

THẤT BẠI LÀM TỔ NHIỀU LẦN

ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh

Phòng khám Phương Nghi

GIỚI THIỆU

Thất bại làm tổ nhiều lần là một trong những bệnh cảnh khó xử trí của các chuyên viên hỗ trợ sinh sản. Mặc dù hỗ trợ sinh sản đã có nhiều tiến bộ trong thời gian gần đây, với nhiều kỹ thuật mới như chẩn đoán di truyền tiền làm tổ, theo dõi hình ảnh phôi liên tục time-lapse, giúp tăng tỷ lệ thai và tỷ lệ sinh sống, vẫn còn nhiều trường hợp chuyển phôi nhiều lần thất bại gây căng thẳng áp lực cho bệnh nhân lẫn đội ngũ điều trị.

Làm tổ là một quá trình phôi vùi vào nội mạc tử cung và phát triển thành thai. Trong thực hành lâm sàng, làm tổ được xem là thành công khi thấy được hình ảnh túi thai (trong hoặc ngoài tử cung) trên siêu âm. Như vậy, thất bại làm tổ nghĩa là phôi không đạt đến được giai đoạn hình thành túi thai trên siêu âm.

Điều này có thể xảy ra vào giai đoạn rất sớm, từ giai đoạn di chuyển của phôi và bám dính vào nội mạc tử cung, và hậu quả là không có thai. Hoặc sự thất bại làm tổ này có thể xảy ra muộn hơn, sau khi phôi đã xâm nhập vào lớp biểu mô bề mặt của nội mạc tử cung và đã có thể phát hiện được beta hCG trong nước tiểu hoặc máu, nhưng tiến trình làm tổ tiếp theo bị gián đoạn (thai sinh hóa). Như vậy, thất bại làm tổ bao gồm cả hai trường hợp là thử beta hCG âm tính, hoặc beta hCG dương tính nhưng không có hình ảnh túi thai trên siêu âm (thai sinh hóa). Thai sinh hóa cũng có định nghĩa khác nhau giữa các tác giả. Ngưỡng beta hCG để chẩn đoán có thai có thể >5 mIU/ml hoặc >25 mIU/ml. Một số tác giả lại yêu cầu phải có 2 lần xét nghiệm beta hCG và lần 2 tăng hơn so với lần đầu thì mới chẩn đoán thai sinh hóa.

Cần phân biệt giữa thụ tinh trong ống nghiệm thất bại với thất bại làm tổ nhiều lần. Thụ tinh trong ống nghiệm thất bại có thể do nhiều nguyên nhân như huỷ chu kỳ kích thích buồng trứng, đáp ứng kém với kích thích buồng trứng, không phôi do thất bại thụ tinh hoàn toàn, thất bại làm tổ hoặc sảy thai lâm sàng. Thất bại làm tổ chỉ là một nguyên nhân của thụ tinh trong ống nghiệm thất bại.

Định nghĩa của thất bại làm tổ nhiều lần có nguồn gốc từ thực hành lâm sàng, do đó định nghĩa này bị thay đổi qua nhiều thời kỳ. Các tiêu chuẩn chẩn đoán vì vậy cũng thay đổi: từ số lượng phôi chuyển cộng dồn, chất lượng phôi, đến số lượng chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm, tuổi mẹ và các yếu tố khác (như giai đoạn của phôi là giai đoạn phân chia hay phôi nang). Hầu hết các tác giả chú trọng đến 2 tiêu chuẩn chính là số chu kỳ chuyển phôi và số phôi chất lượng tốt được chuyển. Số chu kỳ chuyển phôi đa phần được chọn là 3 chu kỳ^[1-3]. Về số phôi chuyển chất lượng tốt, một số tác giả đề nghị đến mức 10 phôi chuyển^[1] hoặc 12 phôi chuyển chất lượng tốt^[4]. Ở thái cực hoàn toàn trái ngược, một số tác giả chỉ đặt tiêu chí có 1 đến 2 phôi chất lượng tốt được chuyển trong 3 chu kỳ. Sự khác biệt lớn về số phôi chuyển giữa các tác giả có thể do sự khác nhau về giai đoạn phát triển của phôi được chuyển ở mỗi trung tâm. Tuy nhiên, đa phần các tác giả không đưa giai đoạn phát triển của phôi và các yếu tố khác vào định nghĩa, trong khi đó Rinehart^[5] phân biệt rõ tiêu chí số phôi chất lượng tốt tùy theo giai đoạn phát triển của phôi (8 phôi nếu là phôi giai đoạn phân chia 8 tế bào và 5 phôi nếu bệnh

nhân được chuyển phôi nang).

Định nghĩa thất bại làm tổ nhiều lần được sử dụng khá phổ biến hiện nay là của nhóm Coughlan và cộng sự^[2], trong đó tác giả chú trọng đến yếu tố tuổi tác của bệnh nhân: “Không có thai lâm sàng sau khi đã chuyển ít nhất 4 phôi chất lượng tốt trong ít nhất 3 chu kỳ chuyển phôi tươi hoặc trữ ở một phụ nữ dưới 40 tuổi.”

TẦN SUẤT

Do khác nhau về định nghĩa thất bại làm tổ nhiều lần lẫn định nghĩa về thai sinh hóa, hiện có rất ít dữ liệu về tần suất chính xác của thất bại làm tổ nhiều lần sau hỗ trợ sinh sản. Trong dân số chung gồm cả thai tự nhiên lẫn thai sau hỗ trợ sinh sản, tỷ lệ thai sinh hóa chiếm khoảng 8 – 33%^[6]. Với thai tự nhiên, khoảng 30% thai kỳ bị sảy trước khi làm tổ và 10% sảy trước khi có thai lâm sàng.

CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

Một số yếu tố không phải là nguyên nhân chính gây thất bại làm tổ liên tiếp, nhưng được xem là yếu tố có khả năng làm tăng nguy cơ thất bại làm tổ. Các yếu tố này bao gồm tuổi mẹ, BMI và hút thuốc lá.

Tuổi mẹ tăng có liên quan đến tăng khả năng noãn phân chia bất thường, dẫn đến phôi lệch bội, thất bại làm tổ hoặc sảy thai sau đó, giảm tỷ lệ sinh sống và tăng nguy cơ thai bất thường bẩm sinh. Shapiro và cộng sự^[7] nhận thấy tỷ lệ làm tổ tính trên mỗi lần chuyển phôi nang thấp hơn ở những phụ nữ từ 35 tuổi trở lên ($24,5 \pm 36,8$) so với phụ nữ dưới 35 tuổi ($41,4 \pm 42,1$), tỷ lệ sảy thai sinh hóa cũng cao hơn ở nhóm phụ nữ trên 35 tuổi. Tỷ lệ sinh sống cũng cao hơn có ý nghĩa ở phụ nữ trẻ dưới 35 tuổi (50,7%) so với phụ nữ trên 35 tuổi (28,5%). Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ (CDC) cũng báo cáo tỷ lệ làm tổ ở phụ nữ <35 tuổi (lần lượt là 41,3% và 47,1% đối với phôi tươi và phôi trữ) cũng cao hơn đáng kể so với phụ nữ >44 tuổi (1,9% và 16,2% với phôi tươi và phôi trữ).

Nghiên cứu cho thấy BMI tăng >25 kg/m² có

ảnh hưởng xấu đến tỷ lệ làm tổ. Ở những bệnh nhân thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm, bệnh nhân béo phì độ I, II, III (>30 kg/m²) có nguy cơ thất bại làm tổ cao nhất với tỷ số nguy cơ tương ứng là 0,69 (0,53 – 0,90), 0,52 (0,36 – 0,74) và 0,58 (0,35 – 0,96). Nhóm bệnh nhân béo phì độ III (>40 kg/m²) cũng có tỷ lệ sảy thai cao nhất (trong đó bao gồm thai sinh hóa).

