MỐI LIÊN QUAN GIỮA HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG VÀ SẨY THAI SỚM

BS. Nguyễn Thanh Thảo, BS. Lý Thiện Trung

IVFMD Phú Nhuận, Bệnh viện Mỹ Đức Phú Nhuận

TỔNG QUAN

Hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic ovary syndrome – PCOS) là một rối loạn nội tiết thường gặp trong lĩnh vực sản phụ khoa. Tỷ lệ bệnh nhân mắc PCOS chiếm khoảng 6,5 – 19,9% phụ nữ ở độ tuổi sinh sản[1]. Biểu hiện lâm sàng bao gồm cường androgen (rậm lông, hói đầu kiểu nam, mụn trứng cá), kinh nguyệt không đều, đề kháng với insulin và béo phì. Dựa theo tiêu chuẩn chẩn đoán Rotterdam[2], PCOS được chia thành 4 phân nhóm. Phân nhóm A: biểu hiện đồng thời cường androgen trên lâm sàng hoặc cận lâm sàng (Hyperandrogenism – HA), kinh thưa/rối loạn phóng noãn (oligomenorrhea/anovulation – OA), và hình ảnh buồng trứng đa nang (Polycystic ovary morphology – PCOM); phân nhóm B: HA và OA; phân nhóm C: HA và PCOM; phân nhóm D: OA và PCOM.

Các rối loạn về nội tiết và phóng noãn thường là nguyên nhân dẫn đến hiếm muộn ở phụ nữ có PCOS. Những phụ nữ này thường cần sự can thiệp của các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản để mang thai. Đồng thời, các thai kỳ ở phụ nữ có PCOS được nhận thấy có liên quan với các biến chứng trong thai kỳ, như tăng nguy cơ sẩy thai, sinh non[3]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy mối liên hệ giữa PCOS và sẩy thai có thể do chất lượng noãn kém và rối loạn chức năng của nội mạc tử cung ở các phụ nữ có PCOS.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG VÀ SẨY THAI

Mối liên quan giữa PCOS và các biến chứng trong thai kỳ, đặc biệt là sẩy thai sớm đã được đề cập trong nhiều nghiên cứu. Trong một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu trên 1.376 bệnh nhân mắc PCOS và 11.376 bệnh nhân không mắc PCOS ở Thượng Hải thực hiện từ năm 2013 đến 2018, tỷ lệ sẩy thai ở nhóm PCOS cao hơn đáng kể so với nhóm không mắc (11,1% so với 4,5%, P< 0,001)[4]. Tương tự, Mayrhofer và cộng sự (2020)[5] thực hiện phân tích gộp trên 1.344 phụ nữ có sẩy thai liên tiếp cho thấy tỷ lệ phụ nữ có PCOS chiếm 14,3% (KTC 95%, 6,2 – 24,9), cao hơn so với dân số chung (10%). Ngoài ra, tỷ lệ sẩy thai liên tiếp ở các bệnh nhân PCOS này cao hơn đáng kể so với nhóm chứng (71,4% so với 53,6%, p= 0,031)[5].

Ngược lại, Cai và cộng sự (2021)[6] chỉ ra không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ sẩy thai sớm (trước 13 tuần) ở phụ nữ mắc PCOS so với phụ nữ không mắc (21,8% so với 21,3%;

