



# SONG THAI ĐỒNG HỢP TỬ TRONG CÁC KỸ THUẬT HỖ TRỢ SINH SẢN

**BS Nguyễn Khánh Linh**  
IVFAS

## Giới thiệu

Song thai đồng hợp tử là trường hợp song thai hình thành từ sự phân chia của một hợp tử.

Tỉ lệ song thai chung trong dân số thay đổi tùy theo sắc tộc. Nhìn chung, tỉ lệ song thai đồng hợp tử trên toàn thế giới khoảng 4 trên 1000 trẻ sinh sống (0,4%) [2,7].

Trong hơn 3 thập kỷ vừa qua, tỉ lệ đa thai đã gia tăng đáng kể do sự xuất hiện và phát triển không ngừng của các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Không những đa thai dị hợp tử tăng cao do hậu quả của kích thích buồng trứng và chuyển nhiều phôi vào buồng tử cung, mà đa thai đồng hợp tử cũng gia tăng so với tỉ lệ chung trong dân số, ngay cả ở những trung tâm thụ tinh trong ống nghiệm nơi đã thực hiện được việc cấy phôi đến ngày 5 giai đoạn blastocyst và chuyển 1 phôi có chọn lọc. Do những trường hợp đa thai đồng hợp tử đa phần là song thai, nên trong giới hạn của bài này, chỉ xin đề cập đến vấn đề song thai đồng hợp tử.

## Song thai đồng hợp tử trong thụ thai tự nhiên và hỗ trợ sinh sản

Theo nghiên cứu meta-analysis trên 27 nghiên cứu của S. Vitthala et al (2008) [7], tỉ lệ song thai đồng hợp tử sau khi thực hiện các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản tăng lên đến 0,9%, gấp 2,25 lần so với thụ thai tự nhiên. Bảng 1 cho thấy kết quả của một số nghiên cứu trong phân tích của S. Vitthala.

## Song thai đồng hợp tử và các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản [2,7]

Các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản được cho là có liên quan đến sự gia tăng tỉ lệ song thai đồng hợp tử bao gồm: kích thích buồng trứng, quá trình vi thao tác trên phôi (ICSI và hỗ trợ phôi thoát màng), và chuyển phôi ngày 5. Tuy nhiên, do tỉ lệ hiếm gặp của song thai đồng hợp tử, nên theo S. Vitthala, để có được kết quả có ý nghĩa thống kê, cần có một nghiên cứu được tiến hành trên một dân số lớn (khoảng 10.000 trường hợp) thì mới có thể xác định được tác động của các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản lên tần suất của song thai đồng hợp tử. Nhìn sơ bộ

Tác giả/Năm	Quốc gia	Loại nghiên cứu	Số phôi chuyển trung bình	Số thai	Song thai đồng hợp tử, n (%)
<b>Thụ thai tự nhiên</b>					
1. Derom et al. (1987)	Bỉ	PBS		100.052	449 (0,44)
2. Tandberg et al. (2007)	Na Uy	PBS		2.181.698	9529 (0,43)
<b>Hỗ trợ sinh sản — tính trên số trẻ sinh sống</b>					
1. Derom et al. (1987)	Bỉ	PBS		1624	18 (1,1)
2. Pinborg et al. (2004)	Đan Mạch	R		8523	136 (1,6)
3. Tandberg et al. (2007)	Na Uy	PBS		9954	111 (1,11)
4. Wenstrom et al. (1993)	Mỹ	R	4	218	7 (3,2)

<b>Hỗ trợ sinh sản — thai lâm sàng (chẩn đoán qua siêu âm 3 tháng đầu)</b>					
1. Alikani et al. (2003)	Anh	R	2,78	4305	81 (1,8)
2. Blickstein et al. (2003)	Israel	R	1	1395	25 (1,8)
3. Hu et al. (1996)	Mỹ	R	3,5	109	2 (1,8)
4. Jain et al. (2004)	Mỹ	R	2,5	85	6 (7,1)
5. Saito et al. (2000)	Nhật	R	1	279	9 (3,2)
6. Schieve et al. (2000)	Mỹ	PBS	3,1	11,247	22 (0,2)
7. Tarlatzis et al. (2002)	Hy Lạp	R	2,98	48	6 (12,5)
8. Wright et al. (2004)	Mỹ	PBS	2,86	39.198	226 (0,6)