Ảnh hưởng của thuốc lá lên khả năng sinh sản đã được quan sát thấy ở một số nghiên cứu, nhưng mức độ ảnh hưởng khó được phân tích cụ thể do việc thu thập dữ liệu chủ yếu dựa vào việc bệnh nhân tự khai là chính. Hút thuốc lá làm tăng nguy cơ sảy thai có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân có thai sau hỗ trợ sinh sản. Độ tổ trong thuốc lá có thể ảnh hưởng đến sự hình thành hoàng thể và sự làm tổ của phôi. Những phụ nữ hút thuốc lá có nồng độ cotinine (chất chuyển hóa của nicotine) cao hơn sẽ thu được ít noãn hơn. Ngoài ra, những bệnh nhân hút thuốc lá cũng có tỷ lệ thai và tỷ lệ sinh sống giảm, điều này cho thấy ảnh hưởng xấu của hút thuốc lá lên kết cục thai kỳ. Mẹ hút thuốc lá cũng có liên quan đến sảy thai tự phát với bộ nhiễm sắc thể của thai bình thường, gợi ý ảnh hưởng độc hại của carbon monoxide và nicotine có thể là yếu tố chính. Carbon monoxide có thể làm giảm nồng độ oxy tới thai, và nicotine có thể dẫn đến sự co thắt mạch máu và giảm nồng độ chất dinh dưỡng đến thai.

NGUYÊN NHÂN VÀ HƯỚNG XỬ TRÍ

Làm tổ thành công là một quá trình phức tạp liên quan đến hai yếu tố chính là phôi và chủ thể là người mẹ. Bất kỳ một bất thường nào liên quan đến 1 trong 2 yếu tố này đều có thể dẫn đến thất bại làm tổ. Nếu căn cứ theo các định nghĩa nêu trên, thì thất bại làm tổ nhiều lần hầu hết đến từ nhóm nguyên nhân do mẹ, tuy nhiên, trước một trường hợp thất bại làm tổ, cần xem xét cả các yếu tố đến từ phía phôi (chất lượng noãn, tinh trùng, bất thường nhiễm sắc thể, v.v...).

Nhóm nguyên nhân từ phía mẹ có thể được

chia thành hai nhóm gồm bất thường tử cung và các bất thường khác ngoài tử cung. Bất thường tử cung có thể là các dị dạng tử cung bẩm sinh (vách ngăn tử cung, khiếm khuyết trong quá trình phát triển và hòa nhập các ống Muller) và bệnh lý tử cung mắc phải (nhân xơ tử cung dưới niêm, polyp nội mạc tử cung, dính buồng tử cung, nội mạc tử cung mỏng và lạc nội mạc tử cung trong cơ).

Bất thường của phôi có thể xuất phát từ noãn hoặc tinh trùng. Vì vậy, tầm soát nguyên nhân thất bại làm tổ nhiều lần cần tập trung vào tất cả các yếu tố xuất phát từ người phụ nữ cũng như nam giới, từ đó mới có hướng xử trí và điều trị phù hợp.

Bất thường tử cung

Một trong những khảo sát quan trọng nhất ở phụ nữ bị thất bại làm tổ nhiều lần là nội soi buồng tử cung, vì kỹ thuật này cho phép đánh giá trực tiếp kênh cổ tử cung và buồng tử cung với độ tin cậy cao. Nội soi buồng tử cung được xem là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán và cũng là phương tiện điều trị của hầu hết các bệnh lý của buồng tử cung (nhân xơ tử cung dưới niêm, polyp nội mạc tử cung, dính buồng tử cung, vách ngăn tử cung) với can thiệp tối thiểu và ít biến chứng.

Trong 2 thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng, nội soi buồng tử cung giúp tăng đáng kể tỷ lệ thai lâm sàng ở những phụ nữ bị thất bại làm tổ^[8-9]. Ở những phụ nữ bị thất bại làm tổ, kể cả khi chụp cản quang buồng tử cung vôi trứng bình thường, khảo sát bằng nội soi buồng tử cung vẫn nên được khuyến cáo. Tần suất bỏ sót các bệnh lý của tử cung ở phụ nữ thất bại làm tổ thay đổi từ 25% đến 50%^[10]. Nếu bệnh nhân đã từng được nội soi buồng tử cung trước khi điều trị vô sinh, cũng nên thực hiện lại kỹ thuật này nếu lần thực hiện trước đã hơn 2 năm hoặc bệnh nhân có một phẫu thuật khác kể từ sau lần nội soi buồng tử cung trước (như hút nạo thai sau sẩy thai hoặc thai lưu).