OR 1,04, KTC 95%, 0,93 – 1,15). Nghiên cứu cho thấy 16,6% trường hợp sẩy thai sớm ghi nhận trên 2.357 thai kỳ ở phụ nữ PCOS so với 18,3% trường hợp sẩy thai sớm ở 19.463 thai kỳ ở phụ nữ không mắc PCOS (p = 0,04). Tuy nhiên, nghiên cứu của Cai và cộng sự được thực hiện trên thai kỳ thụ tinh trong ống nghiệm và loại bỏ các trường hợp sẩy thai liên tiếp. Điều này có thể là nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt so với các nghiên cứu trước đây. Mặt khác, nghiên cứu trên cũng ghi nhận tỷ lệ sẩy thai sau 13 tuần ở phụ nữ mắc PCOS cao hơn đáng kể so với nhóm chứng (6,4% so với 3,6%, p < 0,001). Mặc dù có nhiều quan sát trái ngược nhau về tương quan của sẩy thai và PCOS, phần lớn các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sẩy thai cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm phụ nữ có PCOS so với dân số chung. Tuy nhiên, sự ảnh hưởng cũng như cơ chế sinh bệnh học của PCOS lên quá trình sẩy thai vẫn chưa rõ ràng.

CƠ CHẾ CỦA SẨY THAI LIÊN QUAN ĐẾN PCOS

Các yếu tố liên quan có ảnh hưởng nguy cơ sẩy thai ở bệnh nhân có PCOS thường phức tạp, bao gồm giảm chất lượng noãn và bất thường của nội mạc tử cung.

Chất lượng noãn giảm ở các bệnh nhân có PCOS

Trong một nghiên cứu so sánh giữa 4 phân nhóm của PCOS, thai kỳ ở bệnh nhân thuộc phân nhóm A và D tăng đáng kể về tỷ lệ sẩy thai so với nhóm chứng (20,6% và 19,2% so với 15,2 %, p= 0,01)[7]. Nhóm nghiên cứu chỉ ra sự có mặt đồng thời cường androgen và hình ảnh buồng trứng đa nang có thể làm tăng nguy cơ sẩy thai thông qua việc ảnh hưởng đến chất lượng noãn.

Tỷ lệ noãn trưởng thành và thụ tinh ở phụ nữ không có sự phóng noãn thấp hơn đáng kể so với nhóm phụ nữ có chu kỳ kinh nguyệt đều[8]. Tình trạng đề kháng insulin gây tăng sản xuất androgen gián tiếp bởi tăng sản xuất LH ở thùy trước tuyến yên và trực tiếp thông qua tác động lên buồng trứng và tuyến thượng thận. Tình trạng cường androgen gây kích thích nhiều nang noãn phát triển, ngăn cản sự hình thành của một nang vượt trội. Điều này dẫn đến thất bại phóng noãn và đề kháng gonadotropins ở phụ nữ mắc PCOS. Đồng thời, các gen *Mater/Nalp5, Bnc1*, và *Fmn2* tăng biểu hiện ở tế bào vỏ nang noãn của bệnh nhân PCOS so với người không mắc hội chứng này, gây rối loạn quá trình trưởng thành và ảnh hưởng khả năng thụ tinh của noãn[8]. Thí nghiệm trên động vật cho thấy không phóng noãn còn gây ra thay đổi biểu hiện gen trong giai đoạn tiền làm tổ: giảm biểu hiện ở các gen kiểm soát chuyển hóa và sửa chữa DNA, đồng thời, tăng biểu hiện gen gây chết tế bào theo chương trình và tự thực bào[9]. Ngoài ra, chất lượng noãn ở phụ nữ có hình ảnh buồng trứng đa nang giảm do sự kích hoạt bất thường quá trình trao đổi chất và tăng methyl hóa DNA ty thể[10].

Thay đổi chức năng nội mạc tử cung

Phôi, nội mạc tử cung và tương tác giữa phôi và nội mạc tử cung là các yếu tố chính hình thành một thai kỳ. Bất kỳ sự thay đổi của nội mạc tử cung đều có thể ảnh hưởng đến quá trình làm tổ của phôi và sự hình thành của bánh nhau. Các dữ liệu và nghiên cứu lâm sàng gần đây ghi nhận sự khác biệt của nội mạc tử cung ở bệnh nhân có PCOS và nhóm chứng[11] gây tác động tiêu cực lên chức năng của nội mạc tử cung trước, trong và sau khi tiếp nhận phôi. Các thay đổi này bao gồm thay

đổi biểu hiện thụ thể hormone sinh dục của nội mạc tử cung: tăng nhạy cảm với estrogen và đề kháng progesterone, tăng đề kháng insulin và giảm vận chuyển glucose của nội mạc tử cung.