*P: prospective observational study; R: retrospective analysis; SC: sequential cohort; PBS: population-based survey.*

qua các con số, chúng ta có thể thấy là tỉ lệ song thai đồng hợp tử gia tăng rất đáng kể khi áp dụng các kỹ thuật sinh sản. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu có mẫu dân số lớn, tỉ lệ này dường như lại thấp hơn rất nhiều so với các nghiên cứu có mẫu nhỏ. Chẳng hạn, theo nghiên cứu của Schieve et al (2000) trên 4.565 trẻ/ thai sinh ra từ kỹ thuật hỗ trợ phôi thoát màng, tỉ lệ song

thai đồng hợp tử lại trở về mức độ tương tự như thụ thai tự nhiên là 0,3%. Với kỹ thuật ICSI, trong nghiên cứu với mẫu dân số lớn nhất (8582 trẻ/thai) của Wright et al (2004) thì tỉ lệ song thai đồng hợp tử lại thấp nhất là 1,4% so với những nghiên cứu khác. Phân tích meta của S. Vitthala cho thấy chỉ có chuyển phôi blastocyst và kỹ thuật ICSI là có làm tăng nguy cơ song thai đồng hợp tử (lần lượt là 4,25 và 2,25 lần).



*Hỗ trợ phôi thoát màng*

Do vậy, cần có thêm nhiều nghiên cứu với mẫu số lớn hơn để có thể mang lại những kết quả có ý nghĩa thống kê trước khi đi đến kết luận về mối liên quan giữa các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản với tỉ lệ song thai đồng hợp tử.

### **Các cơ chế làm tăng tỉ lệ song thai đồng hợp tử [2,5,7]**

Nếu như đa thai nói chung được xác định rõ ràng là hậu quả của kích thích buồng trứng và chuyển nhiều hơn 1 phôi, thì các cơ chế làm tăng tỉ lệ song thai đồng hợp

Nghiên cứu		Gây phóng noãn	IVF	Chuyển phôi trữ	ICSI	Chuyển phôi blastocyst	Hỗ trợ phôi thoát màng
		n/N= MZT (%)	n/N = MZ (%)	n/N = MZT (%)	n/N = MZT (%)	n/N = MZT (%)	n/N = MZT (%)
1.	Derom et al. (1987)	18/1624 (1,1)					
2.	Rijnders et al. (1998)		10/1695 (0,6)			3/111 (2,7)	
3.	Hulvert et al. (1999)		3/322 (0,9)	3/76 (3,9)	2/33 (6,1)		5/90 (5,5)
4.	Schieve et al. (2000)		9/6682 (0,1)				13/4565 (0,3)
5.	Saito et al. (2000)		3/196 (1,5)		1/61 (1,6)		5/22 (22,7)
6.	Behr et al. (2000)					10/199 (5,0)	
7.	Sills et al. (2000)		3/157 (1,9)	1/73 (1,3)	1/160 (0,6)		18/1521 (1,18)
8.	Schachter et al. (2001)	2/129 (1,6)	1/139 (0,7)				
9.	daCosta et al. (2001)				6/814 (0,7)	5/129 (3,9)	
10.	Milki et al. (2003)		3/144 (2,1)		1/58 (1,7)	11/197 (5,6)	3/155 (2,0)
11.	Jain et al. (2004)		1/47 (2,1)			5/38 (13,2)	
12.	Frankfurter et al. (2004)					4/32 (12,5)	4/79 (5,1)
13.	Wright et al. (2004)		106/30.616 (0,3)			120/8582 (1,4)	
14.	Moayeri et al. (2007)					9/385 (2,3)	

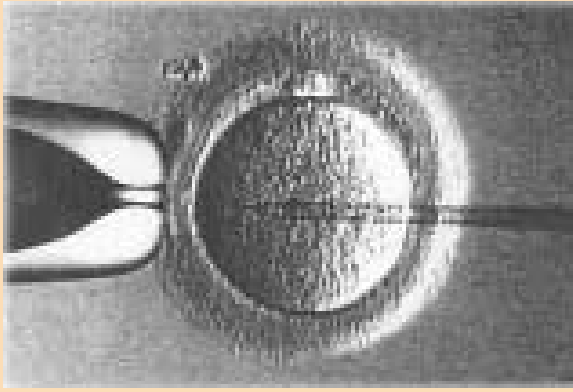
n: số song thai đồng hợp tử (MZT); N: tổng số thai hoặc trẻ sinh sống; ICSI: intracytoplasmic sperm injection; IVF: in vitro fertilization.



