

# KẾT QUẢ NUÔI CẤY PHÔI Ở CÁC TRƯỜNG HỢP CÓ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

Nguyễn Văn Trung, Lê Minh Tâm, Cao Ngọc Thành  
 Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

## Tóm tắt

**Mục tiêu:** Đánh giá ảnh hưởng của bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang đến kết quả nuôi cấy phôi trong thụ tinh ống nghiệm.

**Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả trên 80 bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang và 133 bệnh nhân có buồng trứng bình thường được điều trị bằng phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm tại bệnh viện Đại học Y Dược Huế từ 12/2015 đến 01/2016.

**Kết quả:** Có sự khác biệt về các đặc điểm lâm sàng và quá trình kích thích buồng trứng giữa nhóm có và không có hội chứng buồng trứng đa nang. Không có sự khác biệt về tỉ lệ trứng trưởng thành, tỉ lệ thụ tinh, tỉ lệ phôi tốt giữa nhóm có và không có hội chứng buồng trứng đa nang.

**Kết luận:** Bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang hoàn toàn có khả năng thu được chất lượng trứng tốt và đủ khả năng phát triển thành phôi tốt như bệnh nhân có buồng trứng bình thường.

## Abstract

**OUTCOME OF INCUBATE EMBRYO WITH PATIENTS HAD POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (PCOS) IN INVITRO FERTILIZATION**

**Purpose:** This study aims to determine impact of patients had PCOS to outcome of incubate in vitro fertilization.

**Methods:** we carried out in Center for Reproductive Endocrinology and Infertility, Hue University Hospital in total of 80 patients with PCOS and 133 patients treatment with in vitro fertilization from 12/2015 to 01/2016.

**Results:** There are differences in the clinical characteristics and the process of ovarian stimulation between the groups with and without polycystic ovary syndrome. There are no difference in the rate of mature oocyte, fertilization rate, grade of embryo between the groups with and without polycystic ovary syndrome.

**Conclusion:** Patients with polycystic ovary syndrome perfectly capable of retrieval good grade of oocyte and developed into good grade embryos as well as patients with normal ovaries.

có thể có thai với biện pháp hỗ trợ sinh sản nhằm cải thiện chức năng của buồng trứng. Cụ thể bệnh nhân sẽ được sử dụng các phác đồ kích thích buồng trứng để thu được những nang trứng trưởng thành để thực hiện chương trình thụ tinh trong ống nghiệm [2]. Theo một số báo cáo của các tác giả trứng thu được từ những bệnh nhân này thường có số lượng trứng nhiều hơn so với những bệnh nhân không có hội chứng PCOS, nhưng những trứng này thường có chất lượng không tốt dẫn đến tỉ lệ thụ tinh thấp, tỉ lệ phôi phân cắt kém, phôi chất lượng xấu, tỉ lệ thai làm tổ thấp và tỉ lệ xảy thai cao [3].

Mặc dù vậy những tài liệu gần đây cho thấy sự cải thiện trong số lượng trứng thu hồi và chất lượng di truyền của trứng thể hiện rất ít thể dị bội nhưng tỉ lệ thai thấp và tỉ lệ xảy thai vẫn cao. Điều này cho thấy có sự ảnh hưởng đến sự trưởng thành của trứng và khả năng phát triển của phôi [1].

Do đó để đánh giá mức độ ảnh hưởng của hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS) lên quá trình

nuôi cấy phôi trong ống nghiệm chúng tôi thực hiện đề tài: “Kết quả nuôi cấy phôi ở các trường hợp đa nang buồng trứng thụ tinh trong ống nghiệm”.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên tổng số 80 chu kỳ điều trị bệnh nhân có hội chứng PCOS và 133 bệnh nhân có buồng trứng bình thường bằng kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm tại Trung tâm Nội tiết sinh sản và vô sinh (HUECREI), Bệnh viện Đại học Y Dược Huế trong thời gian từ tháng 12/2014 đến tháng 01/2016. Nghiên cứu theo phương pháp mô tả cắt ngang.

### Vật liệu nghiên cứu và các bước tiến hành

Những trường hợp có chỉ định thụ tinh trong ống nghiệm sẽ được kích thích buồng trứng cho người vợ từ ngày 2 chu kỳ. Sau khi nang noãn trưởng thành sẽ tiến hành chọc hút trứng sau tiêm hCG 34-36 giờ dưới sự hướng dẫn của siêu âm đầu dò âm đạo.