Ngoài ra, tình trạng viêm mạn và rối loạn chức năng miễn dịch của nội mạc tử cung cũng được quan sát thấy ở bệnh nhân mắc PCOS. Tế bào CD56 + uterine natural killer cells (uNK) đóng vai trò quan trọng trong quá trình làm tổ của phôi và bảo vệ khỏi các tác nhân vi sinh vật gây bệnh. Mật độ của tế bào uNK giảm đáng kể ở nội mạc của bệnh nhân mắc PCOS[11]. Trong khi đó, số lượng đại thực bào gia tăng ở nhóm bệnh nhân này và tăng tỷ lệ với chỉ số BMI của bệnh nhân. Nguyên nhân của sự thay đổi miễn dịch này có thể do tăng biểu hiện protein *MCP–1/CCL2* ở tế bào biểu mô nội mạc tử cung ở phụ nữ có PCOS.

Quá trình tạo mạch ở nội mạc tử cung cũng bị ảnh hưởng do giảm số lượng tế bào uNK – tế bào đóng vai trò then chốt trong kích thích tạo mạch trước và sau khi phôi làm tổ. Ngoài ra, tình trạng cường androgen cũng làm giảm quá trình hình thành mạch máu của nội mạc tử cung. Thử nghiệm trên chuột khi tiêm testosterone ở giai đoạn sớm của thai kỳ làm giảm số lượng tế bào uNK và giảm sự hình thành hệ thống mạch máu giữa tử cung và nhau thai, tăng sự thiếu hụt oxy ở bánh nhau và thai[12]. Rối loạn quá trình hình thành mạch máu ảnh hưởng sự làm tổ của phôi và phát triển của thai, gây ra các biến chứng trong thai kỳ ở phụ nữ mắc PCOS, đặc biệt là sẩy thai. Các rối loạn chức năng nội mạc tử cung và quá trình hình thành bánh nhau có thể là nguyên nhân gây tăng tỷ lệ sẩy thai và các biến chứng thai kỳ ở bệnh nhân PCOS.

MỘT SỐ BIỆN PHÁP HIỆN TẠI GIÚP GIẢM NGUY CƠ SẨY THAI TRÊN PHỤ NỮ CÓ PCOS

Giảm cân có thể giúp cải thiện tình trạng đề kháng insulin và có thể giảm nguy cơ sẩy thai trên phụ nữ có PCOS. Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng của Legro và cộng sự đã chia ngẫu nhiên 149 phụ nữ có buồng trứng đa nang có béo phì, vào 3 nhóm: (A) chỉ dùng viên ngừa thai mà không giảm cân; (B) giảm cân bằng thay đổi lối sống; (C) phối hợp viên ngừa thai và giảm cân bằng thay đổi lối sống trong vòng 16 tuần. Kết quả cho thấy ở nhóm (B) và (C) chỉ cần giảm > 6% cân nặng đều cải thiện khả năng có thai. Về kết cục thai kỳ, dù cỡ mẫu chưa đủ lớn để chứng minh sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, nhưng việc giảm cân cũng giúp giảm tỷ lệ sẩy thai và tăng tỷ lệ sinh sống. Cụ thể, nhóm (A) có tỷ lệ sinh sống là 12%, nhóm (B) và (C) có giảm cân có thể sinh sống lần lượt là 26% và 24%[13].

Myoinositol là một chất dẫn truyền thông tin nội bào có vai trò giúp tăng khả năng vận chuyển glucose vào trong nội bào đồng thời giảm phóng thích acid béo tự do từ mô mỡ. Vì thể việc sử dụng 4.000 mg myo–inositol kết hợp với 400 mcg acid folic hằng ngày được khuyến cáo giúp cải thiện tỷ lệ có phóng noãn ở những phụ nữ có PCOS. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu đánh giá tỷ lệ sẩy thai và tỷ lệ sinh sống khi sử dụng myo–inositol trên nhóm bệnh nhân này[14].

