



THAI NGOÀI TỬ CUNG SAU THỤ TINH TRONG ỚNG NGHIỆM

BS. Hà Nhật Anh

Bệnh viện Mỹ Đức

MỞ ĐẦU

Trong tự nhiên, tỉ lệ thai ngoài tử cung (TNTC) chiếm khoảng 1-2% và khoảng 98% TNTC xảy ra ở tai vòi (Sivalingam và cs., 2011). Nguyên nhân chính của TNTC ở tai vòi được lí giải là do tình trạng viêm nhiễm, bất thường cấu trúc hoặc rối loạn chức năng vòi trứng làm ảnh hưởng đến quá trình di chuyển của phôi thai từ tai vòi vào buồng tử cung, dẫn đến hậu quả là TNTC. Trong thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON), phôi được chuyển trực tiếp vào buồng tử cung, phôi phải di chuyển từ buồng tử cung vào vòi trứng mới gây nên tình trạng TNTC, do đó, theo lí thuyết thì tỉ lệ TNTC sau TTTON phải rất thấp.

Tuy nhiên, tỉ lệ TNTC theo thống kê của Hiệp hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ trên 99.989 chu kì hỗ trợ sinh sản, tỉ lệ

bệnh nhân bị TNTC sau TTTON là 2,1% (ASRM, 2004). Câu hỏi được đặt ra là: “Tại sao lại có TNTC sau TTTON?”. Hầu hết phôi được chuyển vào buồng tử cung đều trong giai đoạn phân chia; trong tự nhiên, phôi thai giai đoạn này vẫn còn ở trong vòi trứng và được chuyển vào buồng tử cung khi chúng đã phát triển sang giai đoạn blastocyst. Vậy có sự khác biệt nào giữa chuyển phôi giai đoạn phân cắt và phôi bào giai đoạn blastocyst, cũng như ở các chu kì chuyển phôi tươi so với các chu kì chuyển phôi trữ lạnh? Một vài nghiên cứu cho kết quả tỉ lệ TNTC ở những chu kì chuyển phôi trữ lạnh thấp hơn chuyển phôi tươi, trong khi một số nghiên cứu lại cho rằng không có sự khác biệt.

NGUYÊN NHÂN

Các giả thiết đặt ra để lí giải nguyên nhân TNTC sau

TTTON là do tác động của hormone làm rối loạn chức năng tai vòi hoặc do kĩ thuật chuyển phôi đưa phôi vào quá sâu trong buồng tử cung hoặc tổn thương tai vòi ở những phụ nữ bị TNTC được chỉ định điều trị TTTON do u lạc nội mạc tử cung. Một vài giả thiết khác như: tác động xấu của kích thích buồng trứng lên nội mạc tử cung hoặc sự không tương đồng giữa các tín hiệu làm tổ giữa tai vòi và nội mạc tử cung. Tế bào biểu mô của vòi trứng cũng tương tự như tế bào biểu mô của nội mạc tử cung và thay đổi có tính chu kì dưới tác động của estrogen và progesterone. Các hormone sinh dục cũng điều hòa tần suất và nhịp độ của nhu động vòi trứng, cũng như sự phân bố tế bào lympho ở niêm mạc ống dẫn trứng (Coy và cs., 2012). Estrogen cũng điều hòa sự làm tổ ở phôi trong hầu hết các loại động vật có vú. Đã có báo cáo nguy cơ TNTC ở vòi trứng tăng lên ở phụ nữ điều trị với diethylstilbestrol và nồng độ estrogen ở phụ nữ TNTC cao hơn ở nhóm không mang thai; sự thay đổi tỉ lệ estrogen / progesterone (estrogen cao, progesterone thấp) sẽ cản trở quá trình phôi di chuyển trong vòi trứng, dẫn đến TNTC (Makrigiannakis và cs., 2009). Tương tự, tình trạng estrogen cao trong quá trình kích thích buồng trứng có thể tác động đến sự chấp nhận của nội mạc tử cung và quá trình phôi di chuyển trong vòi trứng, đưa đến tăng nguy cơ TNTC.