Có bằng chứng cho thấy nhân xơ tử cung

dưới niêm và trong cơ gây biến dạng lòng tử cung có liên quan đến giảm tỷ lệ thai và tỷ lệ làm tổ. Một phân tích gộp cho thấy tỷ lệ thai có cải thiện sau khi lấy nhân xơ tử cung dưới niêm^[11].

Đối với nhân xơ tử cung trong cơ, một vài nghiên cứu thấy bệnh lý này có ảnh hưởng đến tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ thai ở phụ nữ làm thụ tinh trong ống nghiệm (đặc biệt là khi nhân xơ tử cung > 4 cm). Ba phân tích gộp gần đây^[11-13] đều cho thấy những phụ nữ bị nhân xơ tử cung trong cơ có tỷ lệ làm tổ thấp hơn so với nhóm không bị. Tiếc thay, phẫu thuật bóc nhân xơ tử cung lại không cải thiện được tỷ lệ thai lâm sàng và sinh sống. Phân tích gộp mới nhất^[13] lưu ý rằng bằng chứng hiện tại còn yếu do sự khác biệt giữa các nghiên cứu và phương pháp nghiên cứu.

Polyp nội mạc tử cung cũng có thể ảnh hưởng đến sự làm tổ của phôi. Một tổng quan hệ thống gần đây nhận thấy lấy polyp nội mạc tử cung qua nội soi buồng tử cung giúp tăng gấp đôi tỷ lệ thai lâm sàng ở những trường hợp bơm tinh trùng vào buồng tử cung^[14]. Nghiên cứu cho thấy polyp nội mạc tử cung làm tăng tỷ lệ sẩy thai sinh hóa (một hình thức của thất bại làm tổ) lên đến 21,4% so với nhóm không có polyp.

Dị dạng tử cung có thể gây vô sinh hoặc sẩy thai liên tiếp. Vách ngăn tử cung là bất thường cấu trúc tử cung bẩm sinh thường gặp nhất, chiếm hơn 50% trong các bất thường của ống Muller và có tần suất cao gây sẩy thai liên tiếp. Nghiên cứu của Ban-Frangez và cộng sự^[15] về kết cục thai kỳ đơn thai sau thụ tinh trong ống nghiệm cho thấy sự hiện diện của vách ngăn tử cung, dù lớn hay nhỏ, đều có tỷ lệ sẩy thai khoảng 80%, và tỷ lệ này giảm còn 30% sau khi cắt vách ngăn tử cung. Cũng có bằng chứng bước đầu cho thấy vách ngăn tử cung có thể là nguyên nhân của thất bại làm tổ. Vì vậy, ở những phụ nữ bị thất bại làm tổ, nên phẫu thuật cắt bỏ vách ngăn tử cung bất kể kích thước vách ngăn lớn hay nhỏ.

Dính buồng tử cung thường xảy ra sau thủ thuật nạo lòng tử cung, phẫu thuật can thiệp trong lòng tử cung hoặc nhiễm trùng tử cung.

Demiroglu và Gurgan^[8] nhận thấy dính buồng tử cung xảy ra ở 8,5% bệnh nhân bị thất bại làm tổ. Các bằng chứng hiện có cho thấy nội soi buồng tử cung cắt khối dính giúp cải thiện kết cục sinh sản.

Vai trò của lạc nội mạc tử cung trong cơ ngày càng được chú ý và hiện được công nhận là một nguyên nhân của thất bại làm tổ. Tần suất của lạc nội mạc tử cung trong cơ ở nhóm phụ nữ bị thất bại làm tổ dường như bị đánh giá thấp hơn thực tế do khó chẩn đoán qua siêu âm ngã âm đạo. MRI có độ phân giải tốt hơn và chính xác hơn trong chẩn đoán bệnh lý này. Lạc nội mạc tử cung trong cơ hầu hết ảnh hưởng đến vùng chuyển tiếp nằm ngay dưới nội mạc tử cung, do đó có ảnh hưởng nhiều hơn đến quá trình làm tổ so với nhân xơ tử cung trong cơ. Phẫu thuật trong trường hợp lạc nội mạc tử cung trong cơ gặp nhiều khó khăn hơn so với u xơ tử cung, do tổn thương không có vỏ bao rõ ràng và cắt khối lạc nội mạc tử cung thường đòi hỏi phải cắt luôn thành của tử cung.

Khả năng tiếp nhận và hoạt động của nội mạc tử cung rất quan trọng trong việc làm tổ của phôi. Trong suốt chu kỳ kinh nguyệt, nội mạc tử cung trải qua cả các thay đổi về sinh học lẫn cấu trúc để chuẩn bị cho sự tương tác với phôi. Cho đến nay, độ dày tối thiểu của nội mạc tử cung để thuận lợi cho sự làm tổ của phôi vẫn chưa được xác định rõ. Noyes và cộng sự^[16] cho thấy tỷ lệ có thai cao hơn có ý nghĩa (48,6%) ở nhóm bệnh nhân có nội mạc tử cung > 9 mm, so với 16% ở nhóm bệnh nhân có nội mạc tử cung < 9 mm. Tuy nhiên, các nghiên cứu khác lại không xác nhận được mối tương quan này. nội mạc tử cung tối thiểu cho sự làm tổ của phôi thay đổi giữa các nghiên cứu, trong khoảng 6 đến 8 mm. Nội mạc tử cung mỏng và không đáp ứng với điều trị là một trong các bệnh cảnh khó xử trí, và nếu tất cả các phương pháp điều trị hiện có đều thất bại (liều cao estrogen, kết hợp estrogen âm đạo, aspirin, và các phương pháp giúp tăng tưới máu tử cung khác), thì mang thai hộ sẽ là phương án cuối cùng.

Một số nghiên cứu cho thấy những bệnh nhân bị thất bại làm tổ nhiều lần có thể đáp ứng với phương pháp kích thích nội mạc tử cung cơ học được thực hiện ngay trước chu kỳ điều trị. Phương pháp này còn gọi là “cào nội mạc tử cung” được thực hiện bằng cách gây một tổn thương cục bộ lên nội mạc tử cung bằng catheter sinh thiết chuyên dụng. Người ta cho rằng kỹ thuật này sẽ tạo ra một đáp ứng viêm tại chỗ, tạo thuận lợi cho quá trình chuẩn bị của nội mạc tử cung để làm tổ. Đã có nhiều nghiên cứu được thực hiện nhằm xác định hiệu quả chính xác của kỹ thuật này. Tuy nhiên, phân tích gộp mới nhất của Gui và cộng sự^[17] trên 17 nghiên cứu (11 ngẫu nhiên và 6 không ngẫu nhiên) gồm 1864 phụ nữ trong nhóm can thiệp và 2193 phụ nữ trong nhóm chứng, cho thấy cào nội mạc tử cung không có hiệu quả cải thiện tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ sinh sống cho bệnh nhân bị thất bại làm tổ. Vì vậy, kỹ thuật này hiện không được khuyến cáo áp dụng thường quy trên lâm sàng.

Một số phương pháp khác cũng được đề nghị nhằm cải thiện các yếu tố trung gian tại chỗ như sử dụng yếu tố ức chế bạch cầu ở người, sử dụng tại chỗ hoặc toàn thân yếu tố kích thích bạch cầu hạt, bơm tiểu cầu vào buồng tử cung. Một vài nghiên cứu trên các phương pháp này cho thấy kết quả khả quan trên những bệnh nhân có nội mạc tử cung mỏng và thất bại làm tổ nhiều lần chưa rõ nguyên nhân, song cũng cần thêm nhiều nghiên cứu để xác định hiệu quả của các phương pháp này.

Bất thường ngoài tử cung

Ứ dịch ống dẫn trứng

Ứ dịch ống dẫn trứng đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu là làm giảm tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ sinh sống của thụ tinh trong ống nghiệm. Phẫu thuật cắt hoặc kẹp ống dẫn trứng bị ứ dịch giúp cải thiện kết cục của thụ tinh trong ống nghiệm so với nhóm không được can thiệp. Vì vậy, đứng trước một bệnh nhân bị thất bại làm tổ nhiều lần, cần chú ý xem bệnh nhân đã được chụp cản quang buồng tử

cung ống dẫn trứng (HSG) chưa. Trong trường hợp nghi ngờ có tổn thương ống dẫn trứng trên HSG, nội soi buồng tử cung ổ bụng là giải pháp tốt nhất để chẩn đoán và xử trí.

Bệnh lý tăng đông

Ở những trường hợp sảy thai liên tiếp, bệnh nhân được tư vấn tầm soát các bệnh lý tăng đông, cũng như các bệnh lý mô liên kết có liên quan đến kháng thể antiphospholipid. Tuy nhiên, bệnh lý tăng đông và hội chứng kháng phospholipid cũng có thể liên quan đến nguy cơ thất bại làm tổ nhiều lần. Một khi được phát hiện, bệnh nhân cần được tư vấn với bác sĩ huyết học và chuyên gia về bệnh lý mô liên kết, và khuyến cáo điều trị với heparin trọng lượng phân tử thấp. Khi bệnh nhân chỉ có bệnh lý tăng đông, việc điều trị với heparin trọng lượng phân tử thấp dường như đã đủ và giúp cải thiện kết cục thụ tinh trong ống nghiệm. Tuy nhiên, với hội chứng kháng phospholipid, có thể xem xét điều trị đồng thời với aspirin liều thấp và/hoặc corticosteroid. Liệu pháp heparin nên được khởi đầu vào giai đoạn sớm của kích thích buồng trứng hoặc từ ngày chuyển phôi. Những bệnh nhân không có tiền sử bản thân hoặc gia đình bị huyết khối, hoặc đã điều trị nhiều chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm không biến chứng, có thể được cân nhắc sử dụng heparin liều thấp từ ngày chuyển phôi. Những bệnh nhân bị hội chứng kháng phospholipid, hoặc có tiền sử bệnh lý gây tăng đông, nên bắt đầu liệu pháp kháng đông cùng lúc với thời điểm sử dụng gonadotropin. Liệu pháp kháng đông cần được ngưng 24 giờ trước khi chọc hút noãn và khởi động lại 1 ngày sau chọc hút noãn. Điều trị theo kinh nghiệm với heparin trọng lượng phân tử thấp, aspirin hoặc corticosteroid không cho thấy có hiệu quả, và không nên được chỉ định cho những bệnh nhân bị thất bại làm tổ nhưng có kết quả xét nghiệm âm tính^[18].

Yếu tố miễn dịch

Nếu tất cả các xét nghiệm tầm soát đều bình thường, có thể nghĩ đến nguyên nhân miễn dịch. Trước tiên có thể thực hiện xét nghiệm kiểm tra

sự hiện diện của phản ứng miễn dịch sau khi kiểm tra chéo giữa huyết thanh và tế bào lympho của cặp vợ chồng. Nếu không có phản ứng, hệ miễn dịch của mẹ rõ ràng là không đáp ứng với các thành phần kháng nguyên của người cha. Điều này có thể do sự tương đồng về thành phần HLA của cặp vợ chồng. Trong những trường hợp này, sự tương đồng về alen tương hợp HLA nhóm 1 và 2 có thể được khảo sát. Sự tương đồng về HLA được báo cáo là có liên quan chủ yếu với sảy thai liên tiếp. Tuy nhiên, nó cũng có thể can thiệp đến quá trình làm tổ, vì sự bất tương đồng HLA rất quan trọng trong giai đoạn rất sớm của tiến trình làm tổ, mà hệ thống miễn dịch chủ yếu đóng vai trò chính. Nếu sự tương đồng này được phát hiện, immunoglobulin liều cao tiêm tĩnh mạch có thể được sử dụng trước khi chuyển phôi^[19], thêm một liều vào lúc có tim thai khoảng 6 tuần.

