GIAN CARLO DI RENZO

GIÁO SƯ

Tổng Thư ký danh dự

Liên đoàn Sản – Phụ khoa quốc tế (FIGO)

GS Đại học Y khoa Perugia (Ý)

Giám đốc Trung tâm Sức khỏe sinh sản

TP. Perugia (Ý)

HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA
VIỆT - PHÁP - CHÂU Á - THÁI BÌNH DƯƠNG
LẦN THỨ 16
TP. HỒ CHÍ MINH, 19 & 20/5/2016

PREIS SCHOOL

Permanent International and European School in Perinatal, Neonatal and Reproductive Medicine

SANH NON:

MỘT HỘI CHỨNG SẢN KHOA LỚN

GC DI RENZO, MD, PhD, FACOG, FRCOG, FICOG

Trường đại học Perugia, Italy

“Không có giai đoạn nào trong cuộc sống của 1 con người quan trọng bằng giai đoạn quanh thụ thai trong việc xác định xem sức khỏe của một con người trong tương lai và xu hướng mắc các bệnh lý của người này”

“Việc chẩn đoán sớm và điều trị các bất thường thai hoặc trẻ sơ sinh có thể giúp phòng ngừa tử vong sớm mà còn giúp phòng ngừa các bệnh lý mãn tính”

Romero, Di Renzo 2009, J Matern Fetal Neonatal Med

The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, August 2009; 22(8): 633–635

EDITORIAL

NHỮNG HỘI CHỨNG LỚN CỦA SẢN KHOA

GIAN CARLO DI RENZO, M.D., Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Centre for Perinatal and Reproductive Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy

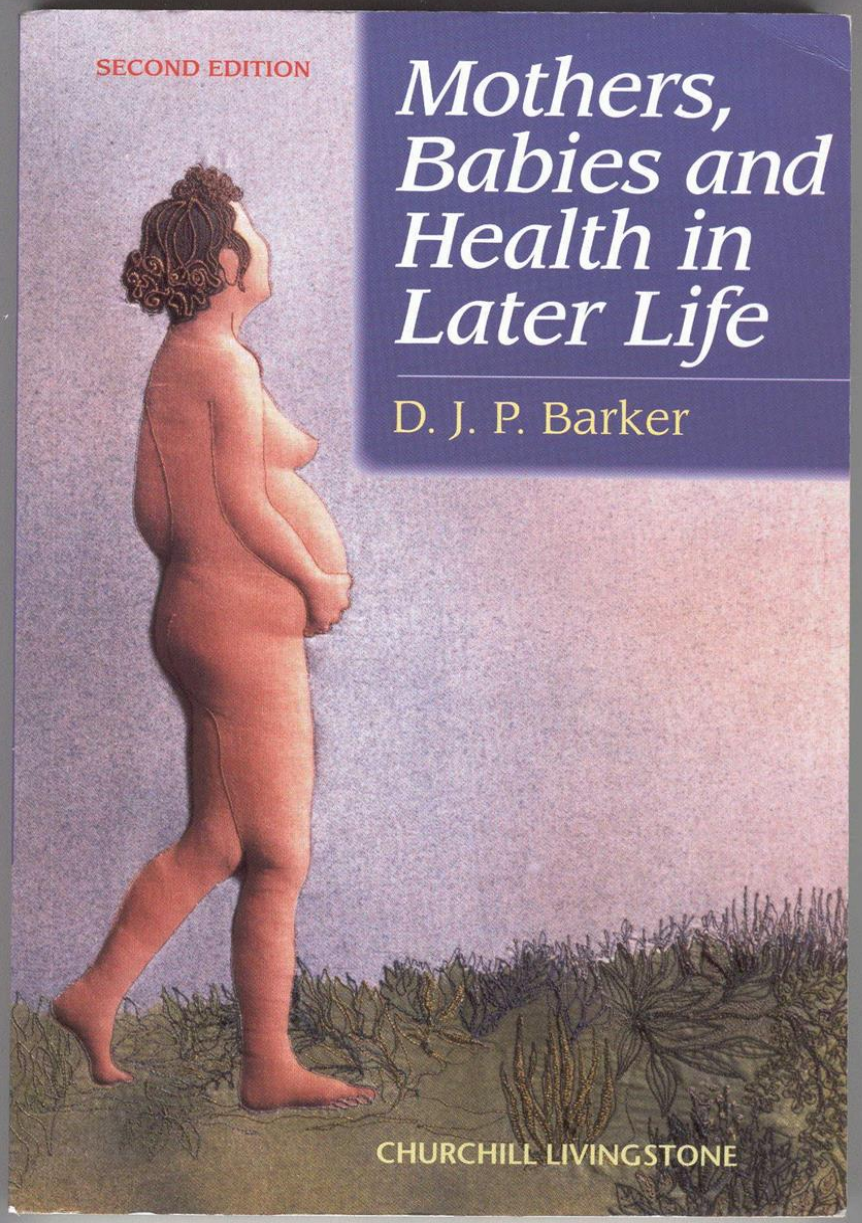
The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, August 2009; 22(8): 636–639

Phiên bản đầu tiên của cuốn sách đặt ra thuật ngữ "The Great Obstetrical Syndromes" đã được xuất bản cách đây 10 năm

Can thiệp y khoa trước khi sinh: Thai nhi là nguồn gốc của loài người*

ROBERTO ROMERO

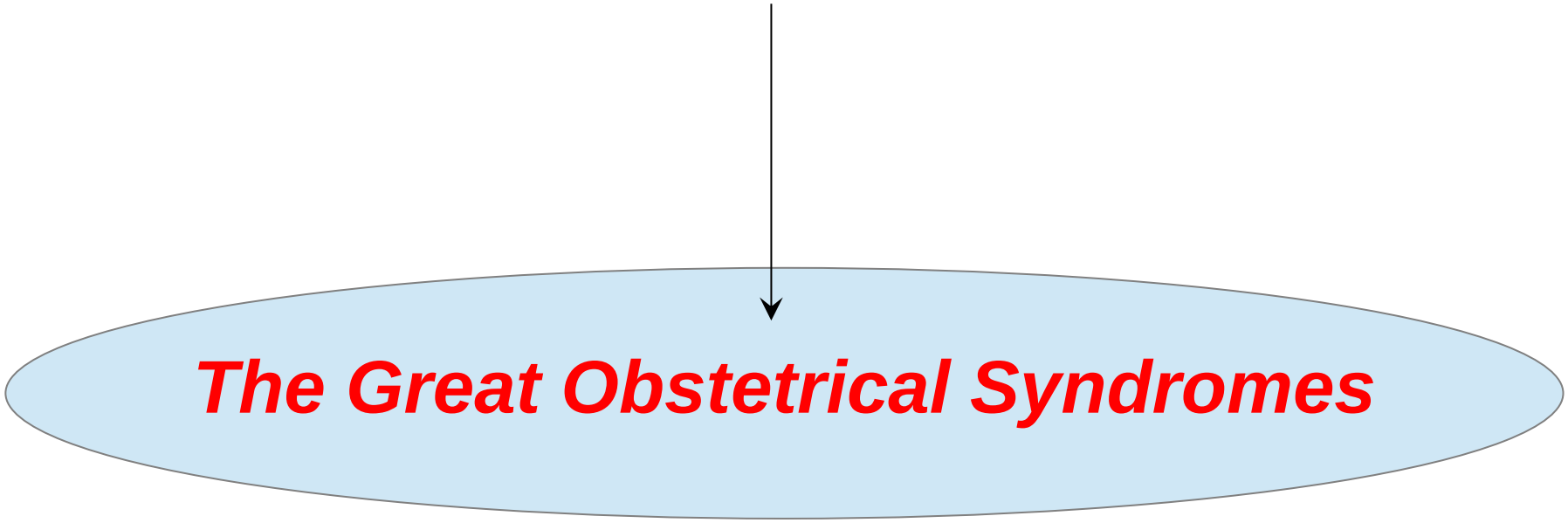
Perinatology Research Branch, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, NIH, Wayne State University/Hutzel Women's Hospital, Detroit, MI and Bethesda, MD, USA


SECOND EDITION
Mothers, Babies and Health in Later Life
D. J. P. Barker
CHURCHILL LIVINGSTONE

Hệ thống phân loại hiện tại của các bệnh lý sản khoa dựa trên *biểu hiện lâm sàng* của mẹ hoặc thai và không dựa trên cơ chế của bệnh gây ra các biểu hiện lâm sàng đó

Vì vậy, chẩn đoán chỉ đơn thuần là miêu tả các biểu hiện lâm sàng mà không xem xét dựa trên nguyên nhân cụ thể

Các rối loạn trong sản khoa là nguyên nhân chính gây bệnh suất và tử suất của mẹ và trẻ ở giai đoạn chu sinh



Điểm đặc trưng chính của các hội chứng trong sản khoa

1. Do nhiều nguyên nhân

2. Giai đoạn trước khi có biểu hiện lâm sàng kéo dài

3. Thường liên quan đến thai và trẻ sơ sinh

4. Khuynh hướng mắc 1 hội chứng đặc biệt thường bị ảnh hưởng bởi sự tương tác giữa gen và môi trường hoặc là sự tương tác phức tạp hơn giữa các gen với nhau có liên quan đến gen của mẹ và cả gen của thai

5. Các biểu hiện lâm sàng thường thích ứng với tự nhiên

Romero, 1996, Di Renzo 2009, JMFNM

- **” Y học chu sinh đang ở giai đoạn mà chúng ta chỉ có thể nhận ra các hội chứng lâm sàng so với tổng thể bệnh lý một cách riêng biệt gây ra bởi cơ chế bệnh lý riêng"**

- **“Nhiều hội chứng trong sản khoa là kết quả của sự đáp ứng của mẹ và thai với các chấn thương bệnh lý”**

- **“Hầu hết các hội chứng sản khoa đều biểu hiện lâm sàng muộn của một qua trình thay đổi sinh bệnh học mãn tính có thời gian tiền lâm sàng kéo dài ”**

Romero 2009, J Matern Fetal Neonatal Med

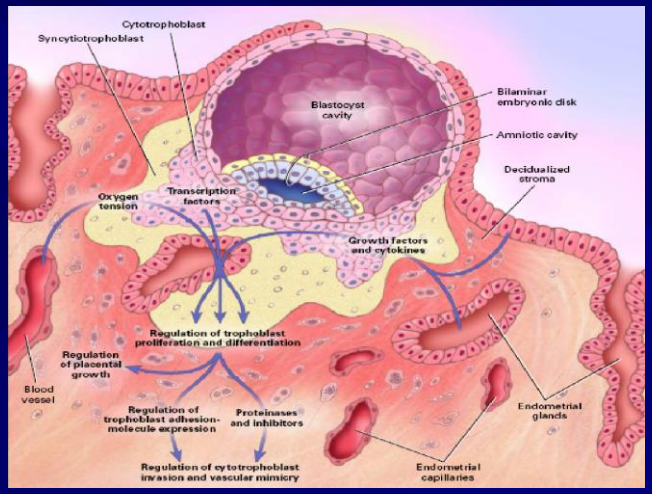
« **Sau khi quan sát trong thời gian dài, chúng ta nhận thấy là sanh non, ối vỡ sớm, tiền sản giật, thai nhỏ sơ với tuổi thai, thai to, thai lưu và nhiều bệnh lý khác nữa mà chúng ta đanng điều trị trong thực hành lâm sàng không phải là những bệnh lý riêng biệt mà là những hội chứng với nhiều nguyên nhân »**

Di Renzo 2009, J Matern Fetal Neonatal Med

THAI KỲ LÀ MỘT QUÁ TRÌNH XẢY RA LIÊN TIẾP

SỰ LÀM TỔ

DUNG HÒA MIỄN DỊCH



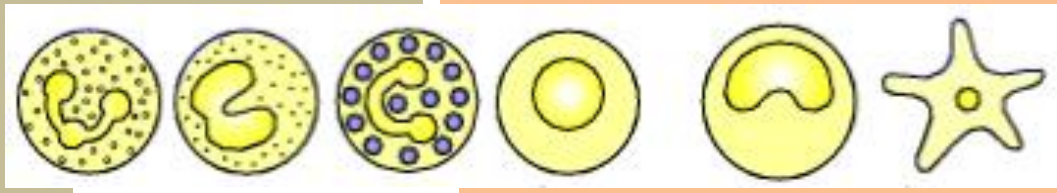
Thai kỳ thành công ở động vật có vú tùy thuộc vào sự chấp nhận của hệ thống miễn dịch của cơ thể mẹ với cái thai có sự bất tương hợp về gen

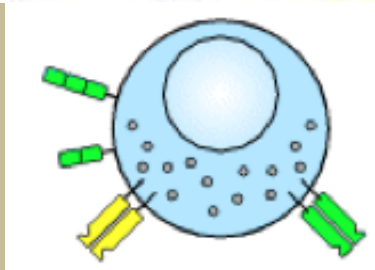
I AM **A SEMIALLOGRAFT**

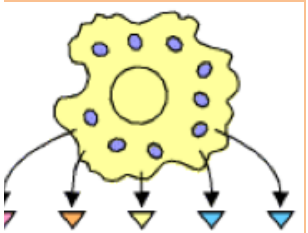
Maternal-fetal interface

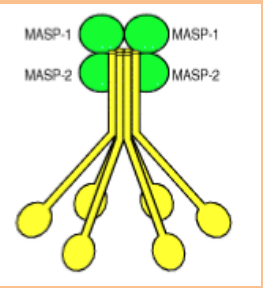
Maternal immune system

Innate immunity

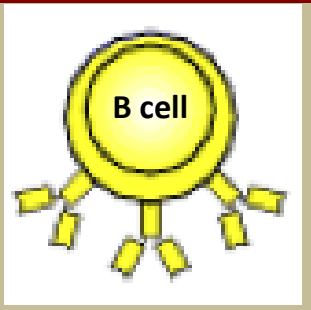


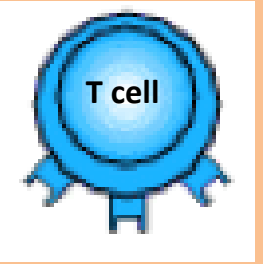


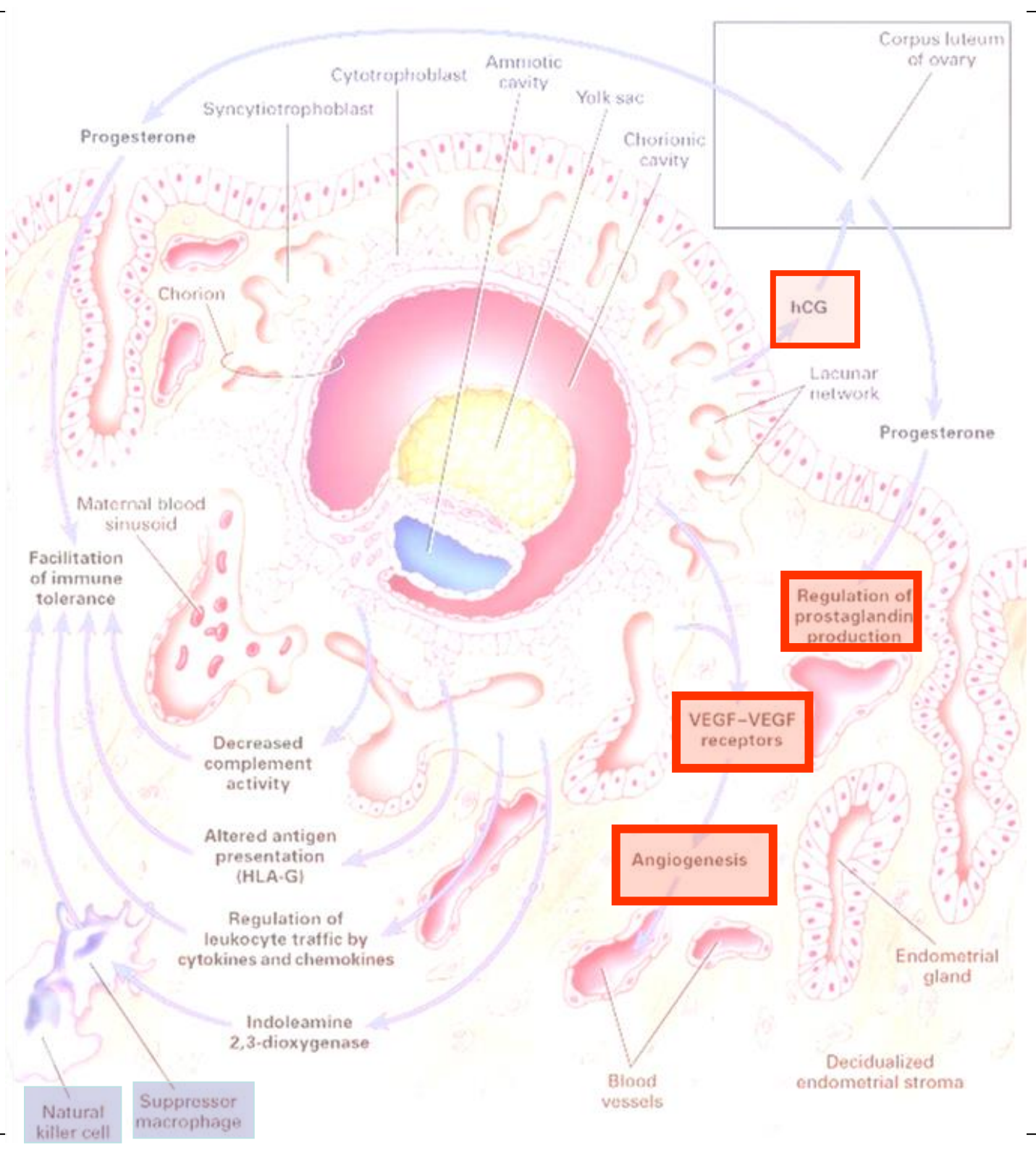




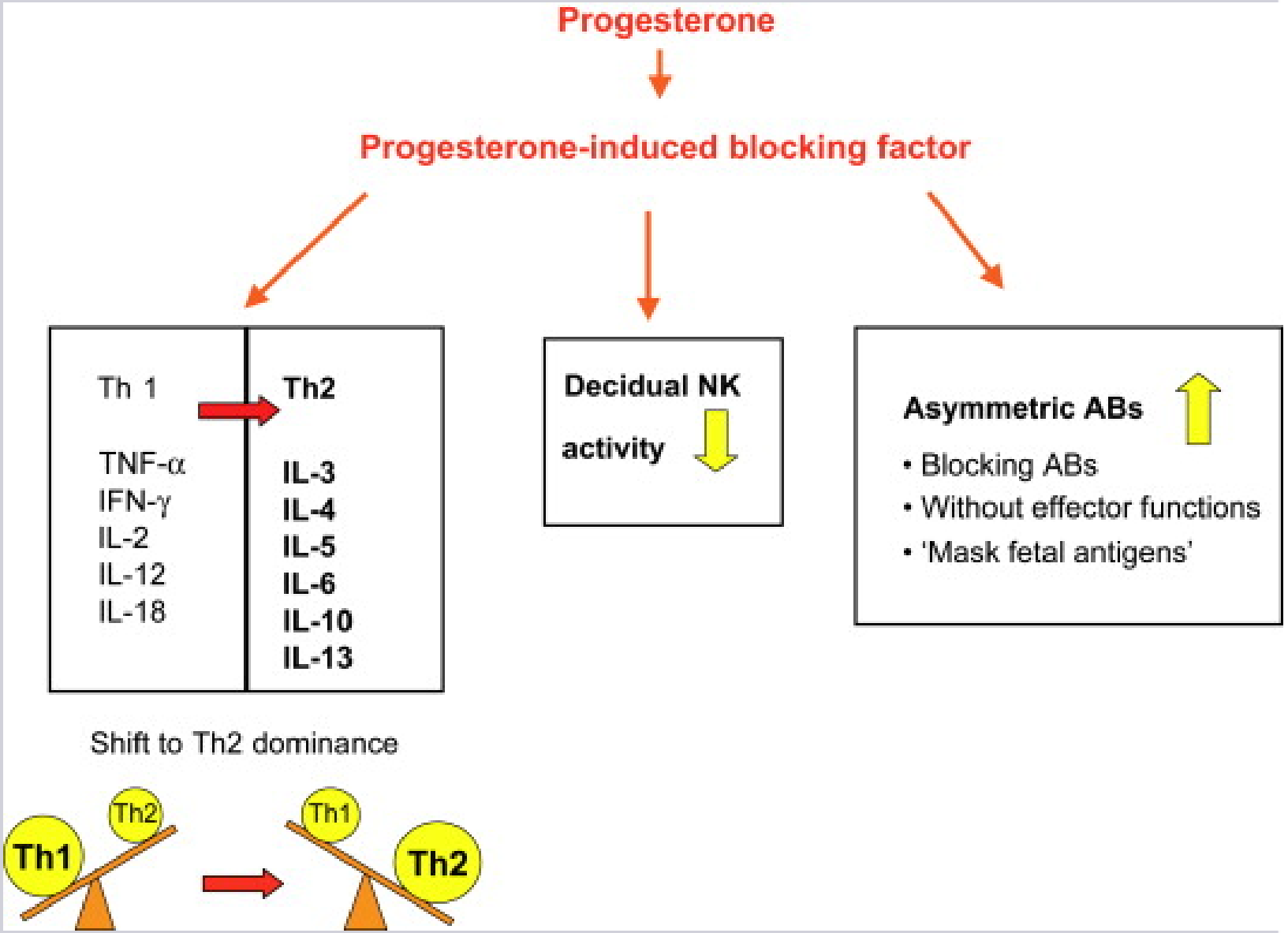
Adaptive immunity



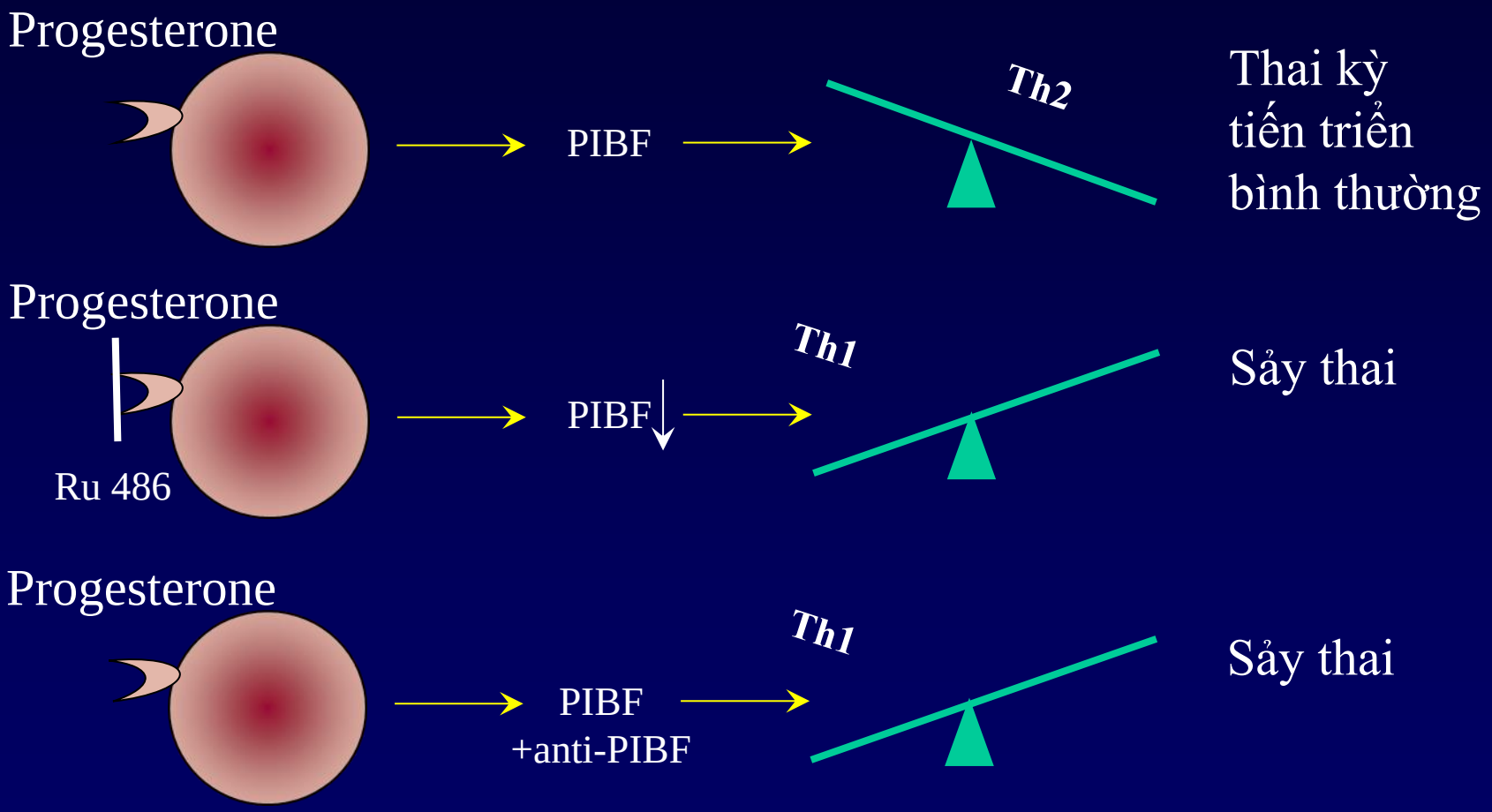



Corpus luteum of ovary
Cytotrophoblast
Amniotic cavity
Syncytiotrophoblast
Yolk sac
Progesterone
Chorionic cavity
Chorion
hCG
Lacunar network
Progesterone
Maternal blood sinusoid
Facilitation of immune tolerance
Regulation of prostaglandin production
VEGF–VEGF receptors
Decreased complement activity
Altered antigen presentation (HLA-G)
Angiogenesis
Regulation of leukocyte traffic by cytokines and chemokines
Endometrial gland
Indoleamine 2,3-dioxygenase
Blood vessels
Decidualized endometrial stroma
Natural killer cell
Suppressor macrophage

Physiological role of progesterone



Progesterone-induced Blocking Factor (PIBF)
Mối liên kết giữa nội tiết và hệ thống miễn dịch



KẾT CỤC THAI KỲ

THAI/PHÔI
50% CHA/50% MẸ

↓

PHẢN ỨNG MIỄN DỊCH DỊ ỨNG

↓

Progesterone induced blocking factor (PIBF) at the decidual (CD56+) and PBMC level

↓	↓
Mức Progesterone đủ để thành lập PIBF	Mức Progesterone không đủ để thành lập PIBF
↓	↓
Asymmetric antibodies Th2 bias'NK cells	Symmetric antibodies Th1 bias LAK cells
↓	↓
Bảo vệ thai	Cytotoxic, inflammatory Các phan ứng làm sảy thai
↓	↓
Sanh	Sảy thai

The pivotal role of progesterone receptor-mediated immunomodulation in successful pregnancy (PBMC= Peripheral blood mononuclear cells; NK= Natural killer cells; LAK cells= Lymphokine activated killer cell)
DI RENZO GYN ENDOCR 2012

ẢNH HƯỞNG MIỄN DỊCH HỌC CỦA PROGESTERONE

1	Maintains decidualization[1]	
2	Maintains trophoblast invasion	Reduces signs of endometrial apoptosis from cycle day 26[2]
		Inhibits apoptosis of extravillous trophoblasts[3]
3	Promotes maternal immune tolerance to fetal semi-allograft	Activates progesterone-induced blocking factor (PIBF) → PIBF inhibits NK activity and induces TH2 cytokine production[4-6]
		Blocks TH1 cell immunity[4-6]