Phân tử kết dính tế bào E-cadherin là trung gian giữa tín hiệu và sự làm tổ của phôi và biểu hiện của E-cadherin có xu thế cao hơn ở những bệnh nhân bị



TNTC sau TTTON so với những bệnh nhân TNTC có thai tự nhiên (Revel và cs., 2008). Sự khác biệt về biểu hiện E-cadherin của phôi có thể là do phôi IVF tiếp xúc với các yếu tố tăng trưởng và cytokine trong quá trình nuôi cấy. Korhonen và cộng sự (1996) báo cáo những trường hợp TNTC sau IVF đặc trưng bởi sự trì hoãn làm tổ nhưng nồng độ hCG vẫn tăng như bình thường. Các công bố này đưa ra giả thiết: chính các yếu tố sinh học chứ không phải cơ học là nguyên nhân đưa đến thai ở tai vòi sau IVF, trong khi TNTC ở thai tự nhiên dường như liên quan chủ yếu đến những bất thường cơ học làm cản trở quá trình phôi di chuyển.

Khi phôi được chuyển vào buồng tử cung, phôi đang ở giai đoạn phân cắt phải trải qua quá trình phát triển vài ngày trước khi làm tổ. Các nghiên cứu đã chứng minh phôi chất lượng kém là yếu tố nguy cơ của TNTC (Clayton và cs., 2006). Mặt khác, ở những chu kì xin trứng, khi chuyển những phôi chất lượng tốt từ những người cho trẻ tuổi, nguy cơ TNTC thấp gần tương đương với thai trong tự nhiên (Clayton và cs., 2006).

Vào năm 2012, Shapiro và cộng sự hồi cứu trên 2.150 trường hợp chuyển phôi blastocyst và kết quả cho thấy tỉ lệ TNTC ở chuyển phôi tươi là 1,5% và ở phôi trữ lạnh là 0% (Shapiro và cs., 2012). Tương tự, phân tích trên những chu kì chuyển một phôi blastocyst, Ishihara và cộng sự báo cáo tỉ lệ TNTC ở chu kì IVF chuyển một phôi tươi blastocyst là 1,8%, ở chu kì ICSI chuyển một phôi tươi blastocyst là 1,4%. Còn tỉ lệ TNTC ở những chu kì chuyển một phôi trữ blastocyst là 0,56-0,97%. Kết luận của nghiên cứu là tỉ lệ TNTC thấp hơn có ý nghĩa ở những trường hợp chuyển phôi trữ lạnh blastocyst so với chuyển phôi tươi (Ishihara và cs., 2011). Tuy nhiên, phân tích hồi cứu của Decler và cộng sự trên 11.831 bệnh nhân IVF không tìm thấy sự khác biệt về tỉ lệ TNTC giữa chuyển phôi trữ lạnh và chuyển phôi tươi (Decler và cs., 2014). Kết quả này tương đồng với phân tích gộp được thực hiện vào năm 2009 (Jee và cs., 2009). Trong phân tích gộp vào năm 2009, Jee BC và cộng sự đã phân tích dữ liệu từ 7 nghiên cứu so sánh bao gồm 13.059 thai kì TTTON bằng trứng tự thân, kết quả là tỉ lệ TNTC là

2,31% (49/2.125) ở nhóm chuyển phôi trữ lạnh và 1,48% (162/10.934) ở nhóm chuyển phôi tươi, sự khác biệt này không có ý nghĩa (OR = 1,66, 95% CI 0,62-4,41).

Gần đây nhất, để trả lời cho câu hỏi “Tỷ lệ TNTC giữa chuyển phôi trữ lạnh và chuyển phôi tươi có khác biệt, cũng như ngày phôi chuyển có tác động đến tỷ lệ này không?”, một nghiên cứu thực nghiệm bệnh chứng hồi cứu được tiến hành trên hơn 3.000 chu kỳ chuyển phôi.

