

COVID-19 và chức năng sinh sản nữ giới

Đặng Tuấn Anh^{1*}, Nguyễn Huy Hoàng¹, Bùi Thị Len¹, Lê Mai Anh¹, Cao Tuấn Anh¹
¹ Bệnh viện đa khoa Tâm Anh

doi: 10.46755/vjog.2023.4-5.1470

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Đặng Tuấn Anh, email: anhdt@tamanhhospital.vn
 Nhận bài (received): 7/7/2023 - Chấp nhận đăng (accepted): 15/11/2023.

Tóm tắt

Đại dịch COVID-19 do virus SARS-CoV-2 và các biến thể của nó gây nên đang diễn ra trên phạm vi toàn cầu, đây là tình trạng khẩn cấp về y tế công cộng lớn nhất từ trước đến nay với hơn 771.679.618 ca mắc, 6.977 triệu ca tử vong được ghi nhận trên thế giới và hơn 11.624 triệu ca mắc, 43.206 ca tử vong tại Việt Nam, tính đến ngày 2 tháng 11 năm 2023. Bệnh lý COVID-19 dẫn đến cơn bão cytokine gây tổn thương cho nhiều hệ thống cơ quan, ban đầu được cho là chủ yếu ảnh hưởng đến hệ hô hấp, nhưng đã có các bằng chứng từ các nghiên cứu cho thấy COVID-19 có thể ảnh hưởng đến hệ thống sinh sản của nữ giới. Các nghiên cứu cho thấy nữ giới và nam giới có nguy cơ bị nhiễm COVID-19 như nhau nhưng nữ giới có biểu hiện bệnh ở mức độ nhẹ hơn và tỉ lệ tử vong thấp hơn so với nam giới. Nhiễm Covid-19 có thể ảnh hưởng đến chu kỳ kinh nguyệt nhưng ít ảnh hưởng đến nội tiết và dự trữ buồng trứng của phụ nữ. Chưa đủ bằng chứng để kết luận Covid-19 có thể làm giảm khả năng tạo phôi có chất lượng tốt và phôi nang trong thụ tinh ống nghiệm. Cần nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn và thiết kế chặt chẽ để đánh giá tác động nền sức khỏe sinh sản lâu dài của phụ nữ đặc biệt tâm lý, tinh thần, cũng như sự phát triển của thai nhi, em bé được sinh ra khi người mẹ có tiền sử bị nhiễm COVID-19

Từ khóa: SARS-CoV-2, COVID-19, Khả năng sinh sản của nữ giới.

COVID-19 and female fertility

Dang Tuan Anh^{1*}, Nguyen Huy Hoang¹, Bui Thi Len¹, Le Mai Anh¹, Cao Tuan Anh¹
¹Tam Anh General Hospital, Hanoi

Abstract

The COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus and its variants is taking place globally, making it the most significant public health emergency ever, with more than 771.679.618 cases, 6,977 million deaths recorded in the world and more than 11,624 million cases, 43,206 deaths in Vietnam, as of November 2, 2023. The COVID-19 pathology leads to a cytokine storm that damages multiple organ systems and is initially thought to affect the respiratory system primarily. However, there is evidence from studies that COVID-19 can affect the female reproductive system. Initial studies show that women and men are equally at risk of contracting COVID-19, but women have milder symptoms and lower mortality rates than men. Covid-19 infection can affect menstrual cycles, but few affect women's endocrine and ovarian reserve. There is insufficient evidence to conclude that Covid-19 may decrease the ability to produce high-quality embryos and blastocysts in in vitro fertilization. Extensive research with large sample sizes and rigorous designs is needed to assess the impact on women's long-term reproductive health, including psychological and emotional well-being, as well as the development of fetuses and infants born to mothers with a history of Covid-19 infection.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Female fertility.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tháng 12 năm 2019, một loại Coronavirus mới (2019 - nCoV, sau đó được đặt tên là SARS-CoV-2; bệnh lý gây ra bởi virus này được gọi là COVID-19) được xác định xuất hiện đầu tiên ở thành phố Vũ Hán, tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc [1]. Đến ngày 11 tháng 3 năm 2020, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) ra tuyên bố gọi "COVID-19" là "Đại dịch toàn cầu" gây ra tình trạng khẩn cấp về sức khỏe cộng đồng [2]. Tính đến ngày 2 tháng 11 năm 2023 trên thế giới có hơn 771.679.618 ca mắc, 43.206 triệu ca tử vong còn tại Việt Nam có tới hơn 11.624 triệu ca mắc, 38.688 [3], [4]. Nguồn gốc của virus SARS-CoV-2 vẫn chưa được xác định rõ, nhưng theo tác giả Yan 2020 virus SARS-CoV-2 có tới 96% bộ gen giống với

