

MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA CÁC CHIẾN LƯỢC CHUYỂN PHÔI VỚI NGUY CƠ TIỀN SẢN GIẬT Ở THAI KỲ THỤ TINH TRONG ỨNG NGHIỆM

ThS. Trần Hà Lan Thanh

IVFMD PN, Bệnh viện Mỹ Đức Phú Nhuận

GIỚI THIỆU

Trong một chu kỳ điều trị thụ tinh trong ống nghiệm, chuyển phôi vào tử cung mẹ là bước cuối cùng và đóng vai trò quan trọng quyết định thành công của một chu kỳ. Các chiến lược chuyển phôi khác nhau như chuyển phôi tươi hay phôi trữ, chuyển đơn phôi hay nhiều hơn 1 phôi, chuyển phôi giai đoạn phân chia hay phôi nang.

Bên cạnh việc cải thiện hiệu quả thành công là có trẻ sinh sống khỏe mạnh cho cặp vợ chồng hiếm muộn, thì cần đảm bảo an toàn cho cả mẹ và trẻ trong suốt quá trình mang thai. Do đó, các kết cục sản khoa và chu sinh trong điều trị thụ tinh trong ống nghiệm đã được quan tâm nghiên cứu nhiều, trong số đó có biến chứng tiền sản giật trong thai kỳ.

Tiền sản giật được Hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ định nghĩa là chứng tăng huyết áp của người mẹ với tổn thương đa cơ quan sau tuổi thai 20 tuần. (ACOG, 2012). Tỷ lệ tiền sản giật ngày càng gia tăng trên toàn thế giới, chiếm 2 – 8% tổng số thai phụ, với các biến chứng vô cùng nguy hiểm bao gồm protein niệu, giảm tiểu cầu, các biến chứng thị giác, suy thận, suy giảm chức năng gan, phù phổi, thậm chí gây tử vong cho cả mẹ và thai nhi. Việc thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm được báo cáo là làm tăng nguy cơ tiền sản giật lên 16% so với thụ thai tự nhiên (Opdahl và cs, 2015; Sites và cs, 2020). Theo một tổng quan hệ thống và phân tích gộp từ 72 nghiên cứu đoàn hệ (n=164.870 bệnh nhân), những phụ nữ thực hiện điều trị thụ tinh trong ống nghiệm có nguy cơ tiền sản giật khoảng 10,8% (KTC 95%, 9,10

– 12,5) bằng mô hình tác động ngẫu nhiên. Tuy nhiên, có sự không đồng nhất đáng kể giữa các nghiên cứu ($I^2 = 99,5\%$) (Omani-Samani và cs, 2020). Các yếu tố nguy cơ khác của tiền sản giật bao gồm lớn tuổi, chưa sinh sản, chủng tộc, dân tộc da đen không phải gốc Tây Ban Nha, béo phì, đa thai, trẻ sơ sinh nam, tiền sản giật ở thai kỳ trước, tăng huyết áp mạn tính, đái tháo đường, xin noãn và trữ lạnh phôi (Sites và cs, 2020; Kenigsberg và Bentov 2021; Wei và cs, 2019). Bài viết này nhằm tổng hợp các y học chứng cứ về mối tương quan giữa các chiến lược chuyển phôi với nguy cơ mắc tiền sản giật ở các thai kỳ thụ tinh trong ống nghiệm.

MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA CHUYỂN PHÔI TRỮ LẠNH VỚI NGUY CƠ MẮC TIỀN SẢN GIẬT Ở CÁC THAI KỲ THỤ TINH TRONG ỨNG NGHIỆM

Đến nay, đã có nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng (Randomized controlled trial – RCT) và các phân tích gộp những RCT này nhằm so sánh hiệu quả lâm sàng, kết cục sản khoa chu sinh của chuyển phôi trữ với chuyển phôi tươi. Theo nghiên cứu RCT năm 2018 tiến hành so sánh các biến chứng sản khoa sau khi chuyển phôi trữ với chuyển phôi tươi ở nhóm phụ nữ bị hội chứng đa nang buồng trứng. Kết quả cho thấy, không có khác biệt về tỷ lệ mắc tiền sản giật ở thai kỳ sinh đơn sau khi chuyển phôi trữ so với phôi tươi (2% so với 1,4%, RR = 1,41; KTC 95%, 0,34 – 5,84, p = 0,73); trong khi ở thai kỳ sinh đôi sau khi chuyển

phôi trữ sẽ có nguy cơ tiền sản giật cao hơn so với phôi tươi (12% so với 2,8%, RR = 4,31; KTC 95%, 1,27 – 14,58, p = 0,009). Do đó, chuyển phôi trữ làm tăng nguy cơ tiền sản giật trong thai kỳ sinh đôi ở phụ nữ bị hội chứng đa nang buồng trứng (Zhang và cs, 2018). Wei và cộng sự (2019), thực hiện RCT so sánh các kết cục thai kỳ, sản khoa và chu sinh giữa chuyển đơn phôi nang trữ với chuyển đơn phôi nang tươi. Kết quả cho thấy, chuyển đơn phôi nang trữ lạnh có liên quan đến tăng nguy cơ tiền sản giật (3,1% so với 1,0%, OR = 3,13; KTC 95%, 1,06 – 9,30; P = 0,029), và thai lớn hơn so với tuổi thai (large for gestational age – LGA, OR = 1,60; KTC 95%, 1,13 – 2,26; P = 0,0067) (Wei và cs, 2019). Tiền sản giật ở các thai kỳ sinh đủ tháng có mối liên quan đến cân nặng của trẻ lúc mới sinh. So với trẻ sơ sinh có cân nặng phù hợp với tuổi thai, thì nguy cơ tiền sản giật gấp 4 lần nếu trẻ sinh nhẹ cân (RR = 4,5; KTC 95%, 4,3 – 4,7) và gấp đôi nếu trẻ sơ sinh nặng cân (RR = 2,6; KTC 95%, 2,2 – 2,9) (Vatten và Skjaerven, 2004). Do đó, nguy cơ tiền sản giật cao hơn ở cả thai kỳ có LGA và thai nhỏ hơn tuổi thai (small for gestational age – SGA) (Vatten và Skjaerven, 2004; Opdahl và cs, 2015).

Theo tổng quan hệ thống và phân tích gộp năm 2019 từ 3 RCT (n = 4.447 bệnh nhân), cho thấy chuyển phôi trữ chất lượng tốt làm tăng nguy cơ tiền sản giật (RR = 1,79; KTC 95%, 1,03 – 3,09; I² = 13%; p = 0,04) so với chuyển phôi tươi (với chất lượng chứng cứ ở mức trung bình) (Roque và cs, 2019). Theo phân tích gộp năm 2020 từ 16 nghiên cứu (trong đó có 2 RCT), cho thấy ở thai kỳ chuyển phôi nang tươi thì tăng huyết áp do thai kỳ và tiền sản giật thấp hơn thai kỳ chuyển phôi nang trữ (RR = 0,74; KTC 95%, 0,63 – 0,87; P = 0,0002; I² = 57%) (Yang và cs, 2020). Theo một nghiên cứu đoàn hệ và phân tích gộp mới nhất (2021), so sánh nguy cơ tiền sản giật ở các thai kỳ sinh đơn giữa thai kỳ thụ tinh trong ống nghiệm chuyển phôi trữ với chuyển phôi tươi và so với thai kỳ tự nhiên. Kết quả phân tích gộp 5 nghiên cứu cho

thấy nguy cơ tiền sản giật ở các thai kỳ thụ tinh trong ống nghiệm (chuyển phôi trữ và phôi tươi) cao hơn đáng kể so với thai kỳ tự nhiên (RR = 1,429; KTC 95%, 1,308 – 1,560). Khi phân tích 13 nghiên cứu thì thấy nguy cơ tiền sản giật ở chuyển phôi trữ cao hơn chuyển phôi tươi (RR = 1,287; KTC 95%, 1,175 – 1,409), mặc dù các nghiên cứu cho kết quả trái chiều nhau. Ở các thai kỳ sinh đơn, nguy cơ tiền sản giật ở chu kỳ chuyển phôi trữ hoàng thể không hoạt động cao hơn đáng kể so với chuyển phôi trữ hoàng thể có hoạt động (RR = 1,972; KTC 95%, 1,593 – 2,441, từ 3 nghiên cứu). Qua đó, thấy được nếu chuẩn bị nội mạc chuyển phôi trữ bằng phác đồ tự nhiên phóng noãn sẽ có liên quan đến giảm nguy cơ tiền sản giật trong chuyển phôi trữ (Kenigsberg và Bentov, 2021).

Với những dữ liệu chứng cứ hiện nay thì chuyển phôi trữ sẽ tăng nguy cơ tiền sản giật. Nguy cơ tăng huyết áp và tiền sản giật ở các thai kỳ thụ tinh trong ống nghiệm có thể do vắng mặt hoàng thể. Hầu hết phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung trong chuyển phôi trữ là phác đồ nhân tạo bổ sung progesterone và estradiol, nên sẽ bị thiếu hụt một số chất tiết ra bởi hoàng thể dẫn đến tăng nguy cơ tiền sản giật so với chu kỳ chuyển phôi tươi (Wei và cs, 2019). Vì hoàng thể không chỉ tiết progesterone và estradiol mà còn tiết các chất vận mạch như hormone relaxin, các yếu tố tăng trưởng nội mạch (Vascular endothelial growth factor – VEGF). Relaxin có nhiều tác động bao gồm kích hoạt con đường nitric oxide và quá trình thư giãn các tế bào cơ trơn với sự giãn nở của các động mạch thẳng sức cản của vòng tuần hoàn hệ thống. Do đó, các thai kỳ sau chuyển phôi trữ mà có hoàng thể hoạt động sẽ hạn chế nguy cơ tiền sản giật (Kenigsberg và Bentov 2021; Wei và cs, 2019).

MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA SỐ PHÔI CHUYỂN VỚI NGUY CƠ MẮC TIỀN SẢN GIẬT Ở CÁC THAI KỲ TTTON

Đa thai là biến chứng thường gặp trong thụ tinh trong ống nghiệm, chiếm khoảng 31 – 41%,

cao hơn rất nhiều so với tỷ lệ đa thai trong thai tự nhiên là 3,4% (theo số liệu của Trung tâm Dự phòng và Kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ từ năm 2013 – 2016). Nguyên nhân đa thai chủ yếu là do chuyển nhiều hơn một phôi. Những năm gần đây, chuyển đơn phôi chọn lọc (elective single embryo transfer – eSET) đã được xem xét áp dụng trên nhóm bệnh nhân phù hợp ở nhiều nước nhằm giảm tỷ lệ đa thai và dần trở thành xu hướng thay cho chuyển hai phôi.

Đa thai có thể tăng nguy cơ bất lợi về sức khỏe đối với cả người mẹ và trẻ sau sinh hơn so với thai kỳ sinh đơn sau khi chuyển đơn phôi (Eapen và cs, 2020; Sites và cs, 2020). Năm 2020, Sites và cộng sự thực hiện nghiên cứu hồi cứu so sánh nguy cơ tiền sản giật ở các thai kỳ sinh đơn ($n = 12.810$ bệnh nhân) và song sinh ($n=8.378$ bệnh nhân) ở cả chu kỳ noãn tự thân so với xin noãn và chuyển phôi trữ so với chuyển phôi tươi. Kết quả cho thấy khi xét tất cả các ca sinh đơn, chuyển nhiều phôi làm tăng nguy cơ tiền sản giật ($aRR = 1,10$; KTC 95%, $1,01 - 1,19$), và rủi ro tương đối là lớn nhất đối với các chu kỳ chuyển phôi tươi noãn tự thân ($aRR = 1,14$; KTC 95%, $1,03 - 1,26$). Xét tất cả các thai kỳ sinh đôi, chuyển nhiều hơn 2 phôi làm tăng nguy cơ tiền sản giật với aRR là $1,09$ (KTC 95%, $1,001 - 1,19$). Như vậy, việc chuyển nhiều hơn 1 phôi ở thai kỳ sinh đơn và chuyển hơn 2 phôi ở thai kỳ sinh đôi sẽ làm tăng nguy cơ tiền sản giật (Sites và cs, 2020).

Theo một phân tích gộp lớn (năm 2020) từ 60 nghiên cứu trên các châu của thế giới, cho thấy người mẹ mang đa thai tăng nguy cơ xảy ra các biến cố bất lợi hơn so với người mẹ mang thai sinh đơn như nhập viện trong giai đoạn mang thai ($OR = 2,6$; KTC 95%, $1,9 - 3,5$), tiền sản giật ($OR=1,9$; KTC 95%, $1,4 - 2,6$), tăng huyết áp do thai kỳ ($OR = 2,0$; KTC 95%, $1,9 - 2,3$), đái tháo đường thai kỳ ($OR = 1,2$; KTC 95%, $1,1 - 1,3$), nhau bong non ($OR = 1,3$; KTC 95%, $1,2 - 1,5$), sinh mổ ($OR=3,7$; KTC 95%, $3,3 - 4,1$), băng huyết sau sinh ($OR = 2,2$; KTC 95%, $1,2 - 4,1$), sinh non ($OR = 6,3$; KTC 95%, $3,6 - 11,0$). Đồng thời, trẻ sinh

song sinh tăng đáng kể các nguy cơ về nhẹ cân, cần chăm sóc tích cực sơ sinh, tử vong chu sinh, dị tật bẩm sinh so với trẻ sinh đơn (Eapen và cs, 2020). Từ đó, đa thai có thể làm tăng chi phí sản khoa và nuôi dưỡng trẻ sơ sinh, tạo nên gánh nặng kinh tế cho gia đình và xã hội. Do đó, nên chuyển đơn phôi để hạn chế đa thai và tiền sản giật ở thai kỳ thụ tinh trong ống nghiệm.

MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA TUỔI PHÔI CHUYỂN VỚI NGUY CƠ MẮC TIỀN SẢN GIẬT Ở CÁC THAI KỲ THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

Phôi có thể được chuyển ở 2 giai đoạn khác nhau như chuyển phôi giai đoạn phân chia (phôi ngày 2 hoặc ngày 3) hay phôi nang (phôi ngày 5 hoặc ngày 6). Mỗi chiến lược chuyển tuổi phôi nào cũng có ưu nhược điểm riêng. Xu hướng chuyển phôi nang ở ngày 5 đang được các trung tâm thụ tinh trong ống nghiệm trên thế giới đẩy mạnh dựa trên một số ưu điểm như tối ưu hóa sự đồng bộ giữa nội mạc tử cung và tuổi phôi; biểu hiện gen ở phôi nang được hoàn thiện hơn cho phép phôi tự sàng lọc và có tiềm năng làm tổ cao, giảm tỷ lệ phôi lệch bội hơn phôi giai đoạn phân chia; dữ liệu điều trị cho thấy chuyển phôi ngày 5 cho kết quả tốt hơn so với sử dụng phôi ngày 3 ở một số nhóm bệnh nhân. Tuy vậy, nuôi cấy phôi dài ngày sẽ làm tăng nguy cơ không có phôi chuyển cho bệnh nhân, tăng áp lực công việc cho chuyên viên phôi. Đã có nhiều nghiên cứu và các phân tích cộng gộp nhằm so sánh hiệu quả lâm sàng, kết cục sản khoa chu sinh của giữa chuyển phôi giai đoạn phân chia so với chuyển phôi nang. Tuy nhiên, các dữ liệu về nguy cơ tiền sản giật hay tăng huyết áp do thai kỳ giữa 2 nhóm chuyển phôi này vẫn hạn chế.

Năm 2013, Maheshwari và cộng sự đã thực hiện một tổng quan hệ thống và phân tích gộp nhằm so sánh các kết cục sản khoa và chu sinh giữa chuyển phôi giai đoạn phân chia với phôi nang ở các thai kỳ sinh đơn. Kết quả phân tích gộp từ 2 nghiên cứu ($n = 2.742$ thai kỳ chuyển phôi nang so với 10.401 thai kỳ chuyển phôi phân chia) thấy được không có khác biệt về nguy cơ

mắc tiền sản giật giữa 2 nhóm tuổi phôi ($RR = 1,04$; KTC 95%, $0,83 - 1,30$); với sự không đồng nhất giữa các nghiên cứu ở mức chấp nhận được ($I^2 = 64\%$) (Maheshwari và cs, 2013).

Tương tự, như nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp (năm 2016), kết quả khi phân tích gộp 6 nghiên cứu cũng không có sự khác biệt nguy cơ tiền sản giật hay tăng huyết áp do thai kỳ giữa 2 nhóm tuổi phôi ($RR = 0,96$; KTC 95%, $0,81 - 1,14$; $I^2 = 58\%$), tỷ lệ mắc tiền sản giật hay tăng huyết áp do thai kỳ chung cả 2 nhóm tuổi phôi là 3,2% (2.630/83.299). Ngoài ra, chuyển phôi nang làm tăng đáng kể nguy cơ LGA so với chuyển phôi phân chia ($RR = 1,13$; KTC 95%, $1,05 - 1,22$; $I^2 = 28\%$, 5 nghiên cứu). Tuy nhiên, cả hai đều có chất lượng chứng cứ đều đánh giá là rất thấp (Martins và cs, 2016). Hơn nữa, nguy cơ tiền sản giật cũng cao hơn đáng kể ở thai kỳ có LGA khi so với thai kỳ phát triển phù hợp với tuổi thai (Opdahl và cs, 2015).

