

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÔ SINH NAM DO TINH TRÙNG ÍT YẾU DỊ DẠNG NẶNG BẰNG PHƯƠNG PHÁP SWIM-OUT VÀ TIÊM TINH TRÙNG VÀO BÀO TƯƠNG NOÃN

Nguyễn Xuân Hội, Nguyễn Thị Liên Hương
Bệnh viện Phụ sản Trung Ương

Từ khóa: Tinh trùng ít yếu dị dạng nặng, kết quả thụ tinh ống nghiệm.
Keyword: SOAT, IVF outcome.

Tóm tắt

Kết quả điều trị các trường hợp vô sinh nam do tinh trùng ít yếu dị dạng nặng - SOAT (severe-oligo-astheno-teratozoospermia) sau xuất tinh chưa được đề cập trong các nghiên cứu trong nước.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả thụ tinh trong ống nghiệm của các trường hợp vô sinh nam do tinh trùng ít yếu dị dạng nặng bằng phương pháp swim out và tiêm tinh trùng vào bào tương noãn tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 4 đến tháng 6 năm 2017.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang gồm 30 chu kỳ thụ tinh ống nghiệm có nguyên nhân vô sinh do chông tinh trùng xuất tinh có mật độ tinh trùng < 0,1 triệu/ml, < 5% tinh trùng di động và/hoặc < 4% tinh trùng có hình dạng bình thường.

Kết quả: Tỷ lệ thụ tinh 76,45%. Tỷ lệ phân chia 94.43 ± 11.31 . Tỷ lệ phôi tốt 55.56 ± 32.69 . Tỷ lệ có thai chuyển phôi tươi 41,7% (10/24), tỷ lệ có thai chuyển phôi đông lạnh 66,7% (4/6).

Kết luận: Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm của các trường hợp vô sinh nam do tinh trùng ít yếu dị dạng nặng ở trung tâm Hỗ trợ sinh sản Bệnh viện Phụ sản Trung ương khá tốt về tỷ lệ thụ tinh và tỷ lệ có thai.

Từ khóa: Tinh trùng ít yếu dị dạng nặng, kết quả thụ tinh ống nghiệm.

Abstract

MALE INFERTILITY DUE TO SEVERE OLIGO-ASTHENO-TETARZOOSPERMIA TREATED BY SWIM OUT AND ICSI

Recently, there are no study on the outcome of IVF/ICSI cycles using fresh ejaculated sperm from men with extreme SOAT (severe oligo-astheno-teratozoospermia) in Viet nam.

Objective: To investigate the IVF outcome after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using ejaculated extreme severe oligo-astheno-teratozoospermia sperm in National Hospital of Obstetric and Gynecology from April to June 2017.:

Tác giả liên hệ (Corresponding author):

Nguyễn Xuân Hội,
email: doctorhoi@gmail.com

Ngày nhận bài (received): 10/7/2017
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
15/8/2017

Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 31/8/2017

Materials and methods: A retrospective, cross-section study included 30 IVF/ICSI cycles using fresh ejaculated sperm from men with extreme SOAT with total sperm count $< 0,1$ mill/ml, $< 5\%$ rapid progressive type A motility and/or $< 4\%$ morphologically normal spermatozoa.

Results: The fertilization rate 76,45%. The cleavage rate $94,43 \pm 11,31\%$. The good embryo quality rate $55,56 \pm 32,69\%$. The pregnancy rate (fresh embryo transfer) 41,7% (10/24), the pregnancy rate (frozen embryo transfer) 66,7% (4/6).

Conclusions: The outcome of SOAT/ICSI cycles in National Hospital of Obstetric and Gynecology was quite good interms of fertilization and the pregnancy rates.

Key words: SOAT, IVF outcome.

1. Đặt vấn đề

Tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (Intra cytoplasmic sperm injection- ICSI) hiện nay đang là kỹ thuật hỗ trợ sinh sản phổ biến nhất giúp những nam giới có chất lượng tinh trùng kém có thể có con của chính mình. Tỷ lệ vô sinh nam có tinh trùng ít yếu dị dạng nặng - SOAT (severe-oligoastheno-teratozoospermia) sau xuất tinh rất thấp nhưng hiện tại cũng không hiếm gặp. Thực hiện kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương noãn với các trường hợp này vẫn luôn luôn là thách thức vì khả năng không tìm đủ tinh trùng. Vấn đề chính là với số lượng tinh trùng quá ít, kèm theo hình thái bất thường nhiều nên rất khó lựa chọn đủ tinh trùng có khả năng thụ tinh. Tỷ lệ thụ tinh thấp hơn hẳn với những mẫu tinh trùng ít nặng có mật độ < 1 triệu/ml so với mẫu ít vừa (> 1 triệu/ml) (Hashimoto, 2010) [1], với mẫu có tinh trùng bất thường nặng (Verza & Esteves, 2008) [2]. Hơn nữa, tỷ lệ làm tổ cũng giảm khi tinh trùng dị dạng nặng. (De Vos et al., 2003) [3]. Có nghiên cứu đã cho thấy có mối liên quan giữa mật độ tinh trùng thấp với nguy cơ cao sai sót trong quá trình phân chia giảm nhiễm hình thành tinh trùng. Tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể và mảnh vỡ DNA cũng tăng rõ trong các trường hợp tinh trùng ít yếu dị dạng nặng [4]. Tuy nhiên, thực tế, các nghiên cứu về mối liên quan tinh trùng ít yếu dị dạng nặng vẫn còn cho nhiều kết quả và phêôi và tỷ lệ có thai khác nhau, do số tinh trùng tìm được dùng để tiêm tinh trùng vào bào tương noãn