[1]Arck PC, et al. Reprod Biomed Online. 2008 Jul;17(1):101-13. [2]Lovely LP, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Apr;90(4):2351-6. [3]Liu J, et al. Mol Hum Reprod. 2007 Dec;13(12):869-74. [4]Choi BC, et al. Hum Reprod. 2000 Jun;15 Suppl 1:46-59. [5]Arck P, et al. J. Am J Reprod Immunol. 2007 Sep;58(3):268-79. [6]Piccinni MP. Reprod Biomed Online. 2006 Dec;13(6):840-4.

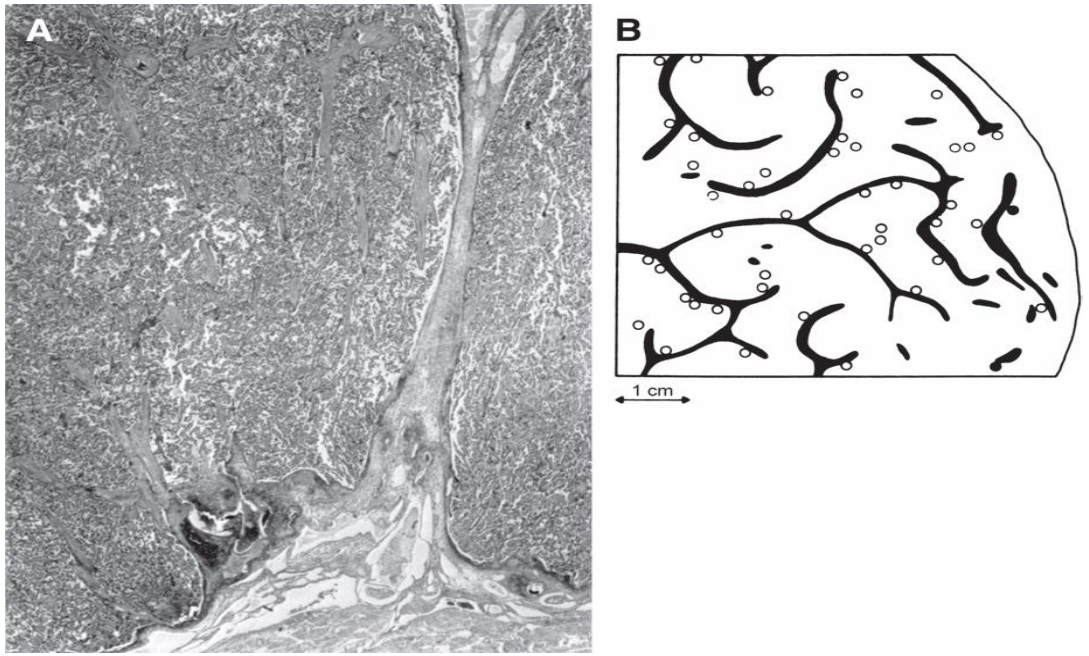
HÌNH THÀNH
"GIƯỜNG BÁNH NHAU"

Giường bánh nhau

-Đó là một vị trí giải phẫu riêng biệt, rất quan trọng trong sinh lý và bệnh lý của thai kỳ.

- Vị trí chiến lược (về mặt giải phẫu và chức năng) cho sự phát triển các úa trình bệnh lý

-- Nó không chỉ đơn thuần là lớp màng rụng tiếp xúc với bề mặt bánh nhau, mà còn là mô tử cung (bao gồm cơ tử cung và nội mạc tử cung) dưới bánh nhau.



A, Opening of spiral artery at base of septum (*left side*).

B, Distribution of spiral artery openings with physiologic changes (*open circles*) in the central area and without physiologic changes (*closed circle*)

Brosens. Am J Obstet Gynecol 2011.

The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, January 2008; 21(1): 3–7

EDITORIAL

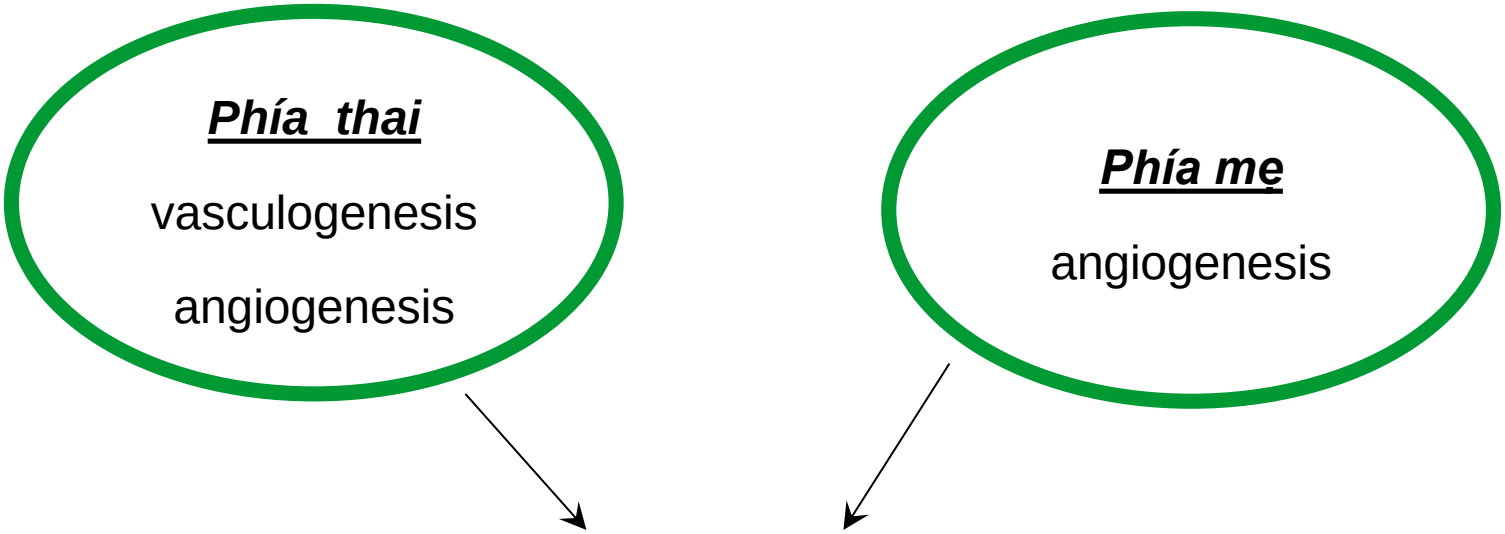
The role of an 'anti-angiogenic state' in complications of pregnancy

Vai trò của trình trạng "anti-adrogenic" lên các biến chứng của thai kỳ

“Sự phát triển của các mạch máu mới là chủ yếu cho mẹ và thai. Thai phát triển hệ tuần hoàn để có thể tồn tại và phát triển . Cơ thể mẹ phải tăng lượng máu nuôi để cho nhau và thai phát triển”

“Sự thiếu hụt của yếu tố phát triển bánh nhau (một yếu tố angiogenic) có thể được quan sát ở những bệnh nhân bị tiền sản giật và thai chậm tăng trưởng trong tử cung … có sự mất cân bằng giữa các yếu tố angiogenic and anti-angiogenic có thể liên quan đến các bệnh lý trong duốt thai kỳ”

Di Renzo, JMFNM 2008



Tu sửa và chuyển đổi của các động mạch xoắn ốc là cần thiết để đảm bảo cung cấp đầy đủ các chất dinh dưỡng và oxy để duy dưỡng thai

Thiếu sự hình thành mạch máu, huyết khối và / hoặc thay đổi sinh lý chưa đủ của động mạch xoắn ốc có thể dẫn đến tình trạng **thiếu oxy-thiếu máu cục bộ của nhau thai và tử cung**

Kiểu hình lâm sàng riêng biệt để đáp ứng với tình trạng thiếu máu cục bộ có lẽ là một chức năng liên quan đến **mức độ, thời điểm và khoảng thời gian tình trạng thiếu máu diễn ra**

Reprinted from: OBSTETRICS AND GYNECOLOGY ANNUAL

Edited by Ralph M. Wynn, M. D.