Tuy nhiên, chuyển phôi nang cũng làm tăng nguy cơ sinh non, sinh đôi cùng hợp tử (monozygotic twins – MZT), LGA, mất cân bằng giới tính trẻ (tỷ lệ bé trai sơ sinh cao hơn bé gái) cao hơn đáng kể khi so với chuyển phôi phân chia (Martins và cs, 2016; Busnelli và cs, 2019). Sinh đôi cùng hợp tử có nhiều nguy cơ ảnh hưởng đến sức khỏe cả mẹ và trẻ hơn sinh đôi khác hợp tử và sinh đơn. Busnelli và cộng sự (năm 2019), sau khi phân tích gộp từ 23 nghiên cứu đã cho thấy chuyển phôi nang có liên quan đến gia tăng đáng kể nguy cơ MZT so với chuyển phôi phân chia ($OR = 2,06$; KTC 95%, $1,74 - 2,68$; $p < 0,0001$; $I^2 = 78\%$) (Busnelli và cs, 2019). Mặc dù, chuyển một phôi như chuyển phôi nang có nguy cơ MZT cao hơn đáng kể so với chuyển một phôi phân chia. Như đã đề cập ở phần trên, thì đa thai hay sinh đôi cùng hợp tử có thể làm tăng nguy cơ tiền sản giật cũng như các biến chứng sản khoa chu sinh bất lợi cho sức khỏe cả mẹ và trẻ.

Tóm lại, với dữ liệu từ các phân tích gộp chưa thấy có sự khác biệt về nguy cơ tiền sản giật giữa chuyển phôi nang so với chuyển phôi giai đoạn phân chia. Tuy nhiên, MZT và LGA

đều được chứng tỏ có liên quan đến gia tăng nguy cơ tiền sản giật, mà chuyển phôi nang thì thai kỳ lại làm tăng nguy cơ MZT và LGA hơn so với chuyển phôi phân chia. Do đó, cần thêm các nghiên cứu về nguy cơ tiền sản giật hay tăng huyết áp do thai kỳ giữa chuyển phôi nang so với chuyển phôi giai đoạn phân chia.

KẾT LUẬN

Dựa vào các dữ liệu hiện nay, chuyển phôi trữ sẽ làm tăng nguy cơ tiền sản giật hơn chuyển phôi tươi; nhưng chuẩn bị nội mạc bằng phác đồ tự nhiên phóng noãn sẽ có liên quan đến giảm nguy cơ tiền sản giật trong chuyển phôi trữ. Ngoài ra, đa thai tăng nguy cơ tiền sản giật, do đó có thể thấy chuyển nhiều hơn một phôi sẽ làm tăng nguy cơ tiền sản giật hơn so với chuyển đơn phôi. Vì thế, khuyến nghị chuyển đơn phôi để hạn chế đa thai và tiền sản giật. Ngoài ra, không có sự khác biệt về nguy cơ tiền sản giật khi chuyển phôi nang so với chuyển phôi giai đoạn phân chia. Tuy nhiên, vẫn cần thêm các nghiên cứu để tăng độ mạnh chứng cứ nhằm khẳng định những mối tương quan của các chiến lược chuyển phôi khác nhau đối với nguy cơ tiền sản giật hay tăng huyết áp do thai kỳ thụ tinh trong ống nghiệm. Từ đó, cung cấp chứng cứ y học để bác sĩ và bệnh nhân quyết định lựa chọn chiến lược chuyển phôi phù hợp an toàn mà vẫn đảm bảo hiệu quả thành công khi điều trị thụ tinh trong ống nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Eapen et al., "Current evidence supporting a goal of singletons: a review of maternal and perinatal outcomes associated with twin versus singleton pregnancies after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection," *Fertil. Steril.*, 2020, 114(4): 690-714.
2. Kenigsberg and Y. Bentov, "Does contemporary ART lead to pre-eclampsia? A cohort study and meta-analysis," *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2021, 38(3): 651-659.
3. Maheshwari et al., "Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of blastocyst-stage versus cleavage-stage embryos generated through in vitro fertilization treatment: A systematic review and meta-analysis," *Fertil. Steril.*, 2013, 100 (6):1615-1621e10.
4. Martins et al., "Obstetrical and perinatal outcomes following blastocyst transfer compared to cleavage transfer: A systematic review and meta-analysis," *Hum. Reprod.*, 2016, 31(11): 2561-2569.
5. Omani-Samani et al., "Risk of preeclampsia following assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of 72 cohort studies," *J. Matern. Neonatal Med.*, 2020, 33(16): 2826-2840.
6. Opdahl et al., "Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: A cohort study from the CoNARTa group," *Hum. Reprod.*, 2015, 30(7):1724-1731.
7. CK Sites et al., "Number of embryos transferred and diagnosis of preeclampsia," *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2020, 18(1): 1-7.
8. Wei et al., "Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial," *Lancet*, 2019, 393(10178):1310-1318.
9. Yang et al., "Which is better for mothers and babies: Fresh or frozen-thawed blastocyst transfer?," *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1): 559.
10. Zhang et al., "Obstetric complications after frozen versus fresh embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome: results from a randomized trial," *Fertil. Steril.*, 2018, 109(2): 324-329.