãng xương do Vitamin D ở thai phụ (MAVIDOS), việc bổ sung vitamin D cho thai phụ cho kết quả an toàn đối với thai nhi. Tuy nhiên, một đánh giá sinh non gần đây của De-Regil và cộng sự, 2016^[11] không có sự khác biệt giữa thai phụ chỉ nhận vitamin D so với giả dược hoặc không điều trị, hoặc giữa thai phụ nhận vitamin D và canxi so với giả dược hoặc không điều trị trong thời kỳ mang thai.

Magie

Magie là chìa khóa trong việc điều chỉnh nhiệt độ cơ thể, tổng hợp acid nucleic và protein, duy trì điện thế trong dây thần kinh và màng cơ. Mức độ ion hóa và tổng lượng magie giảm khi tuổi thai ngày càng tăng. Việc cung cấp không đủ magie thường gặp ở phụ nữ và thiếu hụt magie khi mang thai có liên quan đến nguy cơ cao bị tăng huyết áp mạn tính, tiền sản giật, rối loạn chức năng nhau thai và sinh non. Giảm lưu lượng mạch máu bánh nhau được coi là nguyên nhân gây suy nhau thai và hạn chế tăng trưởng trong tử cung của thai nhi; magie được cho là có tác dụng ngay lập tức đối với lưu lượng mạch máu bánh nhau. Một đánh giá của Cochrane năm 2001 (7 thử nghiệm trên 2.689 thai phụ) đã báo cáo rằng việc bổ sung magie đường uống bắt đầu trước 25 tuần tuổi thai so với giả dược có liên quan đến việc giảm 27% nguy cơ sinh non mà không có bất kỳ ảnh hưởng nào đến tuổi thai khi sinh. Tuy nhiên, khi một trong những nghiên cứu có thiết kế theo cụm bị loại trừ, việc bổ sung magie không có sự khác biệt đáng kể về kết quả tuổi thai khi sinh (thử nghiệm trên 5.564 thai phụ) và nguy cơ sinh non (7 thử nghiệm trên

5.981 thai phụ) giữa nhóm bổ sung magie và nhóm đối chứng^[9]. Nhìn chung, magie sulphate đã được sử dụng như một chất giảm co để ức chế hoạt động của tử cung ở thai phụ với mục đích ngăn ngừa chuyển dạ sinh non. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, đa trung tâm về việc bổ sung magie citrate đường uống (thử nghiệm BRAZIL MAGnesium (BRAMAG)) ở những thai phụ có nguy cơ cao bắt đầu từ 12 đến 20 tuần của thai kỳ cho đến khi sinh hiện được tiến hành, với kết quả chu sinh chính là tổng hợp của PTB < 37 tuần tuổi thai, thai chết lưu > 20 tuần tuổi thai, tử vong sơ sinh < 28 ngày hoặc cân nặng khi sinh nhỏ so với tuổi thai (SGA) $<$ phân vị thứ 3.

Canxi

Canxi đóng một vai trò quan trọng trong chức năng tế bào thần kinh, cơ cơ, hoạt động của enzyme, hormone, và khoáng hóa xương. Một đánh giá gần đây của Cochrane cho rằng bổ sung canxi trong thời kỳ mang thai không có lợi ích gì trong việc giảm nguy cơ sinh non hoặc sinh rất non. Sự không đồng nhất đáng kể giữa 13 nghiên cứu thử nghiệm đã khiến các nhà nghiên cứu thực hiện các phân tích phân tầng theo tổng liều canxi mỗi ngày (< 1.000 mg/ngày hoặc ≥ 1.000 mg/ngày), thời điểm bắt đầu bổ sung canxi (trước hoặc sau 20 tuần thai), và loại canxi (canxi cacbonat, lactate và gluconate). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm phụ về thời điểm bắt đầu bổ sung hoặc loại canxi. Ảnh hưởng của lượng canxi cơ bản (5 thử nghiệm) và nguy cơ rối loạn tăng huyết áp khi mang thai (4 thử nghiệm) cũng đã được nghiên cứu, tuy nhiên, không quan sát thấy tác dụng bảo vệ của việc bổ sung canxi đối với việc giảm nguy cơ sinh non.

Sắt

Sắt là chìa khóa để vận chuyển oxy từ phổi đến các mô, hỗ trợ truyền năng lượng và tạo điều kiện cho việc sử dụng và lưu trữ oxy trong cơ bắp. Thiếu sắt là tình trạng thiếu chất dinh

dưỡng phổ biến nhất ở phụ nữ mang thai và là kết quả của việc tăng nhu cầu sắt trong thời kỳ mang thai, chế độ ăn nghèo chất sắt dễ gây nguy cơ thai phụ nhiễm ký sinh trùng. Folate cần thiết cho quá trình tổng hợp acid nucleic, acid amin, phospholipid và do đó là lipoprotein, phân chia tế bào, phát triển mô và methyl hóa DNA. Bổ sung acid folic ngay trước và trong giai đoạn đầu của thai kỳ giúp giảm nguy cơ dị tật ống thần kinh. Các nghiên cứu quan sát cho thấy cả thiếu máu và thiếu sắt đều liên quan đến việc tăng nguy cơ sinh non. Các tổng quan gần đây của Cochrane đã phân tích hiệu quả của một loạt các biện pháp can thiệp chỉ chứa sắt, acid folic đơn thuần hoặc kết hợp sắt và acid folic trong việc giảm nguy cơ sinh non. Không có sự khác biệt được báo cáo về số lượng phụ nữ sinh non chỉ bổ sung sắt so với không điều trị/giả dược (6 thử nghiệm trên 1.713 thai phụ), hoặc acid folic đơn thuần (ba thử nghiệm trên 2.959 thai phụ), và bổ sung acid folic so với không điều trị hoặc giả dược (3 thử nghiệm trên 1.497 thai phụ), hoặc bất kỳ chất bổ sung nào có chứa sắt và acid folic so với cùng loại bổ sung không có sắt cũng như acid folic hoặc giả dược (3 thử nghiệm trên 1.497 thai phụ). Tuy nhiên, các nghiên cứu chưa đạt chất lượng để kết luận về tác dụng của sắt và nguy cơ sinh non, do đó cần có những nghiên cứu có tính sâu rộng và bao quát hơn.

Vitamin A

Vitamin A đóng vai trò chức năng thị giác và điều hòa sự biểu hiện của các gen liên quan đến chức năng miễn dịch, sinh sản, tăng trưởng mô và phát triển phôi. Tình trạng thiếu vitamin A (nồng độ vitamin A trong huyết thanh và sữa mẹ thấp) rất phổ biến ở phụ nữ mang thai từ châu Á, Nam Á và châu Phi. Bổ sung vitamin A hoặc beta carotene trong thời kỳ mang thai đã được chứng minh là cải thiện tình trạng huyết học của phụ nữ bằng cách cải thiện nồng độ hemoglobin và giảm nguy cơ thiếu máu. Một thử nghiệm lớn ở Nepal đã chứng minh rằng việc bổ sung vitamin A trong thai kỳ có liên quan đến

việc giảm 40% nguy cơ tử vong ở thai phụ liên quan đến thai kỳ^[9]. Tuy nhiên, một phân tích tổng hợp đã báo cáo rằng việc bổ sung vitamin A không có tác dụng đáng kể đối với việc giảm nguy cơ sinh non (5 nghiên cứu) hoặc sinh rất non (2 nghiên cứu) và chỉ có một thử nghiệm ở phụ nữ Nam Phi báo cáo giảm đáng kể 33% tỷ lệ sinh non và giảm 66% tỷ lệ sinh rất non, nhưng kết quả này biến mất sau khi loại trừ đa thai.