Phôi ngày 5 (blastocyst)

tử sau hỗ trợ sinh sản hiện nay vẫn còn chưa được xác định rõ. Một số giả thuyết được đưa ra như sau:

- Có một tỉ lệ nhỏ trứng có khuynh hướng phân chia sau khi thụ tinh để tạo nên các trường hợp đa thai đồng hợp tử trong một dân số thụ thai tự nhiên nhất định. Khi kích thích buồng trứng, số trứng thu được sẽ tăng lên, như vậy số trứng có tiềm năng phân chia cũng tăng theo (Blickstein and Keith, 2007).
- Thay đổi cấu trúc màng zona. Màng zona giúp duy trì cấu trúc của phôi và tính toàn vẹn của phôi trước khi hình thành nên các mối liên kết giữa các tế bào



*Tiêm tinh trùng vào bào tương trứng (ICSI)*

phôi. Nếu màng zona bị tổn thương trước khi các mối liên kết tế bào hình thành, các phôi bào của phôi giai đoạn sớm đang phân chia sẽ có thể tách ra để hình thành nên 2 hoặc nhiều thai. Phôi người khi thụ tinh trong ống nghiệm có thể tăng khả năng phân chia hợp tử do tính toàn vẹn của phôi bị giảm, hoặc do các liên kết chặt giữa các tế bào biểu hiện trễ hoặc biểu hiện ít hơn mức cần thiết (Alikani et al., 1994).

- Màng zona trở nên cứng hơn khi tiếp xúc với môi trường cấy trước khi chuyển phôi giai đoạn phôi nang (blastocyst), làm ép chặt và tách khối tế bào trong phôi nang (inner cell mass) ra làm hai hay nhiều phần, dẫn đến sự phát triển tách biệt của 2 hoặc nhiều đĩa phôi (Behr et al, 2000).
- Sự thay đổi của môi trường cấy như thiếu các yếu tố tăng trưởng, cytokines và sự hiện diện của các gốc tự do ở nồng độ cao có thể kích hoạt sự chết tế bào chương trình, làm phá vỡ cấu trúc của khối tế bào trong phôi nang vào thời điểm thoát màng, từ đó dẫn đến sự phân chia của hợp tử (Ménézo and Sakkas, 2002; Milki et al, 2003).
- Trong trường hợp làm tổ kép, thai kỳ có khuynh hướng tiếp tục tiến triển nhiều hơn, do các phôi được chọn lựa từ một đoàn hệ phôi tốt hơn (Tummers et al, 2003). Do đó, khi có 2 phôi chất lượng tốt được chuyển, khả năng làm tổ nhiều hơn, khả năng sảy thai thấp hơn, do đó đa thai cao hơn (Lambers et al, 2007). Đa thai cao hơn cũng làm gia tăng sự xuất hiện ngẫu nhiên của song thai đồng hợp tử khi nhiều phôi cùng làm tổ (Lambers et al, 2008).

Hỗ trợ phôi thoát màng: việc hỗ trợ phôi thoát màng có thể khiến cho phôi thoát ra ở 2 vị trí khác nhau, một vị trí đã được lập trình sẵn và một vị trí do động tác làm mỏng hoặc thủng màng zona tạo ra (Cohen and Feldberg, 1991). Ngoài ra, hỗ trợ phôi thoát màng còn làm tăng tỉ lệ song thai đồng hợp tử do lỗ trên màng zona được tạo ra có kích thước quá nhỏ, khiến cho phôi không thoát ra trọn vẹn một lần được, dẫn đến hiện tượng phân chia phôi (Alikani et al, 1994).