có mức độ bình thường hay bất thường rất khác nhau [5], [6], [7]. Ngoài ra, số lượng nghiên cứu cũng rất hạn chế vì các trường hợp tinh trùng kém nặng là khá hiếm.

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên các trường hợp có mật độ $< 0,1$ triệu/ml. Chuẩn bị tinh trùng cho ICSI cho trong trường hợp này cần có kỹ thuật thích hợp, hiệu quả để sau lọc rửa không bị mất tinh trùng và có thể tìm hết được những tinh trùng sống có khả năng thụ tinh. Chúng tôi đã thực hiện kỹ thuật chuẩn bị đĩa swim-out (đĩa tìm tinh trùng) thường qui chuẩn bị cho SOAT/ ICSI từ năm 2005, tuy nhiên chưa thực hiện nghiên cứu nào đánh giá kết quả của kỹ thuật này. Do vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá kết quả thụ tinh trong ống nghiệm của các trường hợp vô sinh nam do tinh trùng ít yếu dị dạng nặng bằng phương pháp swim out và tiêm tinh trùng vào bào tương noãn tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 4 đến tháng 6 năm 2017.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

1. Đối tượng: Nghiên cứu gồm 30 cặp vợ chồng vô sinh do chồng tinh trùng ít yếu dị dạng nặng - xuất tinh có mật độ tinh trùng $< 0,1$ triệu/ml kết hợp $< 5\%$ tinh trùng di động và/hoặc $< 4\%$ tinh trùng có hình dạng bình thường; vợ không có nguyên nhân gây vô sinh trong thời gian 3 tháng

từ tháng 4/2017-6/2017 tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

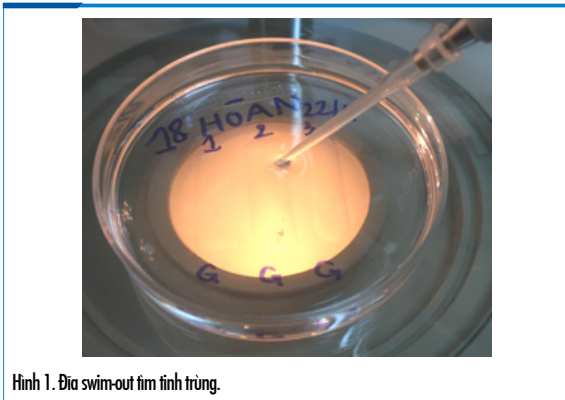
Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu mô tả cắt ngang.

2. Các bước tiến hành

Thực hiện qui trình thụ tinh trong ống nghiệm:

- Kích thích buồng trứng bằng phác đồ ngắn antagonist. Theo dõi sự phát triển của nang noãn bằng siêu âm và xét nghiệm nội tiết E2, Progesteron ngày 7 và ngày tiêm hCG. Gây trưởng thành noãn bằng 10 000 IU hCG khi có ít nhất 1 nang noãn 18mm. Chọc hút noãn sau tiêm hCG 36-38 giờ.

- Chuẩn bị tinh trùng bằng phương pháp swim out: Các mẫu tinh trùng được rửa trong các tube 5ml đầy tròn chứa 1 ml G-IVF (Vitrolife) quay ly tâm 1500 vòng trong 15 phút để lấy cặn. Cặn thu được load vào giữa các cột môi trường phủ dầu trong đĩa petri 60mm (hình 1) trước ICSI 30 phút, ủ đĩa này trong tủ ấm 37°C, CO₂ 6%. Nếu số lượng tinh trùng quá ít có thể chuẩn bị thêm nhiều đĩa petri như vậy để rà tìm hết tinh trùng trong cặn thu được.



Hình 1. Đĩa swim-out tìm tinh trùng.

- Thực hiện kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương của noãn (ICSI). Kiểm tra thụ tinh sau 14-18h. Chuyển 1-4 phôi ngày 3. Đông phôi toàn bộ cho các trường hợp quá kích buồng trứng hoặc phôi dư sau chuyển phôi tươi.