Nguyên nhân do phôi

Bất thường nhiễm sắc thể bố mẹ

Những cặp vợ chồng bị thất bại làm tổ nên được xét nghiệm di truyền để loại trừ bất thường nhiễm sắc thể. Bệnh nhân mang chuyển đoạn nhiễm sắc thể cân bằng có thể tạo ra những giao tử mang bất thường nhiễm sắc thể, làm ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, từ việc tạo giao tử bất thường cho đến sảy thai liên tiếp. Stern và cộng sự^[20] nhận thấy có khoảng 2,5% cặp vợ chồng có tiền sử thất bại thụ tinh trong ống nghiệm không rõ nguyên nhân có mang chuyển đoạn nhiễm sắc thể cân bằng, tỷ lệ này cao hơn so với dân số chung. Một nghiên cứu khác xác định bất thường nhiễm sắc thể xảy ra nhiều hơn ở những bệnh nhân thất bại làm tổ nhiều lần và khuyến cáo nên thực hiện nhiễm sắc thể đồ trên nhóm bệnh nhân này. Nếu phát hiện bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể qua nhiễm sắc thể đồ, xét nghiệm di truyền tiền làm tổ có thể được áp dụng. Bên cạnh vấn đề di truyền, thượng di truyền cũng ngày càng được quan tâm ở những trường hợp thất bại làm tổ nhiều lần.

Bất thường tinh trùng

Xét nghiệm đứt gãy DNA tinh trùng (DNA fragmentation) và sự đóng gói chromatin bất thường có thể được thực hiện, mặc dù đứt gãy DNA tinh trùng dường như có mối liên quan nhiều hơn với sẩy thai liên tiếp hơn là thất bại làm tổ. Xét nghiệm này cũng nên được thực hiện ở những bệnh nhân có các thông số tinh dịch đồ bình thường. Nếu có bất thường tế bào tinh trùng, có thể cân nhắc thực hiện kỹ thuật IMSI (lựa chọn tinh trùng dựa trên hình thái để tiêm vào bào tương noãn – intracytoplasmic morphologically selected sperm injection). Một nghiên cứu ngẫu nhiên tiến cứu năm 2011 báo cáo tỷ lệ làm tổ và thai lâm sàng của IMSI cao hơn so với ICSI.

Bất thường noãn

Chất lượng noãn có liên quan mật thiết với tuổi tác, một trong các yếu tố nguy cơ của thất bại làm tổ liên tiếp đã được phân tích ở trên. Bên cạnh đó, hiện nay người ta thấy rằng các tế bào cumulus cũng đóng vai trò quan trọng trong tiến trình làm tổ của phôi. Khối cumulus – oophorus cấu tạo từ các tế bào hạt và noãn từ giai đoạn nang có hốc, đến lúc thụ tinh và cho đến giai đoạn phát triển sớm của phôi. Các tế bào cumulus là nguồn sản xuất prostaglandin và các yếu tố tạo mạch, có thể đóng vai trò trong sự tân sinh mạch máu tại vị trí làm tổ. Sự biểu hiện gen của tế bào cumulus dường như có tương quan với chất lượng noãn, khả năng phát triển của phôi và kết cục thai kỳ. Một thử nghiệm ngẫu nhiên tiến cứu gần đây cho thấy rằng việc nuôi cấy phôi với các tế bào cumulus có thể cải thiện tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ thai ở những phụ nữ bị thất bại làm tổ nhiều lần so với nuôi cấy cổ điển không có tế bào cumulus.