Published by Appleton-Century-Crofts, New York
Educational Division, Meredith Corporation

Copyright © 1972 by
MEREDITH CORPORATION

All rights reserved

4 bước đã được biểu hiện trong quá trình tu sửa động mạch xoắn ốc :

(1) giai đoạn ban đầu của tu sửa lớp màng rụng,

(2) sự di cư của lá nuôi phôi giữa các động mạch,

(3) sự xâm lấn bên trong vách và tu sửa các thành phần liên quan lá nuôi phôi

(4) tái hình thành các tế bào màng trong và thay đổi các yếu tố liên quan đến mẹ

Các bước tu sửa động mạch xoắn ốc

Pijnenborg et al. BPROG 2012

A. Unmodified

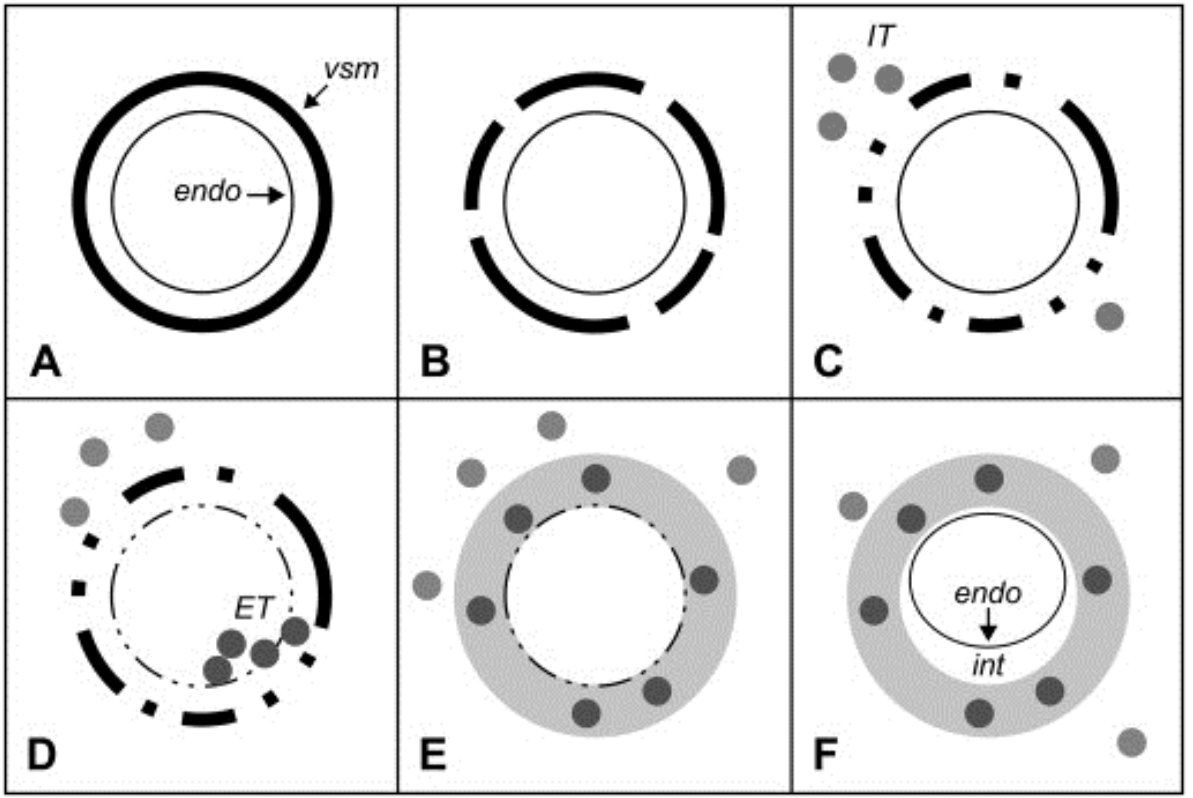
B. Disorganization of SM cells

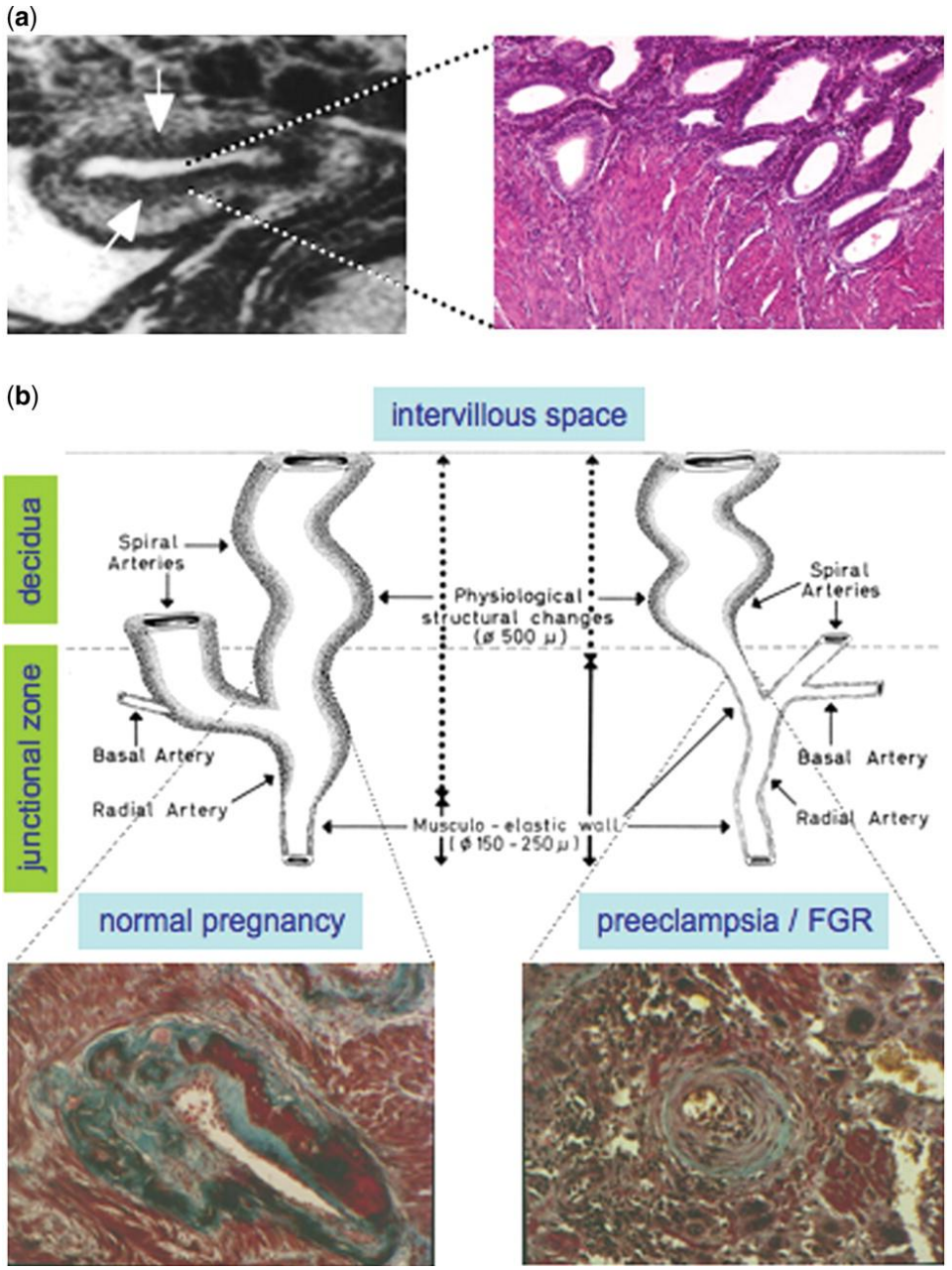
C. Interstitial trophoblast enhances changes

D. Endotrophoblast replaces endothelium

E. Fibrinoid and trophoblast replaces muscular wall.

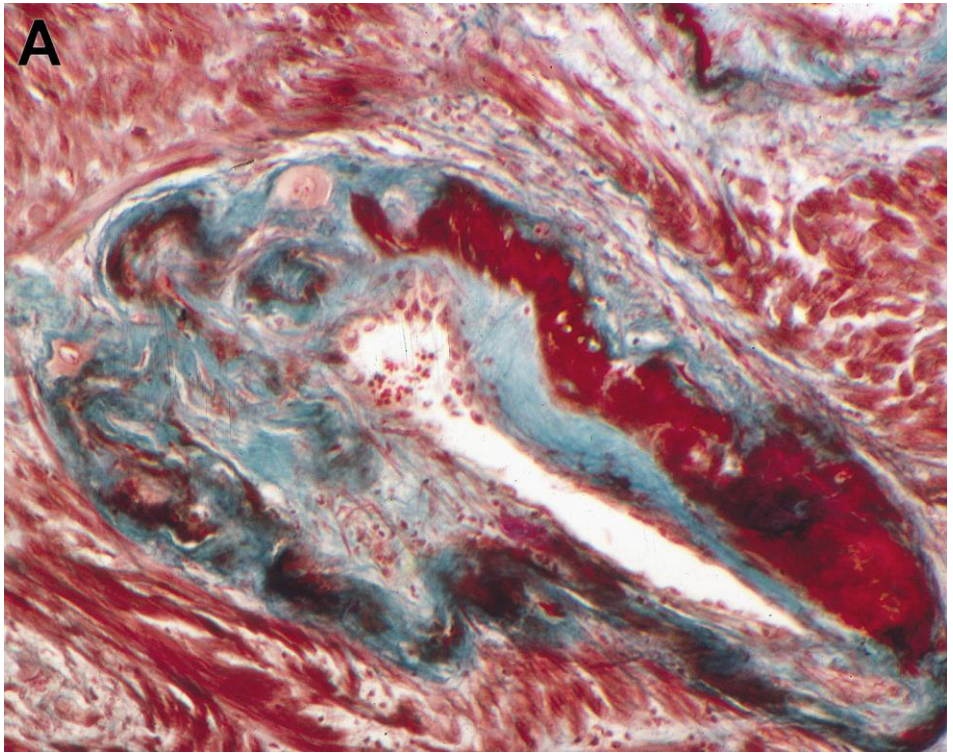
F. Distension (not shown) and thickening of wall



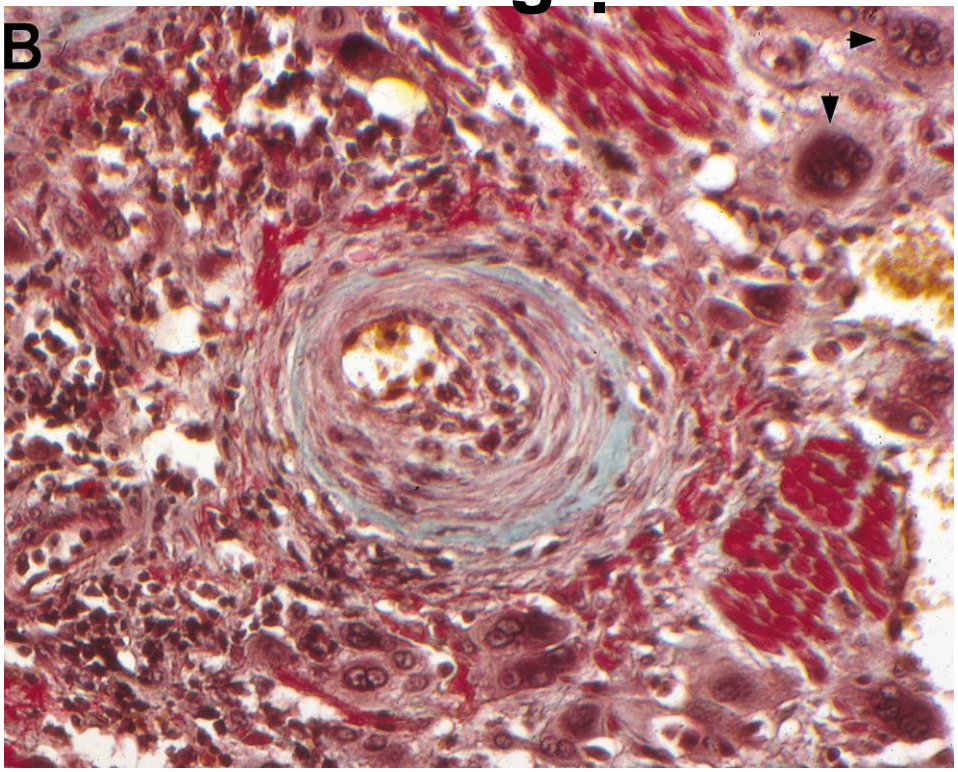

(a)
(b)
intervillous space
decidua
junctional zone
Spiral Arteries
Physiological structural changes (ø 500 µ)
Spiral Arteries
Basal Artery
Radial Artery
Musculo - elastic wall (ø 150 - 250 µ)
Basal Artery
Radial Artery
normal pregnancy
preeclampsia / FGR