Trứng sau khi chọc hút sẽ được nuôi cấy trong môi trường G-IVF plus (Vitrolife, Sweden) trong vòng 2 giờ để ổn định và trưởng thành. Sau đó tiến hành tách lớp tế bào hạt và tế bào vành tia bên ngoài dưới tác động cơ học của denude pipette có đường kính 135µm (Vitrolife, Sweden) và hoạt tính của enzyme hyaronurase 80 IU (Hyase 10X, Vitrolife, Sweden). Trứng được nuôi cấy tiếp trong môi trường G-IVF plus trong 1 giờ trước khi tiến hành thụ tinh ICSI. Tinh trùng được xử lý với quy trình lọc rửa theo thang nồng độ với Silselect (Fertipro, Belgium) và Flushing (Fertipro, Belgium) để chọn lọc được những tinh trùng tốt để tiến hành thụ tinh. Trứng sau khi cấy thụ tinh sẽ được nuôi cấy đơn trong 20 µl giọt môi trường G1 plus (Vitrolife, Sweden) có phủ dầu và đặt trong tủ nuôi cấy Galaxy 170R được cài đặt với nhiệt độ 37°C, 5% CO<sub>2</sub> và 8% O<sub>2</sub> trong 3 ngày.

Phôi được đánh giá hình thái vào các mốc thời gian 16 -18 giờ, 42 - 44 giờ và 64 - 67 giờ sau thụ tinh theo phân loại của Scott và cộng sự [4]. Phôi được đánh giá là phôi tốt khi có số lượng phôi bào lớn hơn 6, tỉ lệ mảnh vỡ dưới 20% và không có sự xuất hiện của phôi bào đa nhân.

Xử lý thống kê với phần mềm SPSS 19 for Windows với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị p < 0.05.

## 3. Kết quả nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 80 đối tượng bệnh nhân có hội chứng PCOS và 133 bệnh nhân không có hội chứng PCOS. Chúng tôi

ghi nhận các thông số về chỉ số cơ thể BMI và số ngày kích thích của hai đối tượng nghiên cứu có sự tương đồng lẫn nhau 20,45±2,40 và 8,45±2,3 đối với bệnh nhân có PCOS là 20,81±2,2 và 8,66±1,22 đối với bệnh nhân bình thường.

### 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

**Bảng 1.** Đặc điểm bệnh nhân tham gia điều trị

Đặc điểm	Bệnh nhân có PCOS(80)	Bệnh nhân không có PCOS (133)	Pvalue
Tuổi	30,41±2,95	35,32±5,05	0,00
Chỉ số BMI	20,45±2,40	20,81±2,2	0,267
Vô sinh nguyên phát(%)	71,3	55,6	
Vô sinh thứ phát(%)	28,7	44,4	
Kinh nguyệt đều(%)	36,3	86,5	
Kinh nguyệt không đều (%)	63,7	13,5	
AMH(ng/ml)	12,26±7,17	4,25±4,91	0,00

Các đặc điểm như độ tuổi và chỉ số AMH có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nhân có hội chứng PCOS và nhóm bệnh nhân có buồng trứng bình thường. Hầu hết các bệnh nhân có hội chứng PCOS đều thuộc loại vô sinh nguyên phát và có chu kỳ kinh nguyệt không đều (71,3% và 63,7%) trong khi đó tỉ lệ vô sinh nguyên phát ở nhóm có buồng trứng bình thường và có chu kỳ kinh nguyệt không đều có tỉ lệ thấp (55,6% và 13,5%)

### 2. Đặc điểm chu kỳ kích thích buồng trứng

**Bảng 2.** Đặc điểm chu kỳ kích thích buồng trứng

Đặc điểm	Bệnh nhân có PCOS(80)	Bệnh nhân không có PCOS (133)	Pvalue
Đỉnh E2(pg/ml)	3005,38±1826,20	1828,73±981,91	0,00
Số ngày kích trứng	8,45±2,37	8,66±1,22	0,391
Số nang ≥14mm	14,36±7,18	9,23±2,01	0,00
Tổng liều FSH(IU)	1670,94±472,16	2176,07±906,56	0,00
Số trứng chọc hút	18,51±11,09	9,73±5,95	0,00
Số trứng MI	15,59±10,03	8,21±5,41	0,00

Chúng tôi đều tìm thấy sự khác biệt của các chỉ số đỉnh Estradiol, số nang trứng trên 14mm, tổng liều FSH, số trứng chọc hút và số trứng trưởng thành đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai đối tượng nghiên cứu.

### 3. Đặc điểm quá trình nuôi cấy phôi

**Bảng 3.** Kết quả quá trình nuôi cấy phôi

Đặc điểm	Bệnh nhân có PCOS(80)	Bệnh nhân không có PCOS (133)	Pvalue
Tỉ lệ trứng MI(%)	77,69±24,35	82,46±16,85	0,125
Tỉ lệ thụ tinh(%)	74,76±16,60	84,51±83,22	0,311
Tỉ lệ phôi tốt(%)	84,12±16,19	82,87±3,22	0,619

Mặc dù giữa hai đối tượng nghiên cứu có sự khác biệt khá lớn về các đặc điểm lâm sàng và quá trình kích thích buồng trứng tuy nhiên các thông số như tỉ lệ trứng trưởng thành, tỉ lệ thụ tinh và tỉ lệ phôi tốt không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

#### 4. Bàn luận

Trong hai đối tượng nghiên cứu của chúng tôi được chọn lọc ngẫu nhiên, tuy nhiên có sự khác biệt lớn về độ tuổi. