LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ CÁC KẾT QUẢ PHÔI HỌC KHI ĐIỀU TRỊ THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

ThS. Lâm Thị Mỹ Hậu

Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức Tân Bình

Lạc nội mạc tử cung là tình trạng viêm mạn tính được biểu hiện bằng sự xuất hiện của những tuyến và chất nền nội mạc bên ngoài tử cung có khả năng đáp ứng lại với các hoạt động nội tiết của buồng trứng (Ziegler và cs, 2010). Mối tương quan giữa bệnh lý lạc nội mạc tử cung và vô sinh đã được chứng minh rõ ràng, tuy nhiên cơ chế vẫn chưa được hiểu rõ (Macer và Taylor, 2012). Về khía cạnh lâm sàng, lạc nội mạc tử cung đã được chứng minh là có ảnh hưởng tiêu cực đến kết cục thai kỳ bao gồm nhau tiền đạo và sinh non (Lalani và cs, 2018), tăng nguy cơ sẩy thai (Yang và cs, 2019), thai ngoài tử cung (Farland và cs, 2019), thai nhỏ so với tuổi thai và nguy cơ mổ lấy thai (Zullo và cs, 2017). Tuy nhiên, bệnh lý này có ảnh hưởng như thế nào đến các kết quả phôi học trong điều trị thụ tinh trong ống nghiệm vẫn còn là vấn đề tranh cãi. Theo đồng thuận của Hiệp hội Y học Sinh sản Mỹ, tình trạng lạc nội mạc tử cung được chia thành 4 cấp độ: cấp I với mức độ lạc nội mạc tử cung tối thiểu, cấp II là tình trạng lạc nội mạc tử cung nhẹ, cấp III là trung bình và cấp IV là nặng (ASRM, 1997).

LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ CHẤT LƯỢNG NOÃN

Đa số các nghiên cứu đều thống nhất trong việc kết luận về tình trạng lạc nội mạc tử cung có ảnh hưởng xấu đến chất lượng noãn thu nhận được.

Năm 1988, Oehninger và cộng sự thực hiện nghiên cứu trên các nhóm bệnh nhân lạc nội mạc tử cung ở 3 cấp độ nhẹ, trung bình và nặng. Tác giả này chỉ ra nhóm lạc nội mạc tử cung mức độ trung bình và nặng có số noãn thu được ít hơn và chất lượng phôi cũng kém hơn. Việc giảm số lượng và chất lượng noãn này được cho là có liên quan đến sự sụt giảm nồng độ estrogen (E2) ở những bệnh nhân lạc nội mạc tử cung do buồng trứng bị ảnh hưởng tiêu cực. Từ đó, khả năng thụ tinh của noãn và làm tổ của phôi cũng bị giảm (Barnhart và cs, 2002).

Trong các chu kỳ xin – cho noãn, tỷ lệ làm tổ ở nhóm bệnh nhân xin noãn từ người cho bị lạc nội mạc tử cung giảm so với các nhóm người cho khác (Simon và cs, 1994). Từ kết quả này, người ta cho rằng bệnh lý lạc nội mạc tử cung có thể là một trong những nguyên nhân làm ảnh hưởng chất lượng noãn (Garrido và cs, 2002).

Các yếu tố tác động được cho rằng có thể đã xuất hiện trong quá trình phát triển của noãn trước khi noãn được phóng thích và tiếp xúc với nội mạc tử cung tổn thương hoặc các sản phẩm bài tiết của chúng. Những noãn này được chứng minh là có hệ thống khung tế bào và các đặc điểm phân tử bất thường (Da Broi và cs, 2014). Nhiều nghiên cứu gần đây cũng có kết luận tương tự: số lượng noãn chọc hút giảm (Senapati và cs, 2016), tỷ lệ phát triển phôi nang giảm (Muteshi và cs, 2018).

LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ KHẢ NĂNG THỤ TINH

Khả năng thụ tinh của noãn thu nhận từ bệnh nhân lạc nội mạc tử cung dạng nhẹ (cấp I/II) được cho là có xu hướng giảm so với các nhóm bệnh nhân khác (Barnhart và cs, 2002; Harb và cs, 2013). Trong khi kết quả ở nhóm độ nặng (cấp III/IV) chưa thống nhất, các nghiên cứu trước đó chỉ ra tỷ lệ thụ tinh ở nhóm này cao hơn, còn ở nghiên cứu tổng hợp của Harb lại chưa chỉ ra được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nguyên nhân của sự khác biệt này là do số lượng nghiên cứu trên nhóm lạc nội mạc tử cung nặng còn ít, thời gian thực hiện có sự cách biệt lớn nên có thể ảnh hưởng đến quy trình kỹ thuật và khả năng thành công (Harb và cs, 2013). Trong đó, nghiên cứu mới nhất với dữ liệu nhiều nhất chỉ ra xu hướng giảm tỷ lệ thụ tinh ở nhóm bệnh nhân lạc nội mạc tử cung nặng (Lin và cs, 2012).

LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ TỶ LỆ LÀM TỔ CỦA PHÔI

Xét về khả năng làm tổ của phôi cần nhìn ở hai góc độ: phôi học và lâm sàng, tức là chất lượng phôi và sự chấp nhận của nội mạc.

Như đã phân tích ở trên, số lượng và chất lượng của noãn ở bệnh nhân lạc nội mạc tử cung giảm, điều này có thể dẫn đến tiềm năng phát triển phôi kém (Da Broi và cs, 2014; Xu và cs, 2015). Dù vậy, sự khác biệt về khả năng làm tổ của phôi ở nhóm bệnh nhân lạc nội mạc tử cung so với các nhóm khác còn tuỳ thuộc vào mức độ của tình trạng lạc nội mạc tử cung. Đối với nhóm lạc nội mạc tử cung cấp độ I/II thì khả năng làm tổ của phôi không thay đổi nhiều nhưng tỷ lệ này giảm một cách đáng kể ở nhóm lạc nội mạc tử cung nặng (Harb và cs, 2013). Kết quả này được khẳng định một lần nữa trong nghiên cứu của Muteshi và công sự vào năm 2018 khi so sánh tỷ lệ làm tổ của nhóm lạc nội mạc tử cung và nhóm vô sinh chưa rõ nguyên nhân: tỷ lệ làm tổ của phôi từ nhóm bệnh nhân lạc nội mạc tử cung giảm đáng kể.

Việc giảm tỷ lệ làm tổ của phôi còn được xem xét về khía cạnh lâm sàng khi mà bệnh lý lạc nội mạc tử cung có ảnh hưởng trực tiếp lên khả năng chấp nhận phôi của chính tử cung. Để xác định nguyên nhân thật sự đến từ yếu tố nguồn phôi hay đặc tính của nội mạc nhận phôi, các nghiên cứu trên những nhóm cho – nhận noãn có lạc nội mạc tử cung và không lạc nội mạc tử cung được phân tích. Ở nhóm bệnh nhân lạc nội mạc tử cung, trong các chu kỳ xin noãn từ người cho không lạc nội mạc tử cung, khả năng tiếp nhận của tử cung, tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ thai tương đương các nhóm bệnh nhân khác (Simon và cs, 1994). Điều này chứng tỏ, nội mạc tử cung của bệnh nhân lạc nội mạc tử cung vẫn có khả năng tiếp nhận phôi tương đương các nhóm bệnh nhân vô sinh do nguyên nhân khác. Ngược lại, trong cùng nghiên cứu này, ở nhóm bệnh nhân xin noãn từ người cho có tình trạng lạc nội mạc tử cung tỷ lệ làm tổ của phôi bị giảm. Tuy nhiên, đây là nghiên cứu hồi cứu và không phân chia nhóm bệnh nhân theo mức độ lạc nội mạc tử cung. Bên cạnh đó, cần có các nghiên cứu so sánh về tỷ lệ có thai hoặc tỷ lệ làm tổ của phôi trên nhóm bệnh nhân lạc nội mạc tử cung xin noãn từ người cho có hoặc không có lạc nội mạc tử cung.

Sau đó, Pellicer và cộng sự thực hiện nghiên cứu tiến cứu trên ba nhóm điều trị cho – nhận noãn với điều kiện cả hai không mang tình trạng lạc nội mạc tử cung và hai nhóm còn lại là chỉ một trong hai người cho hoặc nhận lạc nội mạc tử cung. Đáng ngạc nhiên là tỷ lệ thai ở nhóm người nhận lạc nội mạc tử cung từ noãn người cho không lạc nội mạc tử cung tương đương với nhóm cả người cho và nhận đều không lạc nội mạc tử cung. Trong khi nhóm người nhận không lạc nội mạc tử cung nhưng người cho lạc nội mạc tử cung, tỷ lệ thai giảm đi một cách rõ rệt (Pellicer và cs, 1995). Như vậy, trong trường hợp này, có thể sự giảm khả năng làm tổ đến từ chất lượng phôi hơn là sự chấp nhận của nội mạc.