KẾT LUẬN

Thất bại làm tổ nhiều lần hiện là một thách thức của hỗ trợ sinh sản và là nguyên nhân tăng áp lực tâm lý cho các cặp vợ chồng hiếm muộn. Có nhiều nguyên nhân có thể gây thất bại làm tổ nhiều lần, nhiều trường hợp không tìm được

nguyên nhân. Tiếp cận các trường hợp thất bại làm tổ nhiều lần một cách hệ thống theo nhóm nguyên nhân có thể giúp xác định được nguyên nhân chính xác và có hướng xử trí thích hợp, nhằm đem lại thành công cho các cặp vợ chồng hiếm muộn. Cần thêm nhiều nghiên cứu có thiết kế tốt nhằm khảo sát hiệu quả của các phương pháp tiềm năng mới trong xử trí thất bại làm tổ, đồng thời cũng giúp chúng ta ngày càng hiểu rõ hơn về cơ chế hoạt động sinh lý và tương tác giữa phôi và nội mạc tử cung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thornhill AR, deDie – Smulders CE, Geraedts JP, Harper JC, Harton GL, Lavery SA, et al (2005). ESHRE PGD Consortium 'Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)'. Hum Reprod. 20:35–48.
2. Coughlan C et al (2014). Recurrent implantation failure: definition and management. Reprod BioMed Online 28(1):14–38.
3. Zeyneloglu HB, Onalan G (2014). Remedies for recurrent implantation failure. Semin Reprod Med 32(4):297–305.
4. Coulam CB (1995). Implantation failure and immunotherapy. Hum Reprod 10(6):1338–40.
5. Rinehart J (2007). Recurrent implantation failure: definition. J Assist Reprod Genet 24(7):284–7.
6. Maesawa Y et al (2015). History of biochemical pregnancy was associated with the subsequent reproductive failure among women with recurrent spontaneous abortion. Gynecol Endocrinol 31(4):306–8.
7. Shapiro BS et al (2016). The risk of embryo – endometrium asynchrony increases with maternal age after ovarian stimulation and IVF. Reprod BioMed Online 33(1):50–5.
8. Demiroglu A, Gurgan T (2004). Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. Reprod Biomed Online 8, 590 – 594.
9. Rama Raju GA, Shashi Kumari G, Krishna KM, Prakash GJ, Madan K (2006). Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome. Arch Gynecol Obstet 13, 160 – 164.
10. Makrakis E, Pantos K (2010). The outcomes of hysteroscopy in women with implantation failures after in – vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates. Curr Opin Obstet Gynecol 22, 339 – 343.
11. Pritts EA, Parker WH, Olive DL (2009). Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. Fertil Steril 91, 1215 – 1223.
12. Sunkara SK, Khairy M, El – Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A (2010). The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta – analysis. Hum Reprod 25, 418 – 429.
13. Metwally M, Farquhar CM, Li TC (2011). Is another meta – analysis on the effects of intramural fibroids on reproductive outcomes needed? Reprod Biomed Online 23, 2 – 14.
14. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gornel V, Mol BW, Mathieu C, D'Hooghe T (2010). The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. Hum Reprod Update 16, 1 – 11.
15. Ban – Frangez H, Tomazevic T, Virant – Klun I, Verdenik I, Ribic – Pucelj M, Bokal EV (2009). The outcome of singleton pregnancies after IVF/ICSI in women before and after hysteroscopic resection of a uterine septum compared to normal controls. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 146, 184 – 187.
16. Noyes N, Liu HC, Sultan K, Schattman G, Rosenwaks Z (1995). Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in vitro fertilization. Hum Reprod 10:919–22.
17. Gui J, Xu W, Yang J, Feng L, Jia J (2019). Impact of local endometrial injury on in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcomes: A systematic review and meta – analysis. J Obstet Gynaecol Res 45(1):57 – 68.
18. Seshadri S, Sunkara SK (2011). Low – molecular – weight – heparin in recurrent implantation failure. Fertil Steril 95:e29.
19. Elram T, Simon A, Israel S, Revel A, Shevsky D, Laufer N (2005). Treatment of recurrent IVF failure and human leukocyte antigen similarity by intravenous immunoglobulin. Reprod Biomed Online 11:745–9.
20. Stern C, Pertile M, Norris H, Hale L, Baker HW (1999). Chromosome translocations in Hôi lại tác giả couples with in – vitro fertilization implantation failure. Hum Reprod 14, 2097–2101.