



CƠ CHẾ NÀO GÂY BIẾN CHỨNG TRONG THAI KỲ MUỘN Ở PHỤ NỮ CÓ BUỒNG TRỨNG ĐA NANG ?

PGS.TS. Nguyễn Ngọc Thoa
Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN) là một trong các bệnh lý nội tiết thường gặp nhất, xảy ra ở 5-15% phụ nữ trong tuổi sinh đẻ (Archer JS, Chang RJ, 2004; Knochehhauer ES, Key TJ và cs., 1998). Nguyên nhân của HCBTĐN không được hiểu rõ một cách đầy đủ, nhưng các dấu hiệu cấu thành đã được nhận ra trong các nghiên cứu trực hệ gia đình và sinh đôi (Lergo RS, Dreiscoll D và cs., 1998). Ít rụng trứng hoặc không rụng trứng ở phụ nữ với HCBTĐN là nguyên nhân chính dẫn đến vô sinh, và những phụ nữ này có thể cần kích thích rụng trứng hoặc các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản để có thai (Rajashekaie L, Kreishna D., Patil M, 2008). Đa số bệnh nhân HCBTĐN được kích thích rụng trứng thành công. Thai kỳ ở phụ nữ có HCBTĐN thường xuyên có kháng insulin (Knopp và cs., 1981) và tăng đường huyết nên có nguy cơ phát

triển thành đái tháo đường thai kỳ (GDM) (Knopp và cs. 1981, Randon và cs., 1999). Tuy nhiên, các nghiên cứu về lĩnh vực này còn ít và nhiều thông tin đối lập nhau đã thúc đẩy các nghiên cứu để lượng giá kết cục sản khoa ở các thai kỳ với HCBTĐN. Các bằng chứng qua nghiên cứu đã công bố.

NGHIÊN CỨU THỨ NHẤT

(Mikola M và cs., 2001 - Phần Lan)

Nghiên cứu từ tháng 01/1988 đến 31/12/1998, có 99 thai kỳ trên 88 phụ nữ với HCBTĐN được điều trị ở khoa Phụ Sản - Bệnh viện Đại học Helsinki (Phần Lan). Nghiên cứu hồi cứu ghi nhận: Thời gian vô sinh trung bình là 3 năm, 72% (71/99) có thai nhờ kích thích rụng trứng. Đái tháo đường thai kỳ được chẩn đoán bởi nghiệm pháp dung nạp đường (uống 75g đường, xét nghiệm đường huyết sau uống 2 giờ). Các bệnh nhân



được xếp loại đái tháo đường thai kỳ khi các kết quả đạt hoặc vượt ở ngưỡng 97,5 percentile: tăng nhanh độ tập trung đường máu tĩnh mạch (4,5 mmol/l) hoặc 1 giờ (9,1 mmol/l) hoặc 2 giờ (7,9 mmol/l). Ngưỡng trị giá đường huyết ở mao mạch, huyết tương, tĩnh mạch lần lượt là 4,8 mmol/l; 10,0 mmol/l và 8,7 mmol/l (Teramo và cs., 1993). Chỉ định theo dõi đường huyết định kỳ trong suốt tam cá nguyệt thứ hai của thai kỳ bằng nghiệm pháp dung nạp đường khi: (a) có đường trong nước tiểu bất kể tháng nào của thai kỳ, (b) đái tháo đường ở thai kỳ trước, (c) đái tháo đường trực hệ gia đình, (d) béo phì (BMI >25) hoặc (e) thai to (>2SD) ở thai kỳ trước.

Kết quả ghi nhận 20% phụ nữ với HCBTĐN (n=99) và 9% phụ nữ ở nhóm chứng (không có HCBTĐN, n=737) bị đái tháo đường thai kỳ ($p < 0,001$). Sau khi phân tích hồi qui đơn biến nhận thấy BMI >25 là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất, nhưng ảnh hưởng của HCBTĐN lại không có ý nghĩa thống kê sau hiệu chỉnh, 4 trường hợp đái tháo đường type 1 ở nhóm chứng và 1 trường hợp đái tháo đường type 2 ở nhóm HCBTĐN bị loại khỏi nghiên cứu này. 3 trường hợp trong số 20 (15%) đái tháo đường thai kỳ ở nhóm HCBTĐN và 6 trong số 66 (8%) ở nhóm chứng đòi hỏi phải điều trị với insulin.