Động mạch tử cung-nhau ở vùng JZ của cơ tử cung

Bình thường



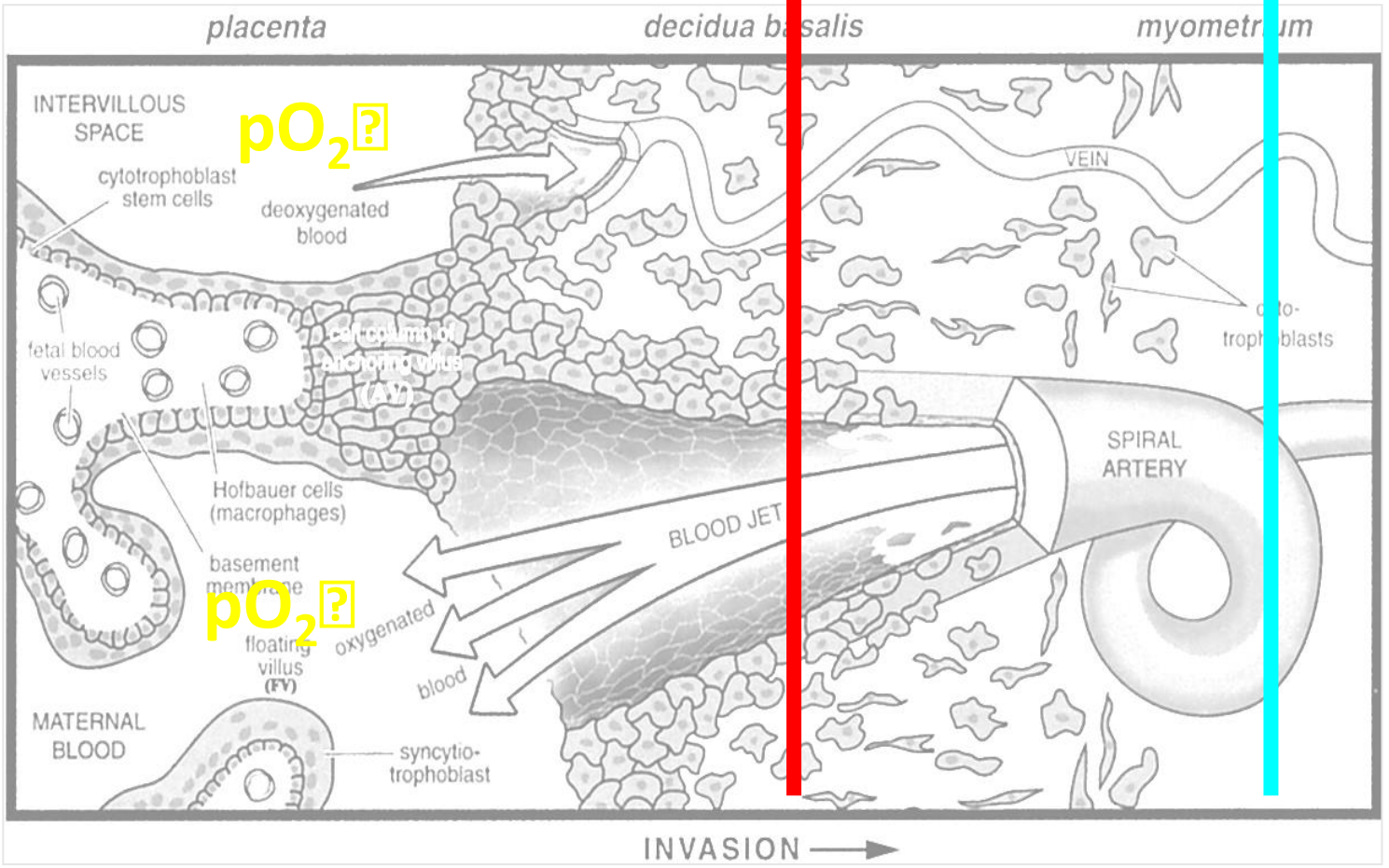
Tiền sản giật



Hậu quả của việc giảm xâm lấn lá nuôi phôi

Preeclampsia/ IUGR/PTL

Normal pregnancy



Modified from *Biochemistry* 2001;40:4077-4086 and *Kobe J Med Sci* 2002;48:13-23

Hypothesis

Reduced invasion

Incomplete conversion of arteries

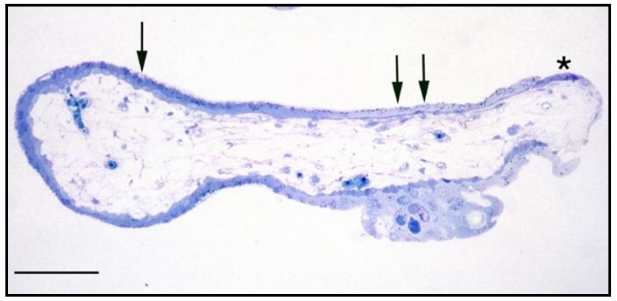
Retention of vasoreactivity

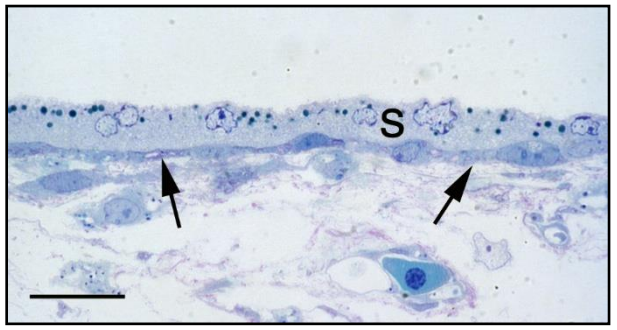
Intermittent perfusion of IVS

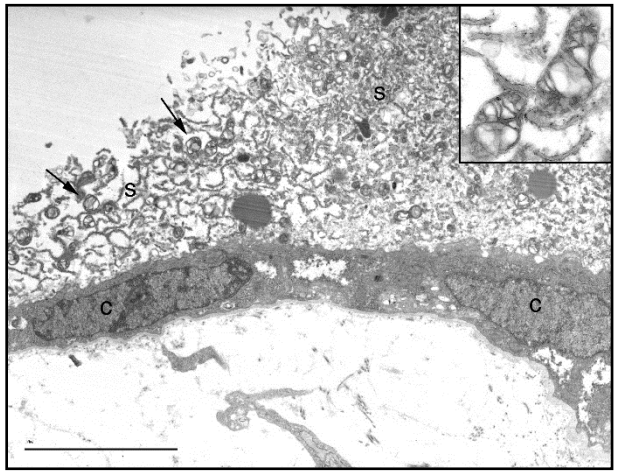
Fluctuating pO_2

Ischaemia reperfusion type injury

STRESS OXY HÓA CỦA BÁNH NHAU GÂY SẢY THAI SỚM





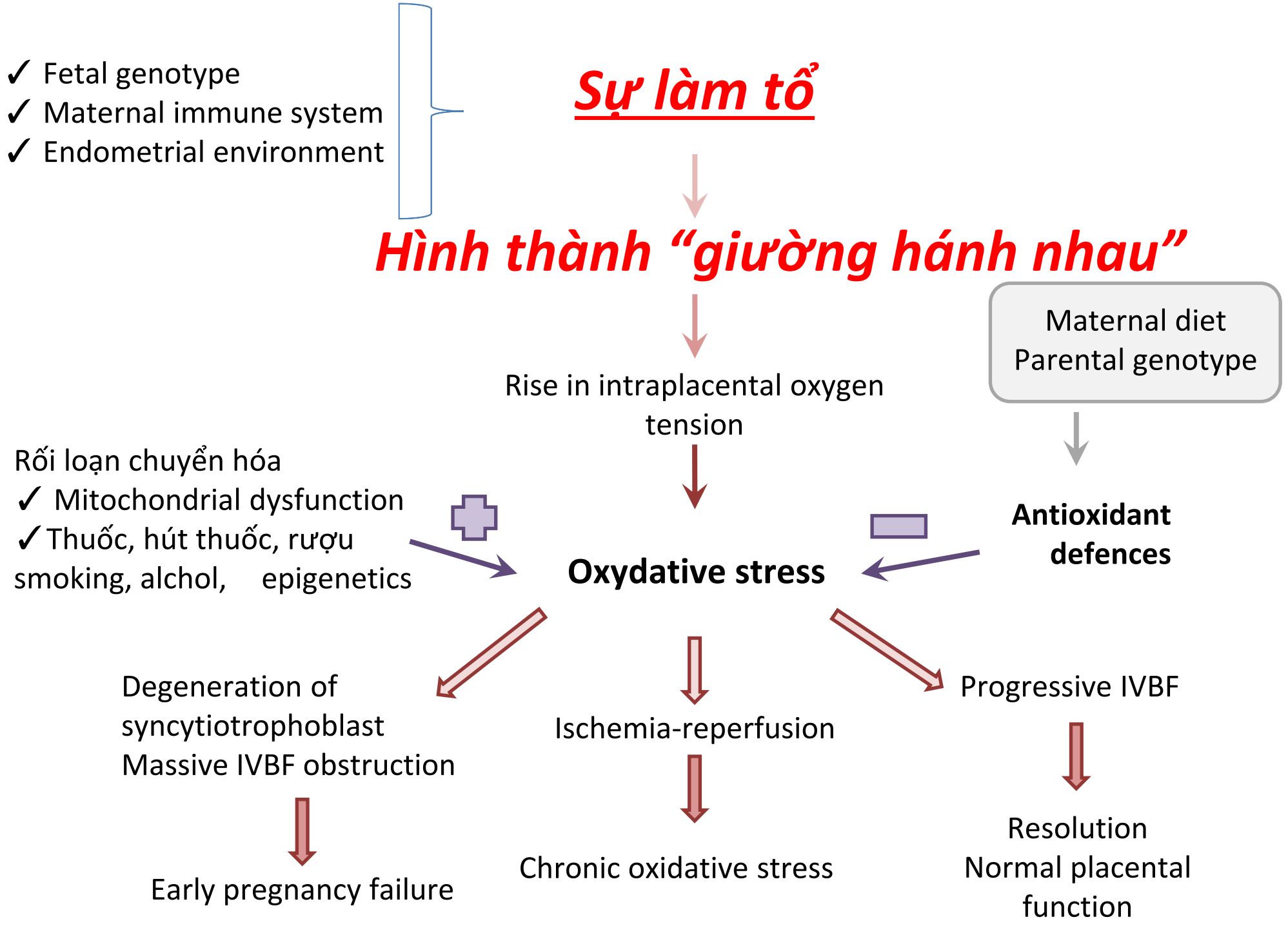


Nhung mao lấy từ mô thai sẩy cho thấy hình thái & dấu hiệu IHC của tế bào bị stress và tổn thương (tăng sự chết có chương trình và giảm sự tăng sinh)