Những nghiên cứu này có nhược điểm là đã được thực hiện nhiều năm về trước, khi mà kỹ

thuật điều trị thụ tinh trong ống nghiệm chưa thật sự nổi bật nên có thể còn nhiều hạn chế và chưa xác định được cơ chế phân tử. Các nghiên cứu sau này đánh giá sâu hơn về mức độ phân tử bao gồm sự thay đổi thành phần dịch nang, biểu hiện phân tử bề mặt nội mạc... Nhiều nghiên cứu ghi nhận được sự ảnh hưởng của tình trạng lạc nội mạc tử cung lên khả năng làm tổ của phôi, được cho là do có sự thay đổi biểu hiện gen trên nội mạc tử cung (May và cs, 2011; Daftary và cs, 2002; Wei và cs, 2009; Revel và cs, 2012) và sự thay đổi nội tiết tố như estrogen và progesterone (Wu và cs, 2006). Bên cạnh đó, sự thay đổi các cytokine trong buồng trứng trở nên bất thường cũng là nguyên nhân làm tác động đến sự sinh noãn, giảm số lượng và chất lượng noãn, gây nên sự nhiễu loạn trong quá trình chuẩn bị của nội mạc (phản ứng màng rụng) (Garrido và cs, 2000; Sallam và cs, 2006). Một số trường hợp thay đổi về các phân tử kết dính bề mặt nội mạc trong thời gian làm tổ được ghi nhận cũng có thể là nguyên nhân giảm chấp nhận phôi (Genbacev và cs, 2003; Kao và cs, 2003; Burney và cs, 2007).

LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ TỶ LỆ THAI LÂM SÀNG

Kết quả thai của những nghiên cứu từ năm 1983 đến năm 1997 trên nhóm bệnh nhân lạc nội mạc tử cung vẫn chưa thống nhất. Phân tích gộp của những dữ liệu này, người ta chỉ ra rằng, tỷ lệ thụ tinh và tỷ lệ thai ở nhóm lạc nội mạc tử cung thấp hơn một cách đáng kể, kể cả sau khi điều chỉnh các thông số gây nhiễu (Barnhart và cs, 2002). Bên cạnh đó, mức độ của tình trạng lạc nội mạc cũng có liên quan đến tỷ lệ mang thai sau điều trị thụ tinh trong ống nghiệm, bệnh nhân bị lạc nội mạc tử cung nặng có tỷ lệ thai giảm đáng kể so với nhóm có tình trạng lạc nội mạc tử cung nhẹ hơn. Kết quả này được khẳng định một lần nữa trong phân tích gộp của Harb và cộng sự năm 2013 với nhiều nghiên cứu được đưa vào phân tích hơn. Ngoài ra, nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân vô sinh chưa rõ nguyên nhân, tỷ lệ thai lâm sàng ở nhóm lạc nội mạc tử cung kém hơn có ý nghĩa thống kê (Muteshi và cs, 2018).

LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ TỶ LỆ SINH SỐNG

Trước đây không có nhiều nghiên cứu đánh giá tỷ lệ sinh sống ở những bệnh nhân điều trị thụ tinh trong ống nghiệm có và không có tình trạng lạc nội mạc tử cung. Các nghiên cứu từ năm 1994 đến năm 2012 được phân tích chỉ ra tỷ lệ sinh sống ở nhóm lạc nội mạc tử cung có xu hướng giảm nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Bên cạnh đó, các nghiên cứu này chưa có sự đồng nhất về thiết kế nghiên cứu, phương pháp chẩn đoán lạc nội mạc tử cung, các liệu pháp điều trị can thiệp... nên cần có bằng chứng thuyết phục hơn (Harb và cs, 2013).

Kết quả nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân lạc nội mạc tử cung cho thấy tỷ lệ thai cộng dồn giảm hơn so với các nhóm bệnh nhân khác, nhưng tỷ lệ sinh sống trên mỗi chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm không thay đổi (Senapati và cs, 2016). Cùng trong nghiên cứu này, kết quả chỉ ra nhóm bệnh nhân vô sinh do lạc nội mạc tử cung có kèm các yếu tố khác như yếu tố tai vòi hay yếu tố từ người chồng, cơ hội có bé sinh sống thấp hơn. Đáng ngạc nhiên, nhóm tác giả đề nghị xem xét nhóm bệnh nhân vô sinh chỉ do yếu tố lạc nội mạc tử cung vì có tỷ lệ sinh sống tương đương hoặc cao hơn các nhóm bệnh nhân vô sinh do yếu tố khác, chẳng hạn yếu tố tai vòi riêng lẻ hoặc nhóm chưa rõ nguyên nhân.