## **CÁC BIẾN CHỨNG CỦA SONG THAI ĐỒNG HỢP TỬ [1,3,4]**

Số biến chứng của song thai đồng hợp tử nhiều hơn so với song thai dị hợp tử, do song thai đồng hợp tử còn có thể xảy ra các trường hợp cùng túi ối và bánh nhau. Nếu nhu dị tật cho thai trong song thai dị hợp tử tương đương với trường hợp đơn thai, thì trong song thai đồng hợp tử, nguy cơ một trong hai thai hoặc cả hai thai bị dị tật cao hơn từ 2 đến 3 lần (Källén, 1986), tỉ lệ tử vong thai cũng cao hơn (Rydström, 1994), do đó khả năng chấm dứt thai kỳ cũng nhiều hơn.

Biến chứng của song thai đồng hợp tử phụ thuộc vào dạng song thai.



*Phôi thoát màng bình thường*

## Song thai hai nhau hai ối

Song thai hai nhau hai ối xảy ra khoảng 30% các song thai đồng hợp tử, khi sự phân chia phôi xảy ra sớm trong vòng 3 ngày đầu sau thụ tinh. Biến chứng của trường hợp này cũng tương tự như các biến chứng trong trường hợp song thai dị hợp tử.

- Biến chứng cho mẹ: nghén nặng, sẩy thai, xuất huyết trong thai kỳ, tiền sản giật, sản giật, đa ối, ối vỡ non/sớm, đờ tử cung, băng huyết sau sinh, nguy cơ sinh mổ cao,...
- Biến chứng cho con: thai chậm tăng trưởng trong tử cung, sinh non, tử vong chu sinh, tăng tần suất bệnh sơ sinh, chậm phát triển tâm thần vận động,...

## Song thai một bánh nhau

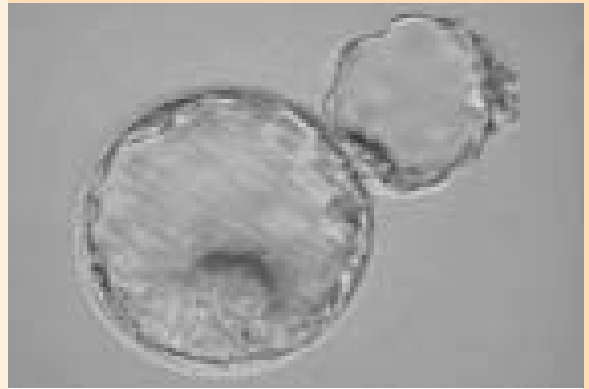
Song thai một bánh nhau có thể khác ối (phân chia từ ngày 5 đến ngày 8, chiếm 60-70% trường hợp song thai đồng hợp tử) hoặc cùng ối (phân chia từ ngày 9 đến ngày 12, chiếm 1-2%).

Các biến chứng của song thai một bánh nhau gồm: bất xứng cân nặng, hội chứng truyền máu thai nhi, sẩy thai, sinh non, khiếm khuyết thần kinh và tử vong chu sinh. Trong trường hợp song thai một nhau một ối, nguy cơ sản khoa sẽ cao hơn. Do chỗ ở chung chật hẹp, dây rốn có thể bị gập góc, dẫn đến hiện tượng giảm cung cấp oxy, bào thai có thể bị sẩy hoặc sinh sống nhưng bị ảnh hưởng tâm thần vì thiếu máu đến não.

## Song thai dính

Song thai dính xảy ra trong trường hợp phôi thai phân chia trễ, sau khi thụ tinh hơn 12 ngày. Khi đó, sự phân chia phôi xảy ra không hoàn toàn, dẫn đến hiện tượng một số cơ quan của hai thai nhi bị dính liền.