OMEGA-3 VÀ NGUY CƠ SINH NON

Omega-3 là một acid béo thiết yếu hấp thu từ chế độ ăn uống và là chất dinh dưỡng quan trọng trong cá và tảo biển. Chế độ ăn uống thiếu omega-3 LCPUFA có nguy cơ góp phần vào bệnh lý sinh non. Prostaglandin và các oxylin có nguồn gốc từ acid béo omega-6 và omega-3 đóng vai trò thiết yếu trong quá trình chuyển dạ bình thường và bệnh lý. Prostaglandin và oxylin có nguồn gốc từ acid arachidonic omega-6 trong tử cung-nhau thai trong thai kỳ bình thường sản xuất cục bộ các prostaglandin và oxylin có nguồn gốc từ omega-3 LCPUFA trong cùng các mô. Sự cân bằng giữa các chất chuyển hóa của acid béo omega-3 và omega-6 đóng một vai trò quan trọng trong việc duy trì độ dài thai kỳ bình thường và là một yếu tố quan trọng trong quá trình chín cổ tử cung và bắt đầu chuyển dạ^[8]. Nếu lượng prostaglandin được sản xuất cục bộ bởi omega-6 trong bánh nhau quá cao, hoặc omega-3 LCPUFA được tích tụ cục bộ quá thấp, cổ tử cung có thể chín sớm và các cơn co tử cung tăng lên, do đó có thể dẫn đến sinh non.

Chế độ ăn phương Tây hiện tại có ít LCPUFA omega-3 và nhiều acid béo omega-6. WHO khuyến nghị thai phụ cần được bổ sung 300 mg omega-3 LCPUFAs mỗi ngày, dưới dạng chất bổ sung, thực phẩm hoặc chế độ ăn. Nghiên cứu dịch tễ có liên quan đến 19.927 thai phụ mang thai đơn với liều can thiệp dao động từ 200 đến 2.700 mg omega-3 LCPUFA dưới dạng acid docosahexaenoic (DHA) hoặc acid eicosapentaenoic (EPA) và được cho bổ sung

chủ yếu trong suốt nửa sau của thai kỳ. Kết quả cho thấy việc bổ sung omega-3 LCPUFA trong thai kỳ làm giảm 11% nguy cơ sinh non khi thai <37 tuần tuổi và giảm 42% khi thai <34 tuần tuổi. Việc bổ sung LCPUFA omega-3 trước khi sinh rất an toàn, không gây xuất huyết thai kỳ hoặc băng huyết sau sinh, đồng thời làm giảm đáng kể tỷ lệ trẻ nhẹ cân và tăng tỷ lệ mang thai tiếp tục sau 42 tuần. Tuy nhiên, điều đáng lo ngại là việc bổ sung omega-3 vào cuối thai kỳ có thể kéo dài tuổi thai, do đó có thể cần đến sự can thiệp sản khoa nhiều hơn để thúc sinh. Ngoài ra, tác động của việc bổ sung omega-3 trước sinh cần được nghiên cứu rộng rãi trên lượng lớn thai phụ trước khi áp dụng như phương pháp bổ sung phổ biến vào khám thai định kỳ.

Thực tế, bổ sung omega-3 giúp giảm tỷ lệ sinh non ở 5.544 trường hợp mang thai (đơn và đa thai) đã được công bố vào năm 2019 bởi Makrides và cộng sự^[6]. Đây là thử nghiệm lớn nhất để đánh giá liệu việc bổ sung omega-3 LCPUFA, chủ yếu là DHA cho thai phụ, có làm giảm nguy cơ sinh rất non và sinh non. Thử nghiệm được thiết kế với việc xác định tình trạng omega-3 cơ bản của thai phụ trước khi bắt đầu bổ sung omega-3, và ngừng can thiệp khi thai được 34 tuần để tránh kéo dài thời gian mang thai cần sự can thiệp sản khoa thúc sinh. Thử nghiệm cho thấy rằng việc bổ sung 900 mg omega-3 LCPUFA cho phụ nữ mang thai mỗi ngày (800 mg DHA / 100 mg EPA) không làm giảm nguy cơ tổng thể của sinh rất non hoặc sinh non. Tuy nhiên, kết quả cho thấy ở thai phụ chỉ mang thai đơn, nguy cơ sinh non giảm rõ rệt khi bổ sung omega-3.