Metformin – chất làm tăng nhạy cảm với insulin cũng được áp dụng để cải thiện khả năng sinh sản ở phụ nữ có PCOS. Theo kết quả của những nghiên cứu quan sát thì metformin có thể làm giảm tỷ lệ sẩy thai khi được sử dụng trên và trong thai kỳ[15,16]. Mới

đây nhất, nhóm tác giả ở các Tiểu Vương quốc Ả Rập thống nhất chỉ ra rằng, việc sử dụng metformin có thể giúp giảm nguy cơ sẩy thai ở những phụ nữ có PCOS từ 36% xuống còn 8,9%[17]. Tuy nhiên, khi thực hiện thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng, thì các nhà nghiên cứu kết luận rằng metformin không có khả năng phòng ngừa sẩy thai[18]. Điểm cần lưu ý trong thử nghiệm trên là metformin không được dùng suốt thai kỳ, mà được dừng sử dụng khi bệnh nhân có thai.

Exenatide một chất đồng vận GLP–1 (Glucagon–like peptide–1), cũng với vai trò tăng nhạy cảm insulin đang được đặt lên bàn cân so sánh hiệu quả với metformin trong việc cải thiện khả năng sinh sản. Có 160 bệnh nhân Trung Quốc mắc PCOS có béo phì được phân nhóm ngẫu nhiên điều trị với exenatide và metformin trong vòng 12 tuần, và theo dõi tỷ lệ có thai trong 24 và 64 tuần sau đó. Tỷ lệ có thai khác biệt đáng kể ở thời điểm 24 tuần với 29,2% phụ nữ sử dụng exenatide có thai, trong khi con số này ở nhóm sử dụng metformin là 14,7%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không còn tồn tại khi các bệnh nhân được theo dõi đến 64 tuần. Các thông số khác về tỷ lệ sẩy thai, tỷ lệ sinh sống không có khác biệt ở cả hai nhóm[19].