Phù hợp với giả thuyết rằng sự stress oxy hóa quá mức gây ra sảy thai tự nhiên

KHÔNG LIÊN QUAN ĐẾN KARYOTYPE CỦA THAI

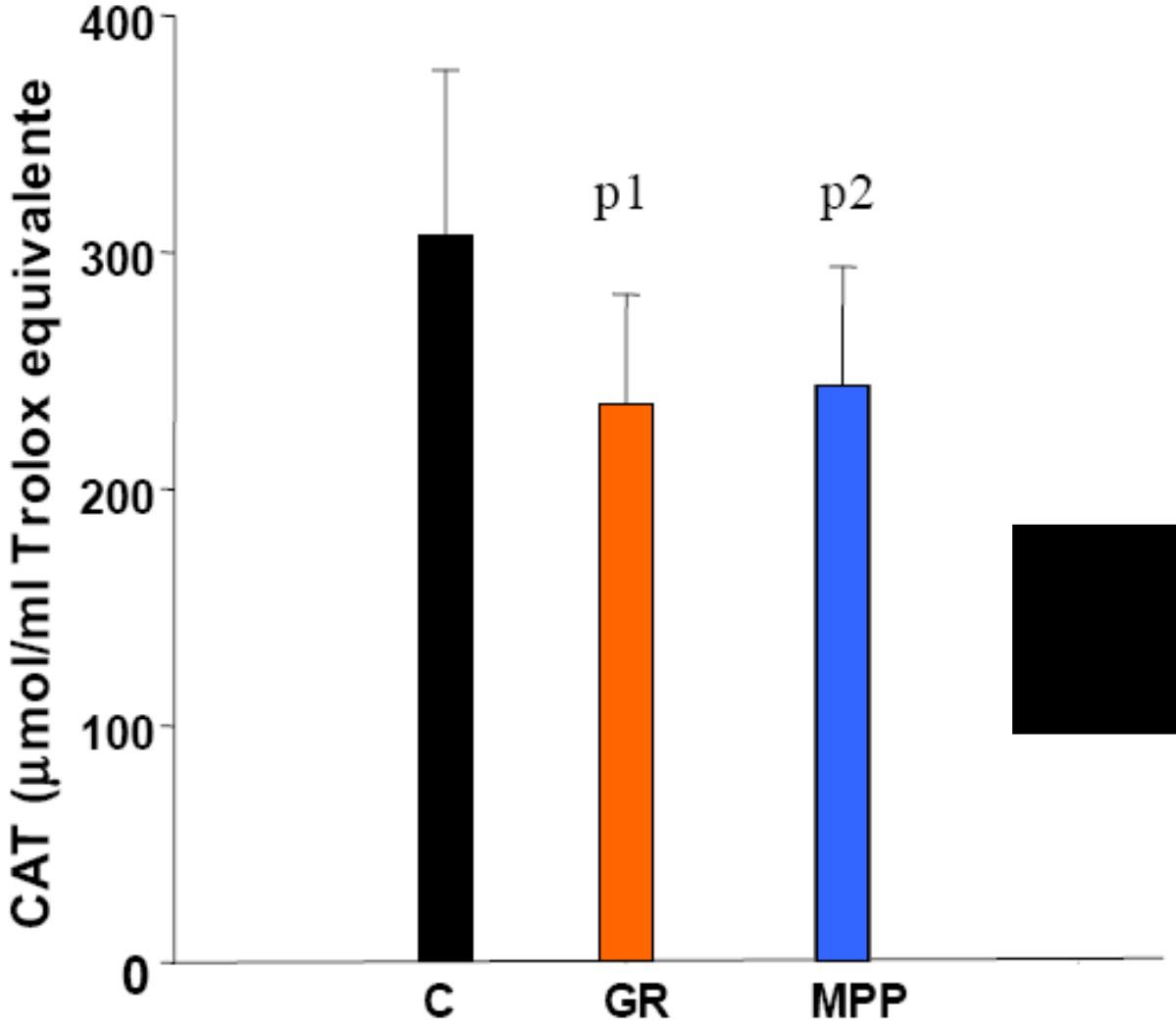
Hempstock et al. *Hum Pathol 2003*
Greenwold et al. *Fertil Steril 2003*


✓ Fetal genotype
✓ Maternal immune system
✓ Endometrial environment
Sự làm tổ
Hình thành "giường hánh nhau"
Maternal diet
Parental genotype
Rise in intraplacental oxygen tension
Rối loạn chuyển hóa
✓ Mitochondrial dysfunction
✓ Thuốc, hút thuốc, rượu
smoking, alchol, epigenetics
Oxydative stress
Antioxidant defences
Degeneration of syncytiotrophoblast
Massive IVBF obstruction
Early pregnancy failure
Ischemia-reperfusion
Chronic oxidative stress
Progressive IVBF
Resolution
Normal placental function

KHẢ NĂNG CHỐNG OXY HÓA TRÊN THAI VÀ TRONG MÁU DÂY RỐN

(Alberti & Di Renzo, JMFNM 2002)

KHẢ NĂNG CHỐNG OXY HÓA (CAT)

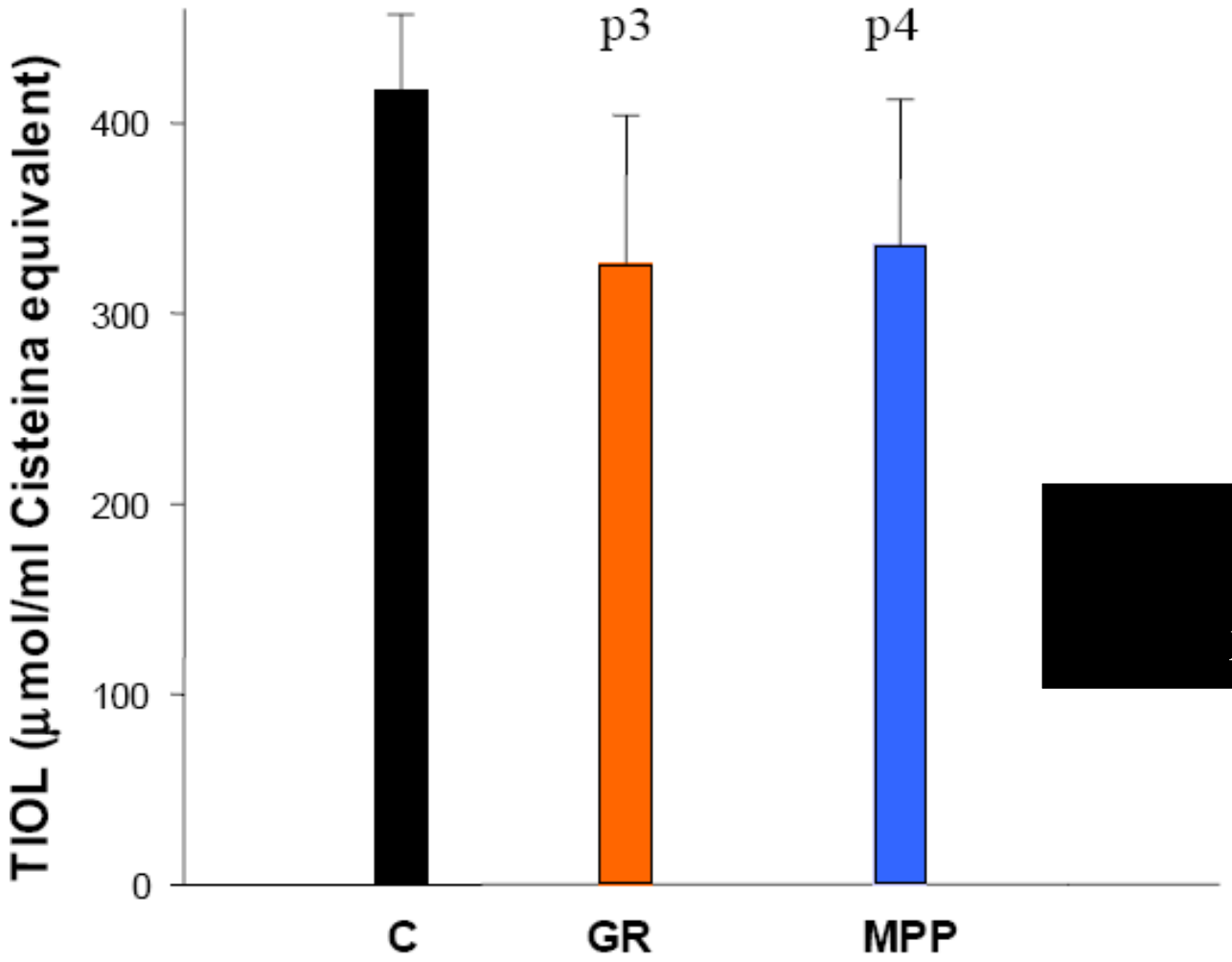


C: Controls
GR: Gest Diabetes
MPP: Preterm labour

p1=0.0086 (p1<0.05) GR vs Controls
p2=0.0479 (p2<0.05) MPP vs Controls

Di Renzo et al, JOG 2011

TIOLIC CAPACITY

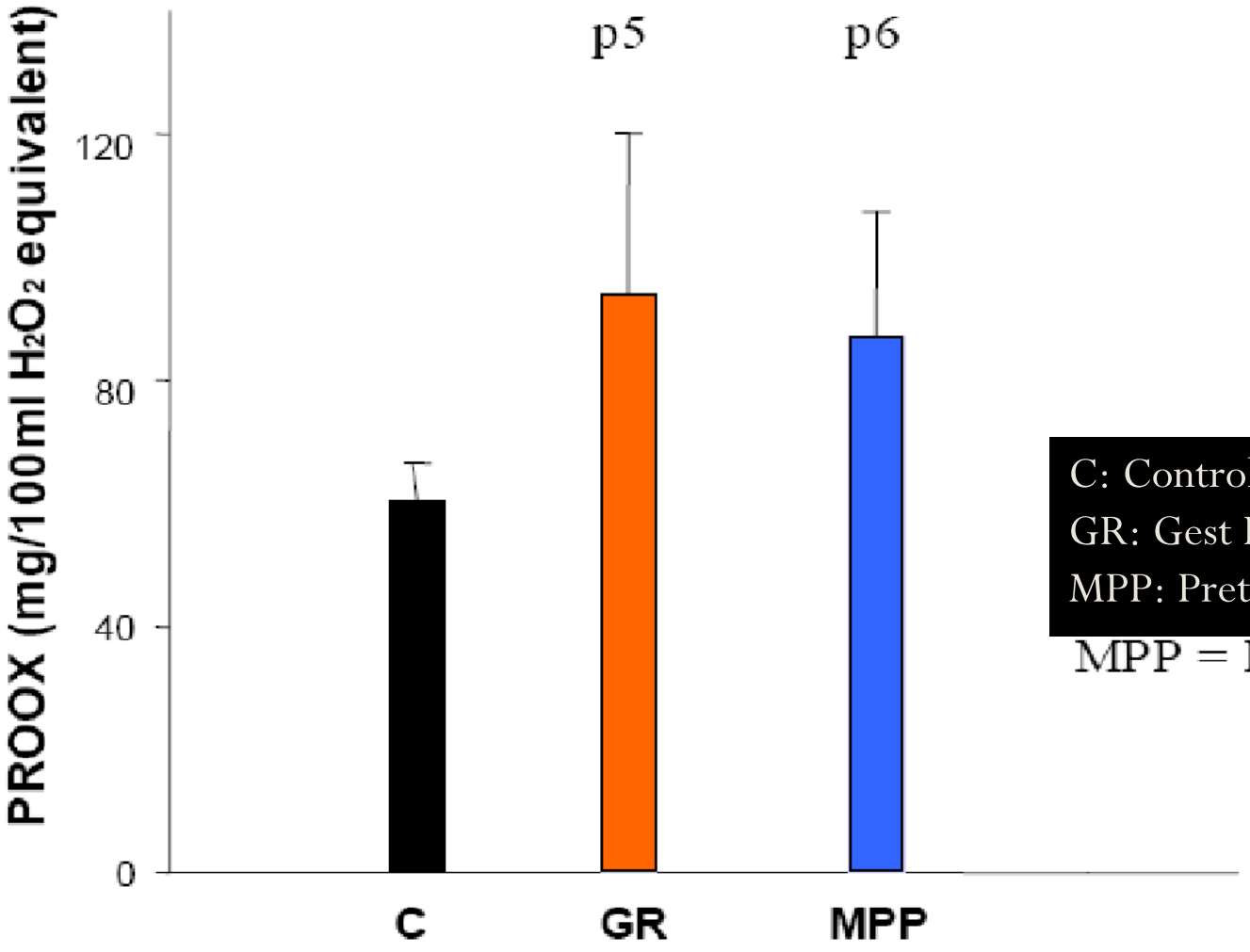


C: Controls
GR: Gest Diabetes
MPP: Preterm labour

p3=0.0029 (p3<0.05) GR vs Controls
p4=0.0084 (p4<0.05) MPP vs Controls

Di Renzo et al, JOG 2011

PROOXIDANT CAPACITY



C: Controls
GR: Gest Diabetes
MPP: Preterm labour

MPP = Minaccia parto pretermine

p5=0.00034 (p5<0.05) GR vs Controls
p6=0.00044 (p6<0.05) MPP vs Controls

Di Renzo et al, JOG 2011

Các *bệnh lý của giường nhau thai*, ban đầu thông qua thiếu máu cục bộ, nhưng cũng có thể thông qua các cơ chế khác (liên quan đên miễn dịch), có thể dẫn đến:

- **Tiền sản giật**
- **Thai nhỏ so với tuổi thai**
- **Chuyển dạ sanh non (ối còn) hoặc ối vỡ non**
- **Nhau bong non**
- **Thai lưu**

- **Các biểu hiện với kiểu hình lâm sàng khác nhau phụ thuộc vào các yếu tố di truyền và môi trường, cũng như thời điểm bắt đầu, thời gian và mức độ của chịu đựng thiếu máu cục bộ**

- **Các mối quan hệ xung đột tiềm tàng giữa thai nhi và người mẹ đóng một vai trò trong việc xác định sự biểu hiện kiểu hình của rối loạn của giường nhau thai**

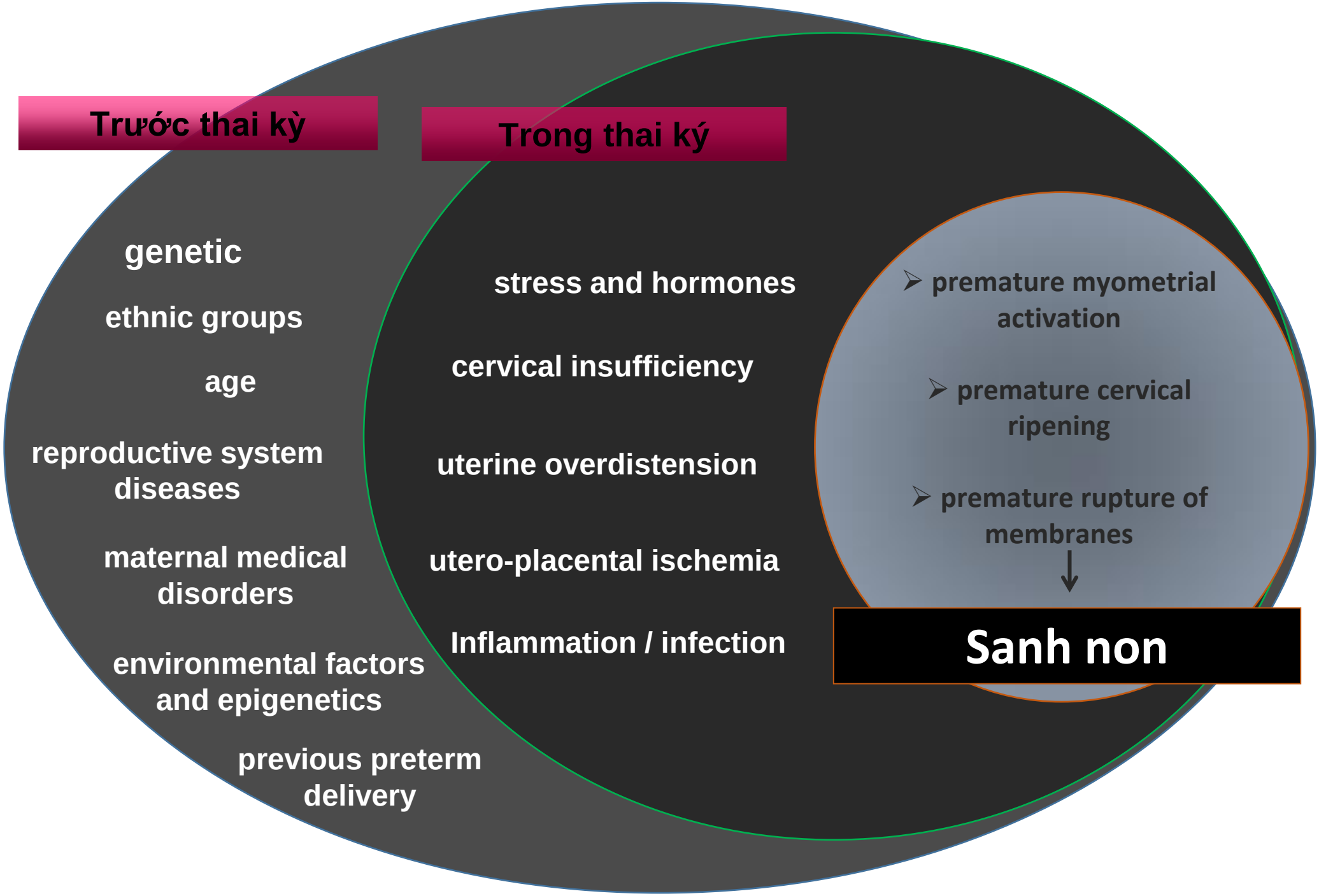
Sảy thai tự nhiên

- **Phát triển chưa đầy đủ của hầu hết các động mạch xoắn ốc trong giường màng rụng với sự duy trì mô cơ đàn hồi**; không có bằng chứng về sự xâm lấn của lá nuôi phôi ngoài nhung mao của phần màng rụng của động mạch xoắn ốc

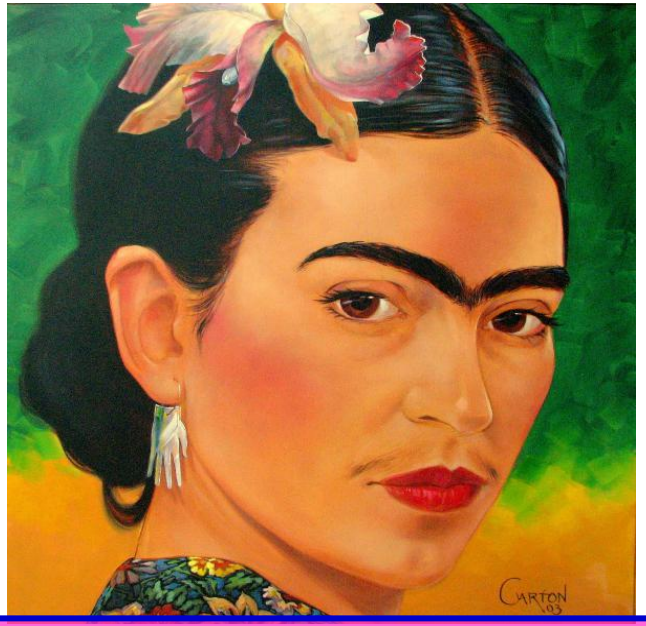
- Cần khảo sát thêm để làm sáng tỏ vai trò của lá nuôi phôi cắm của các động mạch xoắn ốc và biến đổi sinh lý của màng rụng và phân đoạn cơ tử cung trong **sẩy thai tự nhiện giai đoạn sớm**. Kể từ khi sự xâm nhập vào cơ tử cung của động mạch xoắn ốc không xảy ra cho đến sau 14 tuần của thai kỳ

- Khi so sánh với thai kỳ bình thường, động mạch xoắn ốc trong cơ tử cung của bệnh nhân có sảy thai 3 tháng giữa cho thấy giảm lá nuôi phôi nội mạch và trong cơ

Sanh non: bệnh học



Sinh non: bệnh lý của hệ sinh sản



Hội chứng buồng trứng đa nang

PCOS có liên quan với nguy cơ cao phát triển các bệnh đái tháo đường thai kỳ, tăng huyết áp thai kỳ, tiền sản giật và

sinh non

Boomsma et al, Hum Reprod Update 2006

Lạc nội mạc tử cung

Gia tăng nguy cơ sinh non ở những phụ nữ bị LNMTC

Stephansson O et al., Hum Reprod 2010

Gravid women with adenomyosis were associated with increased risk of both spontaneous preterm delivery and PPROM

Juang CM, BJOG 2007

LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG
và
"NHỮNG HỘI CHỨNG SẢN KHOA LỚN"

1. LNMTC có liên quan với tăng sản cơ tử cung vùng JZ.

2. Vai trò của cơ tử cung vùng JZ trong thai kỳ

3. Thay đổi JZ và rối loạn sản khoa lớn

Hội chứng sanh non

(Theo các tính năng chính của các hội chứng)

1. ***nhiều nguyên nhân*** **gây bệnh liên quan đến sinh lý bệnh như nhiễm trùng trong tử cung / viêm tử cung thiếu máu, tử cung quá căng, bệnh cổ tử cung, rối loạn nội tiết, phản ứng dị ứng**

2. điều kiện bệnh lý của cổ tử cung ngắn dẫn đến rối loạn này là "mãn tính" trong tự nhiên

3. *liên quan đến thai nhi* đã được chứng minh ở những bệnh nhân vi khuẩn xâm nhập trong khoang ối

4. khuynh hướng sử dụng một cơ chế bảo vệ vật chủ có thể được xác định bởi "sự tương tác gen-môi trường"

5. "bản tính thích ứng" của các biểu hiện lâm sàng đã được đề xuất trong trường hợp vi khuẩn xâm nhập trong khoang ối, trong đó bắt đầu chuyển dạ sinh non và sanhcó thể được coi như là một cơ chế bảo vệ chống lại nhiễm trùng trong tử cung

Nhau bong non

tổn thương thiếu máu cục bộ của màng rụng, dẫn đến hoại tử phá vỡ các mạch máu và chảy máu

↓

Khi xuất huyết xảy ra, rách và bóc tách dọc theo mặt phẳng màng rụng và bóc tách bánh nhau thai diễn ra

↓

nhiều mạch máu, xuất huyết động mạch, và tích tụ máu quanh bánh nhauvà làm nặng them tình trạng bóc tách bánh nhau

Tiền sản giật

Tiền sản giật- Sản giật

Giường nhau thai của bệnh nhân tiền sản giật được đặc trưng bởi một số lượng giảm của động mạch xoắn ốc với sự chuyển đổi của các phân đoạn cơ tử cung

- ***Cấu trúc cơ phì đại***

Trong tiền sản giật liên quan IUGR, khiếm khuyết bánh nhau ở vị trí sâu thường được quan sát với sự hiện diện của tổn thương tắc nghẽn trong động mạch xoắn ốc trong cơ tử cung

Yếu tố chống tạo mạch và mạch máu trong tiền sản giật và nhóm chứng (mean±SD)

Parameters	Controls (n:80)	Preclampsia (n:86)
sEng(ng/ml)	9.8±1.20	46.4±5.30*
sFLt-1 (pg/ml)	1654.47±150.8	4462.34±230.40*
Free VEGF*P<0.05 vs controls	254.61±47.39	170.53±36.65*
Free PlGF(pg/ml)	712.44±132.55	136.77±33.50*
Log (sFlt-1/PlGF) score	0.36±0.01	1.51±0.04*

*P<0.05 vs controls.