Nghiên cứu mới nhất của Muteshi và cộng sự (2018) trên 531 bệnh nhân lạc nội mạc tử cung và 737 bệnh nhân thuộc nhóm chưa rõ nguyên nhân đã chứng minh lạc nội mạc tử cung có làm giảm tỷ lệ sinh sống của trẻ từ các chu kỳ điều trị thụ tinh trong ống nghiệm. Trong đó, các trường hợp chỉ có một chu kỳ chuyển phôi được phân tích. Kết quả cho thấy tỷ lệ trẻ sinh sống ở nhóm bệnh nhân lạc nội mạc tử cung thấp hơn nhóm chưa rõ nguyên nhân lên đến 24%. Phân tích thống kê đa biến trong nghiên cứu này không cho thấy sự khác biệt nhưng vẫn có xu hướng

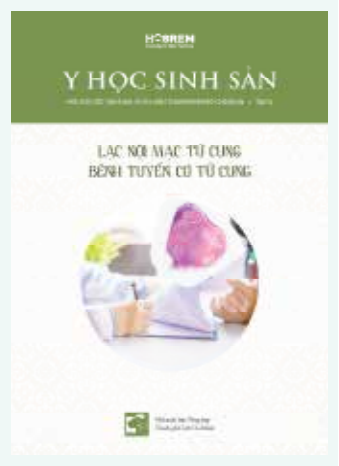
giảm tỷ lệ trẻ sinh sống ở nhóm lạc nội mạc tử cung so với nhóm chưa rõ nguyên nhân. Đặc biệt, trong các chu kỳ chuyển hai phôi, tỷ lệ sinh một trẻ giữa hai nhóm bệnh nhân là tương đương nhưng khi chuyển một phôi, tỷ lệ sinh sống ở nhóm lạc nội mạc tử cung giảm một sách đáng kể.

KẾT LUẬN

Lạc nội mạc tử cung có ảnh hưởng đến một số kết quả phôi học trong điều trị thụ tinh trong ống nghiệm bao gồm số lượng và chất lượng noãn, khả năng phát triển, làm tổ của phôi, sự chấp nhận của nội mạc tử cung, tỷ lệ thai lâm sàng cũng như tỷ lệ trẻ sinh sống. Mặc dù tỷ lệ thành công của nhóm bệnh nhân lạc nội mạc tử cung được cho là tương đương hoặc thấp hơn rất ít so với các nhóm bệnh nhân vô sinh do nguyên nhân khác. Điều này là bởi những hạn chế trong thiết kế nghiên cứu và chưa thống nhất trong các biện pháp can thiệp. Mức độ của tình trạng lạc nội mạc tử cung cũng chưa được phân tích rõ ràng. Do đó cần có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn và thiết kế chặt chẽ hơn để cho ra bức tranh toàn cảnh về tác động của lạc nội mạc tử cung lên kết quả thụ tinh trong ống nghiệm. Bên cạnh đó, các cơ chế phân tử cũng cần được phân tích để mang lại cái nhìn sâu sắc giúp đưa ra các liệu pháp can thiệp hiệu quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. Fertil Steril. 2002 Jun;77(6):1148-55.
2. Charles M Muteshi, Eric O Ohuma, Tim Child, Christian M Becker, The effect of endometriosis on live birth rate and other reproductive outcomes in ART cycles: a cohort study, Human Reproduction Open, Volume 2018, Issue 4, 2018, hoy016, https://doi.org/10.1093/hropen/hoy016
3. Dong XY, Liao XH, Wang R, Zhang HW. The impact of endometriosis on IVF/ICSI outcomes. Int J Clin Exp Pathol 2013;6:1911–1918.
4. Dunselman G, Vermeulen N, Nelen W. The 2013 ESHRE guideline on the management of women with endometriosis. Hum Reprod 2013;28:86.
5. Harb HM1, Gallos ID, Chu J, Harb M, Coomarasamy A. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2013 Oct;120(11):1308-20. doi: 10.1111/1471-0528.12366. Epub 2013 Jul 3.
6. Senapati S, Sammel M, Morse C, Barnhart K. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. Fertil Steril 2016;106:164–171.e1.
7. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. Fertil Steril 2012;98:591–8.



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
Phạm Lê Khoa
Mai Vinh Hiển

Văn phòng HOSREM
Lầu 7, 90 Trần Đình Xu, phường Cô Giang,
Quận 1, TP. Hồ Chí Minh
ĐT: (028) 3836.5079 - 0933.456.650
Fax: (028) 3920.8788
Giờ tiếp hội viên:
Thứ hai - thứ sáu (8:00-11:30, 13:30-17:00)
hosrem@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 cám 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® 2020