Bệnh nhân được phân chia thành các nhóm: chuyển phôi tươi ngày 3 (F-D3 group), chuyển phôi tươi blastocyst ngày 5 (F-D5 group), chuyển phôi trữ lạnh ngày 3 (T-D3 group), chuyển phôi trữ lạnh ngày 5 blastocyst (T-D5 group), chuyển phôi trữ lạnh ngày 6 blastocyst (T-D6 group). Tổng cộng, có 1.994 chu kỳ chuyển phôi tươi (nhóm F) và 1.346 chuyển phôi trữ lạnh (T-group). Tỷ lệ thai ngoài tử cung là 2,4% ở nhóm F-D3, 1,7% ở nhóm F-D5, 1,9% ở nhóm T-D3 và 0,4% ở nhóm T-D5 và T-D6; tất cả đều là TNTC ở vòi trứng. Tỷ lệ TNTC ở nhóm T-D3 cao hơn có ý nghĩa so với nhóm T-D5 và T-D6 (1,9%, 0,3%, 0,5% tương ứng; $P = 0,045$). Hơn nữa, tỷ lệ TNTC ở nhóm F-D5 cao hơn có ý nghĩa so với nhóm T-D5 và T-D6 (1,7% so với 0,3%; $P = 0,028$). Phân tích các yếu tố liên quan đến TNTC giữa chuyển phôi tươi và chuyển phôi trữ lạnh (OR = 4,628, 95% CI 1,296-16,534; $P = 0,018$), giữa phôi ngày 3 và phôi ngày 5 (OR = 5,330, 95% CI 1,420-19,998; $P = 0,013$); như vậy, chuyển phôi tươi và ngày (D3) có khuynh hướng làm tăng tỷ lệ TNTC. Kết quả của nghiên cứu hiện tại cho thấy nguy cơ TNTC thấp hơn ở nhóm chuyển phôi trữ lạnh blastocyst ngày 5 (T-D5) so với nhóm chuyển phôi tươi. Nguyên nhân có thể đưa đến kết quả này được các tác giả lí giải là do chuyển phôi blastocyst phù hợp với sinh lí tự nhiên và nội mạc tử cung trong chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh cũng gần tương tự như nội mạc tử cung trong tự nhiên.

KẾT LUẬN

Hiện tại, có rất nhiều giả thiết được đặt ra để lí giải nguyên nhân TNTC sau TTTON.

Theo kết quả của những nghiên cứu gần đây được công bố thì tỷ lệ TNTC có khuynh hướng thấp hơn ở chuyển phôi trữ lạnh blastocyst ngày 5 so với chuyển phôi trữ lạnh ngày 3 và chuyển phôi tươi ở những bệnh nhân TTTON.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC (2006). Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol*; 107:595-604.
2. Cong Fang et al. (2014). Frozen-thawed day 5 blastocyst transfer is associated with a lower risk of ectopic pregnancy than day 3 transfer and fresh transfer. *Fertility and Sterility*; Vol.103, Issue 3,655-661.e3.
3. Coy P, Garcia Vazquez FA, Visconti PE, Aviles M (2012). Roles of the oviduct in mammalian fertilization. *Reproduction*; 144:649-660.
4. Decler W, Osmanagaoglu K, Meganck G, Devroey P (2014). Slightly lower incidence of ectopic pregnancies in frozen embryo transfer cycles versus fresh in vitro fertilization embryo transfer cycles: a retrospective cohort study. *Fertil Steril*; 101:162-165.
5. Ishihara O, Kuwahara A, Saitoh H (2011). Frozen-thawed blastocyst transfer reduces ectopic pregnancy risk: an analysis of single embryo transfer cycles in Japan. *Fertil Steril*; 95:1966-1969.
6. Jee BC, Suh CS, Kim SH (2009). Ectopic pregnancy rates after frozen versus fresh embryo transfer: a meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest*; 68:53-57.
7. Korhonen J, Tiitinen A, Alfthan H, Ylostalo P, Stenman UH (1996). Ectopic pregnancy after in vitro fertilization is characterized by delayed implantation but a normal increase of serum human chorionic gonadotrophin and its subunits. *Hum Reprod*; 11:2750-2757.
8. Makrigiannakis A, Karamouti M, Petsas G, Makris N, Nikas G, Antsaklis A (2009). The expression of receptivity markers in the fallopian tube epithelium. *Histochem Cell Biol*; 132:159-167.
9. Revel A, Ophir I, Koler M, Achahe H, Prus D (2008). Changing etiology of tubal pregnancy following IVF. *Hum Reprod*; 23:1372-1376.
10. Shapiro BS, Daneshmand ST, De Leon L, Garner FC, Aguirre M, Hudson C (2012). Frozen-thawed embryo transfer is associated with a significantly reduced incidence of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*; 98:1490-1494.
11. Sivalingam VN, Duncan WC, Kirk E, Shephard LA, Horne AW (2011). Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *J Fam Plann Reprod Health Care*; 37:231-240.
12. Society for Assisted Reproductive Technology, American Society for Reproductive Medicine (2004). Assisted reproductive technology in the United States: 2,000 results generated from the American Society for Reproductive Medicine / Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril*; 81:1207-1220.