KẾT LUẬN

PCOS và sẩy thai có thể có mối tương quan với nhau. Các rối loạn nội tiết của PCOS gây ảnh hưởng đến chất lượng noãn và rối loạn chức năng nội mạc tử cung, điều này ảnh hưởng đến quá trình thụ tinh và làm tổ của phôi, gây các biến chứng trong thai kỳ, đặc biệt là sẩy thai. Tuy nhiên, các nghiên cứu cần được thực hiện thêm để đánh giá ảnh hưởng và cơ chế tác động của PCOS lên sẩy thai và hướng can thiệp đặc hiệu ở các bệnh nhân có PCOS nhằm giảm tỷ lệ sẩy thai ở nhóm bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sirmans SM and Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol. 2013, 6, pp.1–13.
2. Kar S. Anthropometric, clinical, and metabolic comparisons of the four Rotterdam PCOS phenotypes: A prospective study of PCOS women. J Hum Reprod Sci. 2013, 6(3), pp.194–200.
3. Matorras R, Pijoan JI., Laínz L, Díaz–Nuñez M, Sainz, H., Pérez–Fernandez, S. and Moreira, D. Polycystic ovarian syndrome and miscarriage in IVF: systematic revision of the literature and meta–analysis. Arch Gynecol Obstet. 2023, 308(2), pp.363–377.
4. Ni Z, Mei S, You S, Lin Y, Cheng W, Zhou L, Kuang Y and Yu C. Adverse Effects of Polycystic Ovarian Syndrome on Pregnancy Outcomes in Women With Frozen–Thawed Embryo Transfer: Propensity Score–Matched Study. Frontiers in Endocrinology. 2022, 13.
5. Mayrhofer D, Hager M, Walch K, Ghobrial S, Rogenhofer N, Marculescu R, Seemann R and Ott J. The Prevalence and Impact of Polycystic Ovary Syndrome in Recurrent Miscarriage: A Retrospective Cohort Study and Meta–Analysis. J Clin Med. 2020, 9(9).
6. Cai H, Mol BW, Gordts S, Wang H, Wang T, Li N and Shi J. Early and late pregnancy loss in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF/ICSI treatment: a retrospective cohort analysis of 21 820 pregnancies. Bjog. 2021, 128(7), pp.1160–1169.
7. Wang Q, Zheng Y, Li P, Zhang G, Gao S, Wang Z, Hao B and Shi Y. Increased risk of abortion after frozen–thawed embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome phenotypes A and D. Sci Rep. 2022, 12(1), p.14852.
8. Patel SS and Carr BR. Oocyte Quality in Adult Polycystic Ovary Syndrome. Semin Reprod Med. 2008, 26(02), pp.196–203.
9. Santos JEP, Bisinotto RS and Ribeiro ES. Mechanisms underlying reduced fertility in anovular dairy cows. Theriogenology. 2016, 86(1), pp.254–262.
10. Jia L, Li J, He B, Jia Y, Niu Y, Wang C and Zhao R. Abnormally activated one–carbon metabolic pathway is associated with mtDNA hypermethylation and mitochondrial malfunction in the oocytes of polycystic gilt ovaries. Scientific Reports. 2016, 6(1), p.19436.
11. Palomba S, Piltonen TT and Giudice LC. Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. Human Reproduction Update. 2021, 27(3), pp.584–618.
12. Gopalakrishnan K, Mishra JS, Chinnathambi V, Vincent KL, Patrikeev I, Motamedi M, Saade GR, Hankins GD and Sathishkumar K. Elevated testosterone reduces uterine blood flow, spiral artery elongation, and placental oxygenation in pregnant rats. Hypertension. 2016, 67(3), pp.630–639.
13. RS Legro et al. "Randomized Controlled Trial of Preconception Interventions in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome". J. Clin. Endocrinol. Metab., vol. 100, no. 11, pp. 4048–4058, Nov. 2015, doi: 10.1210/jc.2015–2778.
14. J Pundir et al. "Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials," BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol., vol. 125, no. 3, pp. 299–308, Feb. 2018, doi: 10.1111/1471–0528.14754.
15. DJ Jakubowicz, MJ Iuorno, S Jakubowicz, KA Roberts, and JE Nestler. "Effects of Metformin on Early Pregnancy Loss in the Polycystic Ovary Syndrome". J. Clin. Endocrinol. Metab., vol. 87, no. 2, pp. 524–529, Feb. 2002, doi: 10.1210/jcem.87.2.8207.
16. CJ Glueck, H Phillips, D Cameron, L Sieve–Smith, and P Wang. "Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first–trimester spontaneous abortion: a pilot study". Fertil. Steril., vol. 75, no. 1, pp. 46–52, Jan. 2001, doi: 10.1016/s0015–0282(00)01666–6.
17. MAS Al–Biate. "Effect of metformin on early pregnancy loss in women with polycystic ovary syndrome". Taiwan. J. Obstet. Gynecol., vol. 54, no. 3, pp. 266–269, Jun. 2015, doi: 10.1016/j.tjog.2013.06.020.
18. RS Legro et al. "Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome". N. Engl. J. Med., vol. 356, no. 6, pp. 551–566, Feb. 2007, doi: 10.1056/NEJMoa063971.
19. R Li, T Mai, S Zheng, and Y Zhang. "Effect of metformin and exenatide on pregnancy rate and pregnancy outcomes in overweight or obese infertility PCOS women: long–term follow–up of an RCT". Arch. Gynecol. Obstet., vol. 306, no. 5, pp. 1711–1721, Nov. 2022, doi: 10.1007/s00404–022–06700–3.