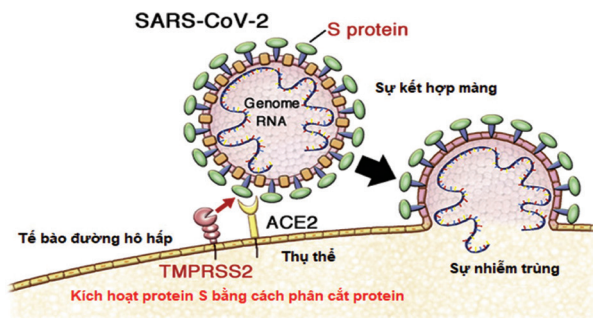
virus dơi BatCoVRaTg13, ông ủng hộ giả thuyết rằng SARS-CoV-2 phát triển từ coronavirus ở dơi với một vật chủ trung gian chưa xác định [5].

Những người bị nhiễm bệnh COVID-19 có thể không có triệu chứng hoặc có các triệu chứng cơ năng từ nhẹ đến nặng như: sốt, ho, khó thở, mất khứu giác vị giác, đau mỏi cơ, tiêu chảy... có thể tiến triển thành viêm phổi nặng, suy đa tạng và tử vong [1], [6]. Cũng có bằng chứng cho thấy COVID-19 có thể gây ra tình trạng bệnh lý vi huyết khối nội mạch ở nhiều cơ quan, bao gồm phổi, tim, thận, não, tinh hoàn.... Các nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ mắc không có sự khác biệt giữa nữ giới và nam giới nhưng nam giới mắc COVID-19 có tỷ lệ phải nhập ICU cao hơn nữ gấp 3 lần và đặc biệt tỉ lệ tử

vong của nam cao gấp 1,4 - 1,6 lần so với nữ giới [7]. Qua đó cho thấy Covid-19 có thể ít tác động và ít ảnh hưởng xấu đến sức khỏe sinh sản của nữ giới hơn nam giới. Virus SARS-CoV-2 xâm nhập vào tế bào chủ thông qua thụ thể ACE2 và TMPRSS2 các thụ thể này cũng có ở các cơ quan sinh dục của nữ nhiều nhất ở buồng trứng, bệnh lý COVID-19 thường dẫn đến cơn bão cytokine gây tổn thương nhiều cơ quan, có thể ảnh hưởng đến quá trình phát triển nang trứng, quá trình phóng noãn và chất lượng nang noãn, nhưng chất lượng bằng chứng còn yếu và chưa đầy đủ. Trục nội tiết dưới đồi-tuyến yên-buồng trứng điều hoà, kiểm soát quá trình sản xuất hormone sinh dục và khả năng sinh sản của nữ giới, ở bệnh nhân bị covid-19 có thể bị rối loạn quá trình tiết hormon gonadotropin nhưng vẫn cần thêm các nghiên cứu về những ảnh hưởng có thể có của COVID-19 đối với khả năng sinh sản của nữ giới.

Đại dịch đã ảnh hưởng rất nhiều đến lối sống, hệ thống y tế đặc biệt là nữ giới vô sinh phải trì hoãn việc thăm khám và điều trị. Bài tổng quan này nhằm mục đích tóm tắt những thông tin hiện có về mối quan hệ của COVID-19 và vô sinh nữ. Trong bài này chúng ta cùng tổng quan lại các bằng chứng mới nhất về cơ chế xâm nhập của virus SARS-CoV-2, ảnh hưởng của covid-19 lên chức năng sinh sản của nữ giới và tương tác của các can thiệp y tế đối với COVID-19 đến kết quả hỗ trợ sinh sản trong thời kỳ đại dịch.