Tương tự, Simmonds và cộng sự, 2020 cho thấy trong 885/5.070 thai phụ (4,1%) có lượng omega-3 PUFA tổng trong máu ban đầu thấp, có nguy cơ sinh rất non cao; sau khi được bổ sung omega-3, nguy cơ này giảm đáng kể đến 77%. Đặc biệt, 2.277 / 5.070 thai phụ có tổng số omega-3 cao hơn ở thời điểm ban đầu (4,9%) có nguy cơ sinh rất non thấp hơn và việc bổ sung omega-3 ở những thai phụ này lại làm tăng nguy

cơ sinh rất non so với đối chứng. Điều này cho thấy, nguy cơ sinh rất non thay đổi theo tình trạng omega-3 ban đầu, nếu tình trạng omega-3 thấp, nguy cơ sinh rất non sẽ tăng ở thai phụ mang thai đơn. Nguy cơ sinh rất non có thể tăng gấp 10 lần ở thai phụ thuộc nhóm omega-3 thấp thứ nhất, và 2,9 lần ở thai phụ thuộc nhóm omega-3 thấp thứ hai. Chế độ ăn bổ sung cá (1 – 2 bữa cá mỗi tuần) trong thời kỳ mang thai giúp thai phụ ổn định ở mức tổng số omega-3 >4,1% tổng số acid béo omega-3 trong máu toàn phần, duy trì phát triển thai kỳ ổn định.

VAI TRÒ CỦA MEN VI SINH TRONG VIỆC GIẢM NGUY CƠ SINH NON

Lý do chính để can thiệp sinh non bằng men vi sinh bắt nguồn từ dữ liệu quan sát cho thấy mối liên hệ giữa nhiễm trùng âm đạo, rối loạn hệ vi sinh vật, và sinh non. Nhiễm trùng tăng dần từ âm đạo và chứng viêm âm đạo do vi khuẩn có thể gây viêm nhiễm dẫn đến sinh non ngay cả khi không có nhiễm trùng tăng dần. Thuốc kháng sinh như metronidazole là tiêu chuẩn điều trị chăm sóc cho những bệnh nhân này, tuy nhiên, có bằng chứng mâu thuẫn về việc liệu phương pháp điều trị đó có làm giảm nguy cơ sinh non. Viêm âm đạo do vi khuẩn được đặc trưng bởi sự vắng mặt của lactobacilli bên cạnh sự hiện diện của các sinh vật gây bệnh cụ thể và kháng sinh không thể phục hồi lượng lactobacilli đã cạn kiệt. Lactobacillus probiotics có thể hoàn thành vai trò này thông qua việc sản xuất acid lactic, làm giảm độ pH âm đạo và giúp ngăn chặn sự phát triển của các vi sinh vật có khả năng gây bệnh thông qua việc sản xuất hydro peroxide, bacteriocin và các protein liên kết bề mặt giúp ức chế sự bám dính của mầm bệnh. Việc sử dụng men vi sinh đường uống hoặc âm đạo đã cải thiện thành phần vi sinh vật âm đạo hoặc làm giảm bớt vi khuẩn trong một số nghiên cứu. Ngoài việc duy trì sức khỏe âm đạo, men vi sinh đường uống có thể hoạt động trực tiếp trong ruột, điều chỉnh giảm tình trạng viêm nhiễm cục bộ và toàn thân.

Nghiên cứu can thiệp probiotic và tác dụng của men vi sinh đường uống đối với tỷ lệ sinh non

Cho đến nay, có hơn 21 nghiên cứu lâm sàng riêng lẻ mô tả sức khỏe thai kỳ sau khi sử dụng men vi sinh trong thai kỳ. Có 5 nghiên cứu đề cập đến vấn đề sinh non, còn lại là các kết quả về tuổi thai khi sinh hoặc sức khỏe âm đạo khi mang thai. Chỉ có 8 nghiên cứu tập trung vào xem xét probiotics trong nghiên cứu lâm sàng trên thai phụ 12 – 32 tuần tuổi thai.

Hai nghiên cứu ở Brazil được thiết kế để kiểm tra tác động của việc uống *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 và *Lactobacillus reuteri* RC-14 hoặc giả dược đối với tỷ lệ sinh non, kết quả 1,6% ở nhóm điều trị và 3,3% ở nhóm giả dược. Tỷ lệ sinh non tổng thể chiếm khoảng 2,5%, thấp hơn mức trung bình (9%) nhìn chung ở quốc gia. Sự kết hợp tương tự của men vi sinh đã được thử nghiệm trong một nghiên cứu của Đức cũng cho thấy tỷ lệ sinh non (4%) thấp hơn mức trung bình của cả nước là 9,2%^[9]. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu ở Phần Lan (*Lactobacillus rhamnosus* GG và *Bifidobacterium lactis* Bb12) và ở Philippines (*Lactobacillus rhamnosus* LPR và *Bifidobacterium lactis* NCC 2818). Cả hai nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ sinh non thấp hơn nhiều so với mức trung bình quốc gia do WHO báo cáo, 1,7% so với 5,5% ở Phần Lan và 2,4% so với 15% ở Philippines. Qua tất cả các nghiên cứu này, không thể đưa ra kết luận chắc chắn nào về tác động của men vi sinh đối với sinh non do tỷ lệ sinh non thấp hơn dự kiến, nhưng cũng đưa ra câu hỏi về nguyên nhân của tỷ lệ sinh non thấp được quan sát.

Bốn nghiên cứu khác cho thai phụ bắt đầu sử dụng men vi sinh ở tuần 24 – 32 của thai kỳ đã báo cáo không có sự khác biệt về tuổi thai giữa nhóm sử dụng men vi sinh và nhóm giả dược. Ngoài ra, một nghiên cứu thuần tập tiến cứu mẹ – con ở Na Uy đã kiểm tra việc tiêu thụ sữa có chứa men vi sinh trong thời kỳ mang thai và kết luận rằng việc tiêu thụ trong thời kỳ đầu mang

thai (khoảng 17 tuần tuổi thai) có liên quan đến việc giảm nguy cơ sinh non, trong khi giai đoạn muộn (khoảng 30 tuần tuổi thai) không cho kết quả. Các loại sữa men vi sinh chính có sẵn ở Na Uy vào thời điểm đó có chứa *Lactobacillus acidophilus* LA-5, *B. lactis* Bb12 và *L. rhamnosus* GG. Một đánh giá hệ thống và phân tích tổng hợp gần đây bao gồm dữ liệu chưa được công bố từ các nghiên cứu trước đó đã kết luận rằng không có bằng chứng nào cho thấy việc dùng men vi sinh hoặc prebiotic trong thai kỳ làm giảm nguy cơ sinh non^[4]. Kết luận chung là vẫn chưa có đủ bằng chứng và cần nhiều nghiên cứu hơn để kiểm chứng về lợi ích tiềm năng của việc sử dụng men vi sinh trong thời kỳ đầu mang thai đối với kết quả sinh non.

KẾT LUẬN

Trên toàn thế giới có khoảng 15 triệu trẻ sinh non được sinh ra hàng năm, mặc dù đã có nhiều nghiên cứu chuyên sâu nhưng các cơ chế cụ thể gây ra sinh non vẫn chưa được xác định rõ. Progesterone đã được chứng minh là biện pháp can thiệp dược lý hiệu quả nhất để giảm nguy cơ sinh non trong các lần mang thai đơn ở thai phụ có tiền sử sinh non. Tuy nhiên hầu hết các thử nghiệm chủ yếu hướng đến các thai kỳ có nguy cơ. Mặc dù đã có rất nhiều nỗ lực trong chẩn đoán sớm, nhưng chỉ một tỷ lệ nhỏ sinh non được dự đoán thành công bằng cách sử dụng các phép đo và kết hợp với định lượng fibronectin của thai nhi. Trong trường hợp không có các xét nghiệm dự đoán khả thi, cần có các phương pháp tổng quát để phòng ngừa ban đầu. Trong đó, các biện pháp can thiệp dinh dưỡng và hoạt tính sinh học là một giải pháp thay thế đầy hứa hẹn. n-3 LCPUFA (kết hợp giữa EPA và DHA), hoặc liều lượng DHA ≥ 600 mg DHA/ngày có thể cần thiết để có tác dụng bảo vệ, mặc dù liều lượng tối ưu vẫn chưa được xác định. Các chất dinh dưỡng khác có thể giúp giảm nguy cơ sinh non bao gồm kẽm (tác dụng có thể chỉ giới hạn ở những người có tình trạng dinh dưỡng tổng thể thấp hoặc tình trạng kẽm