Trong số phụ nữ béo phì (BMI >25), 29% ở nhóm HCBTĐN và 22% ở nhóm chứng tiến triển thành đái tháo đường thai kỳ (p không có ý nghĩa). Ở nhóm gầy (BMI <25) tỷ lệ tương ứng là 20% và 9% (p không có ý nghĩa). 4 trường hợp HCBTĐN (4%) và 14 ở nhóm chứng (2%) có biến chứng tiền sản giật (RR 2,2; 95% CI: 0,7-6,7).

Sau khi phân tích hồi qui đa biến chỉ có yếu tố sinh con so là có nguy cơ tiền sản giật, còn BMI >25 tuổi, sanh con rạ, hoặc HCBTĐN không có giá trị tiên đoán.

Tỷ lệ sinh non ở nhóm đơn thai là 16,1% ở nhóm HCBTĐN và 6,5% ở nhóm chứng ($p < 0,001$), 10 trường hợp HCBTĐN (11%) và 45 trường hợp nhóm chứng (6%), sinh trước 37 tuần (OR 1,8; 95% CI: 0,9-3,3). Yếu tố tiên lượng quan trọng nhất với sinh non là sinh đa thai (OR hiệu chỉnh 11,1; 95% CI: 3,9-31,2), trong khi đó chưa sinh có ảnh hưởng sát giới hạn (OR hiệu chỉnh 1,8; 95% CI: 1,0-3,2). HCBTĐN có ảnh hưởng đến sanh non nhưng không đạt mức thống kê hoàn toàn sau khi hiệu chỉnh với yếu tố sanh đa thai và chưa sinh.

NGHIÊN CỨU THỨ HAI

(Nathalie Roos và cs., BMJ 2011 - Thụy Điển)

Nghiên cứu thu thập dữ liệu từ năm 1995 đến 2007, với 3.787 phụ nữ có HCBTĐN và 1.191.336 phụ nữ không có HCBTĐN, sinh đơn thai; các phụ nữ có HCBTĐN có áp dụng kích thích rụng trứng hoặc hỗ trợ sinh sản để có thai.

Các kết cục chính được công bố:

Phụ nữ với HCBTĐN béo phì nhiều hơn và thường cần phải dùng các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản hơn so với nhóm không có HCBTĐN (60,6% so với 34,8% và 13,7% so với 1,5%).

Phụ nữ có HCBTĐN trước đó có nguy cơ tiến triển thành GDM cao hơn phụ nữ không có tình trạng này (OR hiệu chỉnh là 2,32; 95% CI 1,88-2,88).

HCBTĐN có liên quan mạnh với tiền sản giật (OR hiệu chỉnh là 1,45; 1,24-1,69), với sinh cực non (OR là 2,21; 1,69-2,90). Trẻ sinh từ bà mẹ có HCBTĐN có trọng lượng lớn hơn so với tuổi thai (1,39; 1,19-1,62), tăng nguy cơ hít phân su (2,02; 1,13-3,61) và có chỉ số Apgar <7 ở phút thứ 5 (1,41; 1,09-1,83). Tỷ lệ mổ lấy thai ở

nhóm phụ nữ có HCBTĐN cao hơn so với nhóm không có HCBTĐN là 18%. Sự ảnh hưởng của BMI, HCBTĐN với sinh non không có ý nghĩa thống kê.