FRs và AOs trong PIH

Tăng hoạt động của các gốc tự do thúc đẩy dị dạng mạch máu tử cung của mẹ

FRs are promoters of maternal vasoconstriction

- O_2 , H_2O_2 and NO_2 in combinations
  - Inactivate the NO (a vasorelaxant)
  - Causes > PG synthetase activity.
  - Produce peroxynitrate, a potent oxidant

dẫn đến sự phát triển tiếp theo của PIH

Bằng chứng

- Lipid peroxide trong nhau thai tiền sản giật cao hơn khoảng 1,8 lần so với nhau thai bình thường
- Vit. E được giảm trong huyết thanh của bệnh nhân PIH
- Mức độ nghiêm trọng của tăng huyết áp đã được tìm thấy là tỷ lệ nghịch với nồng độ của Vit. E

Hội chứng tiền sản giật

(Theo các đặc điểm chính của các hội chứng)

1. ***Nhiều nguyên nhân*** **gây bệnh được liên quan đến sinh lý bệnh như thai trứng, "hội chứng gương" hay trong bối cảnh của tlần mang thai trước đó của BN có nguy cơ (ví dụ hội chứng chuyển hóa.)**
2. ***Giai đoạn tiền lâm sàng kéo dài*** **đã được biết là xảy ra (bất thường phản ứng angiotensin II, khuyết động mạch tử cung 2 bên,, thay đổi nồng độ các yếu tố chống tạo mạch và các yếu tố mạch máu)**
3. ***Liên quan đến thai nhi*** **được đại diện bằng cách hạn chế sự phát triển của thai nhi**
4. ***tính chất thích nghi*** **của tăng huyết áp thai phụ (tăng huyết áp là hậu quả của thiếu máu cục bộ và không phải là nguyên nhân)**
5. ***Các yếu tố di truyền và môi trường*** **đóng một vai trò trong việc xác định các nguy cơ tiền sản giật**

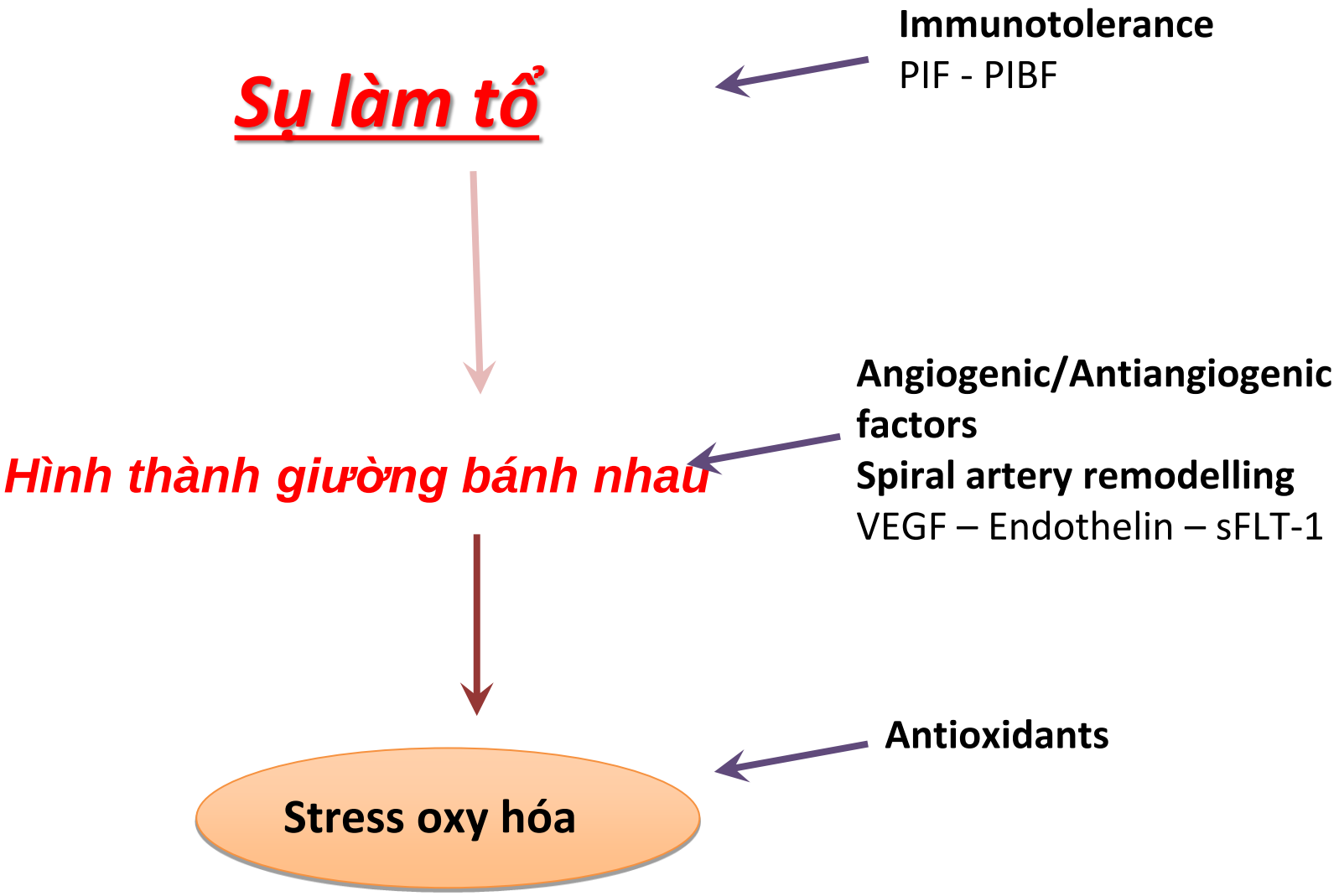
Tiền sản giật và đái tháo đường thai kỳ có bất thường về sinh lý tương tự nhau

ĐỀ KHÁNG INSULIN
TĂNG HUYẾT ÁP
BÉO BÌ/ RỐI LOAN LIPID MÁU
STRESS OXY HÓA/ RỐI LOẠN NỘI MÔ
QUÁ TRÌNH VIÊM HỆ THỐNG - **BẤT THƯỜNG CYTOCINES** - **HOẠT HÓA NEUTROPHILS**
TĂNG LEPTIN/ GIẢM ADINOPECTIN

BÀN LUẬN

Mối liên kết giữa các hội chứng sản khoa với các bệnh mạch máu khác nhau ở vùng chuyển tiếp của cơ tử cung cho thấy sự chuẩn bị trước của vùng này vào thời điểm thụ thai có thể là một yếu tố quan trọng trong việc cấy ghép thành công và sự phát triển của bánh nhau bình thường.

Điểm đặc trưng của sự hình thành mạch máu và sự phát triển của dấu ấn sinh học trong việc phát triển của thai giai đoạn sớm là khả năng cung cấp các dấu hiệu tiên đoán chẩn đoán không xâm lấn để xác định bà mẹ có nguy cơ bị các hội chứng liên quan đến khiếm khuyết bánh nhau như tiền sản giật, IUGR, sinh non, và các biến chứng khác


Immunotolerance
PIF - PIBF
Sự làm tổ
Angiogenic/Antiangiogenic factors
Spiral artery remodelling
VEGF – Endothelin – sFLT-1
Hình thành giường bánh nhau
Antioxidants
Stress oxy hóa

Các loại khiếm khuyết bánh nhau liên quan với kết quả thai kỳ bất lợi

Placental bed formation / Spiral artery remodelling	***Phenotype***
PARTIAL	✓Preterm labor ✓Preterm premature rupture of membranes ✓Intrauterine growth restriction (without hypertension)
ABSENT	✓Preeclampsia ✓Eclampsia ✓HELLP syndrome
ABSENT WITH OBSTRUCTIVE LESIONS	✓Recurent miscarriage ✓Preeclampsia with intrauterine growth restriction ✓Abruptio placentae ✓Stillbirth

Những yếu tố quyết định quan trọng

1. Vai trò PIF
2. Tổn thương nội mô - Mất cân bằng giữa chất tạo mạch-chống tạo mạch
3. Stress oxy hóa
4. Thiếu dưỡng khí - Thiếu máu cục bộ - Tái tưới máu
5. Nhiễm trùng - Quá trình viêm
6. Giới tính của thai nhi-nhau thai

Y học sinh sản

Y HỌC MẸ VÀ THAI

Sơ sinh

Y HỌC CHU SINH

P

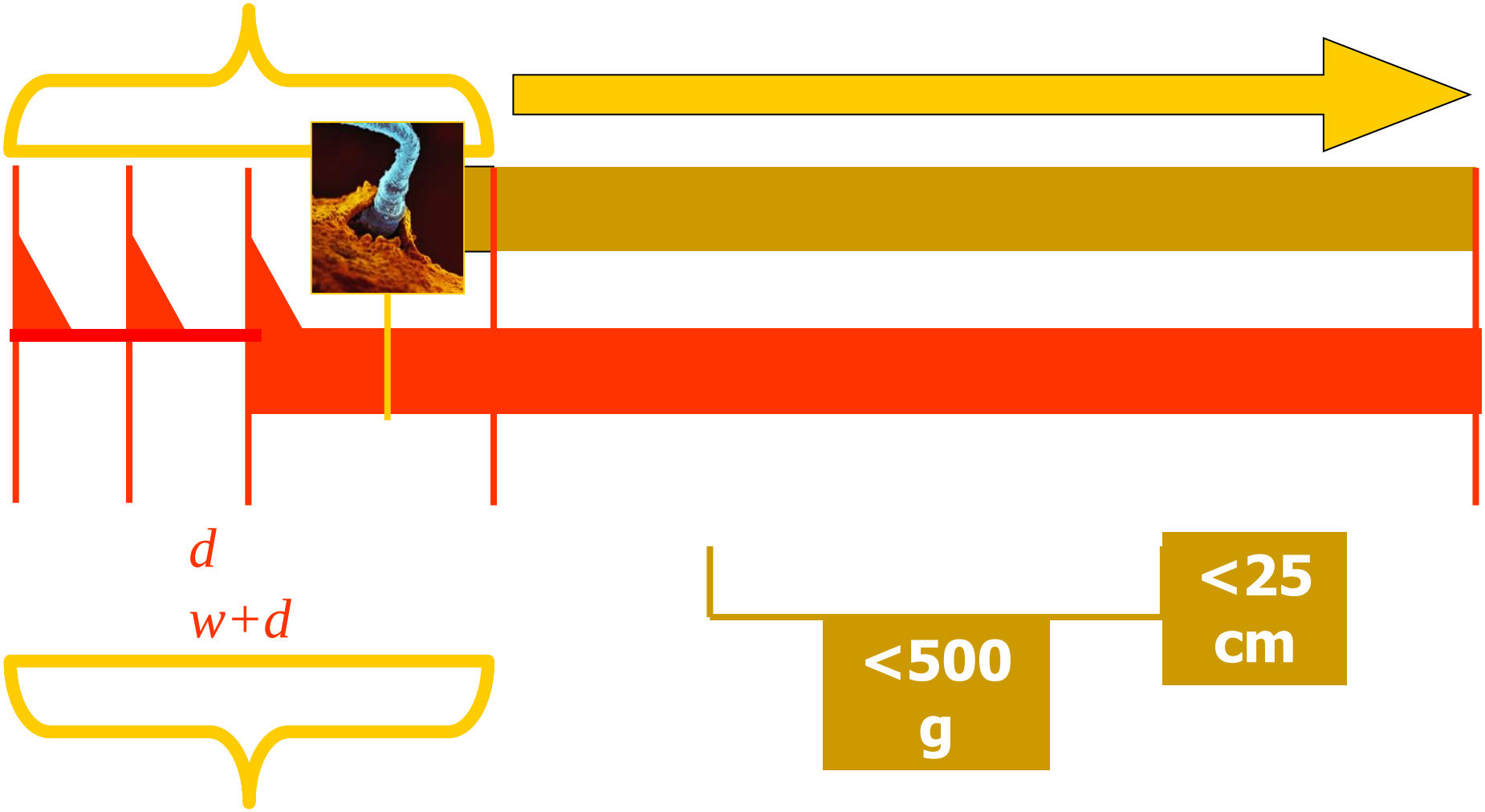
Thụ thai

22 wks

Sanh

1 wk

PERICONCEPTIONAL MEDICINE



Tư vấn lập kế hoạch mang thai

ĐIỀU CHỈNH

Tiền căn sản khoa

Hóa chất độc hại trong môi trường và khí hậu

Bổ sung acid folic

Xem xét lại tiền căn về di truyền

Chất chống oxy hóa và oxy hóa

Bệnh lý trước đó

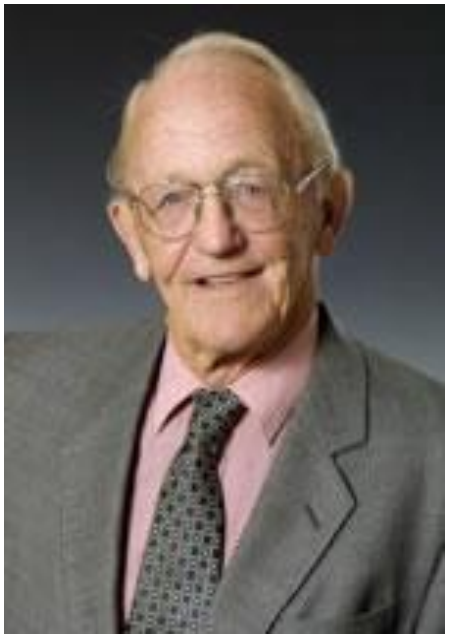
Đánh giá chích ngừa và nhiễm trùng

Nếu ai đó muốn nhìn xa hơn những người khác
có 1 cách là đứng trên vai những người khổng lồ

Isaac Newton (1642–1727)

Arpad Csapo

Leon C Chesley



Graham Mont Liggins

Ivo Brosens

Roberto Romero

THANK YOU
GRAZIE