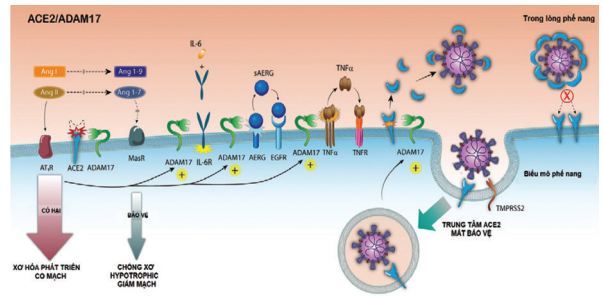
2. CƠ CHẾ XÂM NHẬP CỦA COVID-19



Hình 1. Cơ chế xâm nhập của virus SARS-CoV-2 [8].

Virus SARS-CoV-2 sử dụng thụ thể ACE2 để lây nhiễm vào các tế bào vật chủ cụ thể, virus sẽ gắn vào receptor ACE2 trên màng tế bào biểu mô thường là đường hô hấp. Sau đó nhờ vào TMPRSS2 (một loại enzym tiêu protein) giúp virus hòa màng và giải phóng vật chất di truyền của nó vào trong tế bào vật chủ. Thụ thể ACE2 được biểu hiện chủ yếu được ở tế bào ruột, ống thận, túi mật, tế bào cơ tim, mạch máu đặc biệt có cả trong các tế bào tại tinh hoàn và buồng trứng [9]. Quá trình điều hòa phiên mã gen TMPRSS2, gen tổng hợp thụ thể androgen và ACE2 đều nằm trên Xq12 và Xp22.2 của nhiễm sắc thể X, hormone sinh dục nam testosterone, dihydrotestosterone sẽ kích thích hoạt động của thụ thể androgen, chính thụ thể androgen này khi được hoạt hóa sẽ có nhiệm vụ điều hòa quá

trình phiên mã của gen TMPRSS2. Qua những cơ chế và bằng chứng y học hiện tại cho thấy nam giới dễ tiến triển nặng hơn khi nhiễm COVID-19 so với nữ giới [10]. Cụ thể hơn khi virus xâm nhập vào tế bào vật chủ làm biến đổi các cấu trúc bên trong và thụ bên ngoài của tế bào đặc biệt là làm sự biểu hiện của thụ thể ACE2, trong khi thụ thể ACE2 rất quan trọng trong hệ Renin-angiotensin giúp chuyển Angiotensin I thành Angiotensin1-9, angiotensin II thành angiotensin 1-7. Khi thụ thể ACE2 không hoạt động hoặc giảm thiểu sẽ dẫn tới tăng Angiotensin II gây ra hàng loạt các phản ứng viêm bất lợi và có hại cho cơ thể, nếu phản ứng quá mức có thể gây ra tử vong cho người bệnh [11]. Ngoài ra angiotensin II còn kích thích sự phân chia tế bào hạt và tổng hợp steroid sinh dục, ảnh hưởng đến quá trình phóng noãn, tăng trong quá trình phóng noãn giúp tăng nhu động vòi tử cung để tinh trùng và trứng đến vị trí thụ tinh do đó nhiễm Covid-19 có thể ảnh hưởng đến chức năng sinh sản tự nhiên của người bệnh.



Hình 2. Cơ chế tác động của virus SARS-CoV-2 theo con đường ACE2/ADAM17 [11]