BÀN LUẬN VỀ CƠ CHẾ SINH BỆNH HỌC

Cơ chế sinh bệnh học về nguy cơ gia tăng biến chứng bất lợi cho thai kỳ ở phụ nữ có HCBTĐN còn chưa được biết rõ một cách đầy đủ. Tuy nhiên, hầu hết các tác giả cho rằng: đề kháng insulin và tăng insulin máu là hai yếu tố nguy cơ gây đái tháo đường thai kỳ, đặc biệt với phụ nữ có HCBTĐN. 46% số phụ nữ này sẽ tiến triển thành GDM, có đề kháng insulin cao hơn so với phụ nữ bình thường. HCBTĐN có liên quan với thừa cân và béo phì dẫn đến thai to hoặc trọng lượng thai lớn hơn so với tuổi thai (Wortsman và cs., 1991; Nathalie Roos 2011). Tỷ lệ mới mắc của tiền sản giật và đái tháo đường thai kỳ cao hơn (Randon và cs., 1999; de Vries và cs., 1998) có thể dẫn đến sanh non, Apgar thấp ở phút thứ 5 và hít phân su. Những phụ nữ với HCBTĐN có nồng độ androgen tăng nên có liên quan đến sự phát triển của tiền sản giật (Troisi R và cs., 2003).

Metformin điều trị trong thai kỳ không được xem là để làm nồng độ androgen mẹ thấp hơn, nhưng lại chỉ ra là làm giảm các biến chứng ở một số thai kỳ và sau sinh, do gián tiếp làm giảm kháng trở động mạch tử cung (Salvesen KA và cs., 2007; Vanky E và cs., 2004). Điều trị Metformin suốt thai kỳ làm giảm tỷ lệ GDM từ 26-31% còn 3-4%, không khác biệt với thai kỳ của phụ nữ không có HCBTĐN do nồng độ insulin huyết thanh không tăng lên trong tam cá nguyệt thứ 1 và 2 của thai kỳ so với trước khi thụ thai.

Metformin đã cải thiện các thay đổi kháng insulin ở phụ nữ có HCBTĐN. Metformin còn giúp duy trì cân nặng trước thụ thai và giảm cân trong thai kỳ, đặc biệt với phụ nữ có BMI 30-40. Ngoài ra, metformin còn làm giảm nồng độ testosterone huyết thanh, phòng ngừa

tăng cân gián tiếp nhờ hoạt động nhạy cảm insulin của nó. Metformin làm giảm nguy cơ nam tính hoá do ảnh hưởng quá mức của androgen.

Các kết quả cũng không chứng minh được kỹ thuật hỗ trợ sinh sản gián tiếp tạo ra các kết cục bất lợi cho thai kỳ ở phụ nữ có HCBTĐN (Romundstad LB và cs., 2008).

KẾT LUẬN

Phụ nữ với HCBTĐN có nguy cơ gia tăng biến chứng bất lợi trong thai kỳ và các tai biến sản khoa mà không thể giải thích do các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản gây nên. Những phụ nữ này cần được theo dõi kỹ hơn suốt thai kỳ và khi sinh để về kiểm soát đường, điều trị nội khoa, tình trạng nội tiết.

Như kể trên, câu hỏi "Cơ chế nào gây ra các biến chứng trong thai kỳ muộn ở phụ nữ có HCBTĐN?" đã phần nào được giải đáp. Tuy vậy nhiều vấn đề vẫn còn để ngỏ cho các nghiên cứu trong tương lai, đặc biệt là tại Việt Nam.

Tài liệu tham khảo

1. BMJ 2011; 343:d6309 doi: 10.1136/bmj.d.6309. Research.
2. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod 2001; 16,2:226-9.
3. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, von Doring V, Skjaerven R, Gunnell D et al. Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. Lancet 2008; 372:737-43.
4. Salvesen KA, Vanky E, Carlsen SM. Metformin treatment in pregnant women with polycystic ovary syndrome - is reduced complication rate mediated by changes in the uteroplacental circulation? Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29:437-7.
5. Vanky E, Salvesen KA, Heimstad R, Fougner KJ, Romunstad P, Carlsen SM. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of randomized study. Hum Reprod 2004; 19:1734-40.