Tỉ lệ tử vong trong song thai dính là cao nhất do các biến chứng từ việc sở hữu chung các cơ quan bộ phận



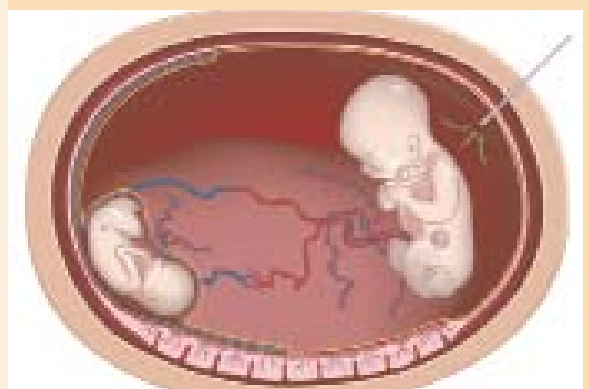
*Phôi thoát màng bất thường*

trong cơ thể. Nếu phần thai bị dính tiên lượng có thể phẫu thuật tách rời và chỉnh sửa được để cứu sống ít nhất 1 trong 2 bé (như dính ở bụng, chi), có thể tiếp tục theo dõi thai kỳ. Nếu dính ở đầu hoặc ngực (liên quan các tạng lớn như não, tim), nên chấm dứt thai kỳ.

Nói chung, song thai đồng hợp tử có tỉ lệ dị tật và tử vong chu sinh cao hơn so với song thai dị hợp tử. Vì vậy, biến chứng này cần được các nhà điều trị quan tâm đặc biệt hơn và tư vấn đầy đủ cho các cặp vợ chồng trước khi áp dụng các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản.

## Kết luận

Mặc dù chưa có nghiên cứu trên mẫu số lớn nào được thực hiện để có kết luận chính xác về mối liên quan giữa các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản và tỉ lệ song thai đồng hợp tử cũng như các cơ chế gây ra sự gia tăng tỉ lệ này, một số nghiên cứu cho thấy tỉ lệ này đã gia tăng gấp 2 lần từ



*Hội chứng truyền máu thai nhi*

khi hỗ trợ sinh sản ra đời đến nay. Việc áp dụng các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản trong điều trị vô sinh cho các cặp vợ chồng hầu như là bắt buộc, và đến thời điểm hiện tại, biến chứng đa thai là không thể tránh khỏi. Thêm vào đó, các biến chứng của đa thai đồng hợp tử xảy ra nhiều hơn so với đa thai dị hợp tử. Do đó, việc tư vấn cho một cặp vợ chồng trước khi chấp nhận áp dụng một kỹ thuật nào đó trong quá trình điều trị cần phải đầy đủ hơn nữa, đồng thời quá trình theo dõi, khám tiền sản cũng phải được tư vấn và thực hiện một cách kỹ lưỡng khi xảy ra trường hợp song thai đồng hợp tử.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anja Pinborg, IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention, Human Reproduction Update 2005 11(6):575-593; doi:10.1093/humupd/dmi027
2. Basil CTarlatzis, M.D, Ph.D, Hussein SQublan, M.D, ThomalSanopoulou,

- M.S, LeonidesZepiridis, M.D, GregorisGrimbizis, M.D, JohnBontis, M.D, Ph.D, Increase in the monozygotic twinning rate after intracytoplasmic sperm injection and blastocyst stage embryo transfer, Fertility and Sterility, Volume 77, Issue 1, Pages 196-198, 2002
3. Christine C. Skiadas, Stacey A. Missmer, Carol B. Benson, Rebekah E. Gee and Catherine Racowsky, Risk factors associated with pregnancies containing a monochorionic pair following assisted reproductive technologies, Human Reproduction 2008 23(6):1366-1371; doi:10.1093/humrep/den045
4. Garth E Fletcher, MD, Multiple Births, Medscape
5. K I Aston, C M Peterson and D T Carrell, Monozygotic twinning associated with assisted reproductive technologies: a review, The Journal of the Society for Reproduction and Fertility, 2008, 136 377-386
6. Morey Schachter, Arie Razieli, Shevach Friedler, Devorah Strassburger, Orna Bern and Raphael Ron-El, Monozygotic twinning after assisted reproductive techniques: a phenomenon independent of micromanipulation, Human Reproduction, Vol. 16, No. 6, 1264-1269, June 2001
7. S. Vitthala, T.A. Gelbaya1, D.R. Brison, C.T. Fitzgerald and L.G. Nardo, The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis, Human Reproduction Update 2009 15(1):45-55; doi:10.1093/humupd/dmn045