3. COVID-19 VÀ ẢNH HƯỞNG ĐẾN CHỨC NĂNG SINH SẢN CỦA NỮ GIỚI

Một nghiên cứu khảo sát đã được thực hiện ở Hoa Kỳ từ tháng 3 năm 2020 đến tháng 4 năm 2021 trên 12.302 phụ nữ bị mắc covid-19 cho thấy, có 36% phụ nữ có tình trạng rối loạn chu kỳ kinh nguyệt, trong đó có tới 87% phụ nữ bị ra máu kinh sớm hoặc muộn hơn với vòng kinh bình thường trước kia của họ, 29% người bệnh có biểu hiện tăng đau thắt lưng, chuột rút khi hành kinh và 27% người bệnh có biểu hiện cường kinh [12]. Nguyên nhân dẫn tới tình trạng rối loạn kinh nguyệt được nhiều tác giả đồng tình là tình trạng phụ nữ bị căng thẳng và Stress khi nhiễm COVID-19. Nghiên cứu hồi cứu của Li 2021 trên 182 phụ nữ bị nhiễm covid-19 chia làm 2 nhóm bị nhiễm covid-19 thể nhẹ và nặng, kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào được ghi nhận giữa nhóm chứng bệnh nhân nhẹ và nặng về nội tiết FSH, LH, E2, P4, Testosterone và AMH [13]. Theo các nghiên cứu của Kolanska năm 2021 trên 118 phụ nữ và nghiên cứu của Madendag 2022 trên 132 phụ nữ được đánh giá xét nghiệm nội tiết trước và sau bị nhiễm, kết quả đều cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về AMH, nồng độ nội tiết FSH, LH,

FSH/LH, E2 trong huyết thanh của người phụ nữ trước và sau khi bị COVID-19 qua đó hai tác giả cùng cho rằng virus SARS-CoV-2 có thể không tác động đến nội tiết và dự trữ buồng trứng của người bệnh [14],[15].

4. COVID-19 VÀ TÁC ĐỘNG ĐẾN HỖ TRỢ SINH SẢN

Việc trì hoãn điều trị đối với nhiều bệnh lý đã xảy ra trong đại dịch, với việc mọi người tỏ ra lo sợ bị nhiễm bệnh khi đến thăm khám tại bệnh viện và tránh chăm sóc y tế ngay cả trong trường hợp khẩn cấp. Đặc biệt sự bùng phát COVID-19 ngày càng mạnh mẽ với nhiều biến chứng khác nhau có tác động mạnh mẽ đến suy nghĩ của các cặp vợ chồng đang tìm cách điều trị hiếm muộn. Hiệp hội Sinh sản và Phôi thai Châu Âu (ESHRE) phối hợp với ASRM và IFFS đưa ra hướng dẫn cho các phòng khám ART, nhấn mạnh việc phân loại nhân viên phòng khám ART cũng như bệnh nhân đang điều trị ART. Cụ thể các cặp vợ chồng mong con nên trì hoãn mong muốn có thai, trì hoãn chu kỳ điều trị mới (IUI, IVF...), kể cả các trường hợp trữ noãn, nếu người bệnh đang điều trị cần trì hoãn chuyển phôi tươi và đông lạnh, hạn chế số chu kỳ, hạn chế cả 2 người cùng đến, trì hoãn phẫu thuật không cấp cứu/tư vấn và khám bệnh online và trên hết là liên kết các trung tâm hỗ trợ sinh sản với nhau để hỗ trợ người bệnh tốt hơn.

Nhưng nếu một trong hai hoặc cả 2 vợ chồng bị nhiễm covid-19 thì nó có ảnh hưởng đến kết quả hỗ trợ sinh sản hay không? Một nghiên cứu quan sát của tác giả Orvieto 2021 trên 9 cặp vợ chồng bị nhiễm Covid-19 tham gia hỗ trợ sinh sản. Tất cả các cặp vợ chồng liên tiếp trải qua quá trình kích thích buồng trứng để thụ tinh ống nghiệm, trước và sau khi phục hồi sau nhiễm COVID-19. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về số phôi tạo thành giữa các chu kỳ trước và sau khi phục hồi từ nhiễm COVID-19, nhưng tỷ lệ phôi chất lượng cao thấp hơn đáng kể sau khi cặp vợ chồng bị nhiễm covid-19 [16]. Tuy nhiên đây là một nghiên cứu với cỡ mẫu rất nhỏ và thiết kế chưa chặt chẽ. Gần đây năm 2021 tác giả Wang tiến hành một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu gồm 65 người bệnh bị COVID-19 và 195 người bệnh làm nhóm chứng tiến hành thụ tinh trong ống nghiệm cho thấy dự trữ buồng trứng và đáp ứng của buồng trứng giữa các nhóm là giống nhau và không có sự khác biệt. Tỷ lệ noãn trưởng thành, noãn thoái hoá, số noãn thụ tinh, số phôi phân D3, số phôi tốt và số phôi nang cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, kết quả nghiên cứu cũng cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ có thai, phôi làm tổ, thai lâm sàng, hồng thai [17]. Năm 2022 tác giả Youngster tiến hành một nghiên cứu thuần tập hồi cứu 2022 gồm 121 người bệnh bị covid-19 và 121 người bệnh làm nhóm chứng, cho thấy năng suất thu noãn (12,50 so với 11,29; $p = 0,169$) và tỷ lệ noãn trưởng thành (78% so với 82%; $p = 0,144$) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm, tỷ lệ thụ tinh, số phôi đông lạnh mỗi chu kỳ và tỷ lệ có thai lâm