kém) và vitamin D. Dữ liệu hiện tại vẫn chưa cho phép kết luận về hiệu quả của vitamin A, canxi, sắt, acid folic, folate sắt, đa vi chất dinh dưỡng và men vi sinh trong việc giảm nguy cơ sinh non. Các nghiên cứu đang thực hiện sẽ làm sáng tỏ vai trò của việc bổ sung các chất này trong thai kỳ. Do sự không đồng nhất trong nguyên nhân dẫn đến sinh non, điều trị cá thể sẽ có nhiều thuận lợi. Việc hiểu biết rộng và sâu về các phân tích chi tiết và toàn diện của cá thể như bộ gen, chất chuyển hóa, cũng như hệ vi sinh vật đường ruột và âm đạo cho phép xác định nguy cơ chính xác hơn ở từng cá thể và có biện pháp can thiệp tốt hơn trong chăm sóc tiền sản.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Best KP, Gomersall J, Makrides M. Prenatal Nutritional Strategies to Reduce the Risk of Preterm Birth. *Ann Nutr Metab.* 2020;76 Suppl 3:31-39. doi: 10.1159/000509901. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33465767.
- Chia AR, Chen LW, Lai JS, Wong CH, Neelakantan N, van Dam RM, Chong MF. Maternal Dietary Patterns and Birth Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2019 July 1;10(4):685-695. doi: 10.1093/advances/nmy123. PMID: 31041446; PMCID: PMC6628847.
- Englund-Ögge L, Brantsæter AL, Sengpiel V, Haugen M, Birgisdottir BE, Myhre R, Meltzer HM, Jacobsson B. Maternal dietary patterns and preterm delivery: results from large prospective cohort study. *BMJ.* 2014 Mar 4;348:g1446. doi: 10.1136/bmj.g1446. PMID: 24609054; PMCID: PMC3942565.
- Jardé A, Lewis-Mikhael AM, Moayyedi P, Stearns JC, Collins SM, Beyene J, McDonald SD. Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 Jan 8;18(1):14. doi: 10.1186/s12884-017-1629-5. PMID: 29310610; PMCID: PMC5759212.
- Kibret KT, Chojenta C, Gresham E, Tegegne TK, Loxton D. Maternal dietary patterns and risk of adverse pregnancy (hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus) and birth (preterm birth and low birth weight) outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr.* 2018 Oct 15:1-15. doi: 10.1017/S1368980018002616. Epub ahead of print. PMID: 30319090.
- Makrides M, Best K, Yelland L, McPhee A, Zhou S, Quinlivan J, Dodd J, Atkinson E, Safa H, van Dam J, Khot N, Dekker G, Skubisz M, Anderson A, Kean B, Bowman A, McCallum C, Cashman K, Gibson R. A Randomized Trial of Prenatal n-3 Fatty Acid Supplementation and Preterm Delivery. *N Engl J Med.* 2019 Sep 12;381(11):1035-1045. doi: 10.1056/NEJMoa1816832. PMID: 31509674.
- Raghavan R, Dreifelbis C, Kingshipp BL, Wong YP, Abrams B, Gernand AD, Rasmussen KM, Siega-Riz AM, Stang J, Casavale KQ, Spahn JM, Stoodly EE. Dietary patterns before and during pregnancy and maternal outcomes: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2019 Mar 1;109(Suppl_7):705S-728S. doi: 10.1093/ajcn/nqy216. PMID: 30982868.
- Ramsden CE, Makrides M, Yuan ZX, Horowitz MS, Zamora D, Yelland LN, Best K, Jensen J, Taha AY, Gibson RA. Plasma oxylipins and unesterified precursor fatty acids are altered by DHA supplementation in pregnancy: Can they help predict risk of preterm birth? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2020 Feb;153:102041. doi: 10.1016/j.plefa.2019.102041. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31931275; PMCID: PMC9380704.
- Samuel TM, Sakwinska O, Makinen K, Burdge GC, Godfrey KM, Silva-Zolezzi I. Preterm Birth: A Narrative Review of the Current Evidence on Nutritional and Bioactive Solutions for Risk Reduction. *Nutrients.* 2019 Aug 6;11(8):1811. doi: 10.3390/nu1081811. PMID: 31390765; PMCID: PMC6723114.
- Simmonds LA, Sullivan TR, Skubisz M, Middleton PF, Best KP, Yelland LN, Quinlivan J, Zhou SJ, Liu G, McPhee AJ, Gibson RA, Makrides M. Omega-3 fatty acid supplementation in pregnancy-baseline omega-3 status and early preterm birth: exploratory analysis of a randomized controlled trial. *BJOG.* 2020 Jul;127(8):975-981. doi: 10.1111/1471-0528.16168. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32034969.
- De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 14;(1):CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jul 26;7:CD008873. PMID: 26765344.