- Hỗ trợ pha hoàng thể.

- Thử β hCG 14 ngày sau chuyển phôi để xác định có thai và siêu âm theo dõi sự phát triển của thai.

Các tiêu chuẩn đánh giá được sử dụng trong nghiên cứu

- Phôi chất lượng tốt: Phôi ngày 2 có 3-4 tế bào, bào tương sáng, tỷ lệ mảnh vỡ < 25%, không có phôi bào đa nhân hoặc có không bào.

- Có thai được tính khi βhCG sau 14 ngày chuyển phôi ≥ 5 IU/ml.

3. Phân tích số liệu: Các thông tin nghiên cứu được cập nhật liên tục vào phiếu thu thập số liệu. Nhập các biến số và xử lý số liệu trên SPSS 20.0. Tính các tỷ lệ, các giá trị trung bình được biểu diễn dưới dạng Mean ± SD.

4. Đạo đức nghiên cứu:

- Nghiên cứu chỉ hồi cứu trên bệnh án, không can thiệp trên người bệnh, không làm sai lệch kết quả điều trị của bệnh nhân.

- Nghiên cứu chỉ với mục đích phục vụ chăm sóc và bảo vệ sức khỏe nhân dân, không nhằm mục đích nào khác. Đảm bảo quy định về đạo đức trong nghiên cứu y học của Bộ đã quy định.

- Các thông tin về bệnh nhân sẽ được bảo mật theo đúng qui định của pháp luật hiện hành.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm người vợ trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm mẫu nghiên cứu	$\bar{x} \pm SD$
Tuổi vợ trung bình	29.7 ± 4.9
Thời gian vô sinh trung bình	4.8 ± 2.9
Số nang thứ cấp trung bình	10.4 ± 2.9
AMH trung bình	4.9 ± 3.3
Số chu kỳ IVF thất bại trung bình	1.3 ± 0.7
Tổng liều dùng FSH trung bình	1953.1 ± 818.2
Số noãn sau chọc hút trung bình	11.4 ± 5.6
Số noãn MIU trung bình	9.5 ± 5.0

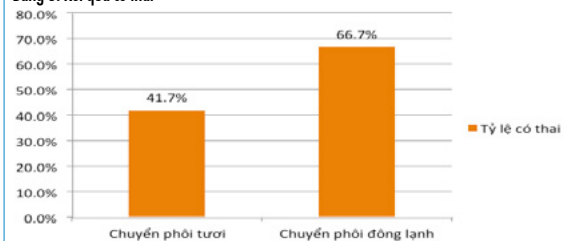
Tuổi trung bình của vợ khá thấp 29.7 ± 4.9, AMH trung bình 4.9 ± 3.3, số nang thứ cấp 10.4 ± 2.9 và số noãn thu được trung bình khá cao 11.4 ± 5.6.

Bảng 2. Kết quả thụ tinh và phôi

Tỷ lệ thụ tinh và phôi	$\bar{x} \pm SD$
Tỷ lệ thụ tinh (%)	76.45 ± 19.35
Tỷ lệ phôi (%)	94.43 ± 11.31
Tỷ lệ phôi tốt (%)	55.56 ± 32.69
Số phôi chuyển trung bình	2.4 ± 1.4

Tỷ lệ thụ tinh trung bình 76,45%, tỷ lệ phôi phân chia 94,43%, tỷ lệ phôi tốt 55,56%. Số phôi chuyển trung bình 2.4 ± 1.4.

Bảng 3. Kết quả có thai



Nghiên cứu gồm 30 ca SOAT/ICSI (trong đó có 3 ca tinh trùng bất động hoàn toàn phải thực hiện HOST test – có thai 2/3), 100% có phôi chuyển, 24 ca chuyển phôi tươi, 6 ca chuyển phôi đông lạnh.