sàng cũng không có sự khác biệt (43% so với 40%; $p = 0,737$) trong chu kỳ chuyển phôi tươi [18].

5. KẾT LUẬN

Các nghiên cứu hiện tại cho thấy nhiễm Covid-19 có thể ảnh hưởng đến chu kỳ kinh nguyệt của phụ nữ, nhưng không có bằng chứng cho thấy phụ nữ nhiễm COVID-19 làm giảm nội tiết (FSH, LH, E2...) và dự trữ buồng trứng. Chưa đủ bằng chứng để kết luận Covid-19 có thể làm giảm khả năng tạo phôi có chất lượng tốt và phôi nang. Cần nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn và thiết kế chặt chẽ để đánh giá tác động nên sức khỏe sinh sản nữ đặc biệt sự phát triển của thai nhi, em bé được được sinh ra khi người mẹ có tiền sử bị nhiễm COVID-19

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Dennison Himmelfarb CR, Baptiste D. Coronavirus Disease (COVID-19): Implications for Cardiovascular and Socially At-risk Populations. Vol. 35, Journal of Cardiovascular Nursing. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 318–21.
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 2020
3. Viet Nam: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. 2023
4. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. 2023
5. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science. 2020 Mar 27 ;367(6485):1444–8.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020 Feb 15 ;395(10223):507–13.
7. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. Nat Commun. 2020 Dec 1;11(1).
8. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Network HLB. SARS-CoV-2 Entry Genes Are Most Highly Expressed in Nasal Goblet and Ciliated Cells within Human Airways. ArXiv. 2020 Mar 13.
9. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. Mol Syst Biol. 2020 Jul;16(7).
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
11. Zipeto D, Palmeira J da F, Argañaraz GA, Argañaraz

- ER. ACE2/ADAM17/TMPRSS2 Interplay May Be the Main Risk Factor for COVID-19. *Front Immunol.* 2020 Oct 7;11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33117379/>.
12. Malloy SM, Bradley de. The relationship between perceived stress during the covid-19 pandemic and menstrual cycles and symptoms. *Fertil steril.* 2021 Sep;116(3):e72.
13. Li K, Chen G, Hou H, Liao Q, Chen J, Bai H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online.* 2021 Jan 1;42(1):260–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33288478/>.
14. Madendag IC, Madendag Y, Ozdemir AT. COVID-19 disease does not cause ovarian injury in women of reproductive age: an observational before-and-after COVID-19 study. *Reprod Biomed Online.* 2022 Jul 1;45(1):153–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35523708/>.
15. Kolanska K, Hours A, Jonquière L, Mathieu d'Argent E, Dabi Y, Dupont C, et al. Mild COVID-19 infection does not alter the ovarian reserve in women treated with ART. *Reprod Biomed Online.* 2021 Dec 1;43(6):1117–21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34711516/>.
16. Orvieto R, Segev-Zahav A, Aizer A. Does COVID-19 infection influence patients' performance during IVF-ET cycle?: an observational study. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(10):895–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33974475/>.
17. Wang M, Yang Q, Ren X, Hu J, Li Z, Long R, et al. Investigating the impact of asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection on female fertility and in vitro fertilization outcomes: A retrospective cohort study. *EclinicalMedicine.* 2021 Aug 1 ;38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34250457/>.
18. Youngster M, Avraham S, Yaakov O, Landau Rabbi M, Gat I, Yerushalmi G, et al. IVF under COVID-19: treatment outcomes of fresh ART cycles. *Hum Reprod.* 2022 May 1;37(5):947–53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35212741/>.