BAN BIÊN SOẠN

GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng (Chủ biên)

PGS. TS. Nguyễn Ngọc Thoa

GS. TS. Trần Thị Lợi

ThS. BS. Hồ Mạnh Tường

BAN THƯ KÝ

BS. Huỳnh Thị Tuyết

ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh

Trần Hữu Yến Ngọc

Nguyễn Thạch Thảo Nguyên

Văn phòng HOSREM

Phòng 3.3, tầng 3, tòa nhà Thanh Niên,
số 345/134 Trần Hưng Đạo, Phường Cầu Kho,
Quận 1, TP Hồ Chí Minh

ĐT: 0933.456.650

Giờ tiếp hội viên:

Thứ hai – thứ sáu (8:00 – 11:30, 13:30 – 17:00)

vanphong@hosrem.vn, www.hosrem.org.vn

Y học sinh sản là tài liệu chuyên ngành của Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TP Hồ Chí Minh (HOSREM) dành cho hội viên và nhân viên y tế có quan tâm.

Các thông tin của Y học sinh sản mang tính cập nhật và tham khảo. Trong những trường hợp lâm sàng cụ thể, cần tìm thêm thông tin trên y văn có liên quan.

Y học sinh sản xin cảm ơn và chân thành tiếp nhận các bài viết, phản hồi, góp ý của hội viên và độc giả cho tài liệu.

Mọi sao chép, trích dẫn phải được sự đồng ý của HOSREM hoặc của các tác giả.

HOSREM® 2023

Tiếp theo bài
ở trang 20

ACID FOLIC VÀ
NGUY CƠ SINH NON

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Baker BC, Mackie, FL, Lean SC, Greenwood SL, Heazell AE, Forbes K, et al. (2017). Placental dysfunction is associated with altered microRNA expression in pregnant women with low folate status. *Mol. Nutr. Food Res.* 61:1600646. doi: 10.1002/mnfr.201600646.
2. Castaño E, Caviedes L, Hirsch S, Llanos M, Iñiguez G, and Ronco AM (2017). Folate transporters in placentas from preterm newborns and their relation to cord blood folate and vitamin B12 levels. *PLoS ONE* 12:e0170389. doi: 10.1371/journal.pone.0170389.
3. Deniz BF, Confortim HD, Deckmann I, Miguel PM, Bronauth L, de Oliveira BC et al. (2018). Folic acid supplementation during pregnancy prevents cognitive impairments and BDNF imbalance in the hippocampus of the offspring after neonatal hypoxia-ischemia. *J. Nutr. Biochem.* 60, 35–46. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.06.008.
4. Li B, Zhang X, Peng X, Zhang S, Wang X, Zhu C (2019). Folic Acid and Risk of Preterm Birth: A Meta-Analysis. *Front Neurosci.* 13:1284. doi: 10.3389/fnins.2019.01284. PMID: 31849592; PMCID: PMC6892975.
5. Maged AM, Saad H, Meshaal H, Salah E, Abdelaziz S, Omran E, et al. (2017). Maternal serum homocysteine and uterine artery Doppler as predictors of preeclampsia and poor placentation. *Arch. Gynecol. Obstet.* 296, 475–482. doi: 10.1007/s00404-017-4457-y.
6. Sulaiman SA, De Blasio MJ, Harland ML, Gattford KL, and Owens JA (2017). Maternal methyl donor and cofactor supplementation in late pregnancy increases β -cell numbers at 16 days of life in growth-restricted twin lambs. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 313, E381–E90. doi: 10.1152/ajpendo.00033.2017.
7. Wang S, Ge X, Zhu B, Xuan Y, Huang K, Rutayisire E, et al. (2016). Maternal continuing folic acid supplementation after the first trimester of pregnancy increased the risk of large-for-gestational-age birth: a population-based birth cohort study. *Nutrients* 8:493. doi: 10.3390/nu8080493.
8. WHO (2018). Preterm Birth. Fact Sheet. 363.
9. World Health Organization (2015). Serum and Red Blood Cell Folate Concentrations for Assessing Folate Status in Populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: WHO.