4. Bàn luận

Kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương noãn với cách chuẩn bị tinh trùng thích hợp, chuyên viên phôi học giàu kinh nghiệm và tay nghề cao có thể giúp cho các trường hợp tinh trùng ít yếu dị dạng nặng có cơ hội tối đa chọn đủ tinh trùng có khả năng thụ tinh. Có nhiều mức độ kém khác nhau về chất lượng tinh trùng của các trường hợp này, nghiêm trọng là chỉ có một vài tinh trùng bất động hoặc bất thường toàn bộ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi đã chọn những trường hợp tinh trùng ít yếu dị dạng nặng, đặc biệt là số lượng rất ít < 0,1 triệu/ml. Tuy nhiên, vì chỉ cần tìm đủ vài cho đến vài chục tinh trùng tương đối bình thường trong một mẫu tinh trùng là đủ thụ tinh cho số noãn tương ứng, do vậy rất khó để xác định chất lượng tinh trùng có ảnh hưởng đến thụ tinh, phôi phân chia, chất lượng phôi hay tỷ lệ có thai hay không. Nghiên cứu của Chang 2011 trên 65 trường hợp tiêm tinh trùng vào bào tương noãn với tinh trùng ít yếu dị dạng nặng cho thấy tỷ lệ thụ tinh là 90,8%, cao hơn nghiên cứu của chúng tôi; tỷ lệ có thai chuyển phôi tươi là 42,9%, tương đương với nghiên cứu của chúng tôi [6]. Một nghiên cứu khác trên 89 trường hợp tinh trùng OAT, ít yếu dị dạng tại Đức năm 2015 có kết quả thụ tinh khá thấp 49,63%, tỷ lệ thai 38,82%, trong đó thai

sinh hóa rất cao 17,65% [7]. Tỷ lệ có thai khá thấp này có thể do tuổi mẹ trung bình trong nghiên cứu này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Tại trung tâm của chúng tôi, tỷ lệ có thai chung sau thụ tinh ống nghiệm ở độ tuổi 30-35 là 53,5%.

Thực tế cho thấy, kết quả thụ tinh và chất lượng phôi trong các trường hợp tinh trùng ít yếu dị dạng nặng ngoài dựa vào chất lượng tinh trùng còn phụ thuộc rất lớn vào kỹ thuật chuẩn bị tinh trùng, tay nghề và kinh nghiệm của chuyên viên phôi học. Hiện tại có một số phương pháp trợ giúp để tìm tinh trùng có khả năng thụ tinh như sử dụng axit hyaluronic chọn tinh trùng không có phân mảnh DNA và có nhân bình thường hoặc IMSI (intra cytoplasmic morphologically selected sperm) dùng kính phóng đại để phát hiện không bào ở đầu tinh trùng. Tuy nhiên, với mẫu tinh trùng ít yếu dị dạng nặng, các biện pháp hỗ trợ này cũng ít có tác dụng. Chúng tôi đã sử dụng phương pháp rửa mẫu ly tâm lấy cặn để thu được toàn bộ tinh trùng, sau đó cho vào các dải môi trường trên đĩa swim-out (đĩa tìm) để có thể dễ dàng phát hiện thấy tinh trùng sống hơn. Kinh nghiệm của chuyên viên phôi học khi lựa chọn tinh trùng để tiêm vào bào tương noãn đóng vai trò then chốt, đặc biệt với những trường hợp tinh trùng bất thường hoàn toàn.

5. Kết luận

Chuẩn bị tinh trùng cho các trường hợp SOAT/ICSI bao gồm rửa mẫu tinh dịch lấy cặn và đĩa chuẩn bị swim-out là kỹ thuật hiệu quả, tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ phôi và kết quả có thai tốt

Tài liệu tham khảo

1. Hashimoto H, Ishikawa T, Goto S, Koekuchi S, Fujisawa M & Shiotani M. (2010) The effects of severity of oligozoospermia on Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) cycle outcome. *Syst Biol Reprod Med* 56, 91–95
2. Verza S Jr & Esteves SC. (2008) Sperm defect severity rather than sperm Source is associated with lower fertilization rates after intracytoplasmic sperm injection. *Int Braz J Urol* 34, 49–56.
3. De Vos A, Van De Velde H, Joris H, Verheyen G, Devroey P & Van Steirteghem A. (2003) Influence of individual sperm morphology on fertilization, embryo morphology, and pregnancy outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 79, 42–48.
4. Plastira, K., Angelopoulou, R., Mantas, D., Msaouel, P., Lyrakou, S., Plastiras, A. et al. The effects of age on the incidence of aneuploidy rates in spermatozoa of oligoasthenozoospermic patients and its relationship

with ICSI outcome. *Int J Androl.* 2007; 30: 65–72

5. Svalander, P., Jakobsson, A.H., Forsberg, A.S., Bengtsson, A.C., and Wikland, M. The outcome of intracytoplasmic sperm injection is unrelated to "strict criteria" sperm morphology. *Hum Reprod.* 1996; 11: 1019–1022
6. Ching-Chang, TsaiFu-Jen Huang, Li-Jung Wang, et al. (2011). Clinical outcomes and development of children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using extracted testicular sperm or ejaculated extreme severe oligo-astheno-teratozoospermia sperm: a comparative study. *Fertil Steril.* September 2011, Volume 96, Issue 3, Pages 567–571.
7. V. Nordhoff, R. K. Fricke, A. N. Schüring et al. (2015). Treatment strategies for severe oligoasthenoteratozoospermia (OAT) (<0.1 million/mL) patients. *American Society Andrology*, Volume 3, Issue 5, September 2015, 856–863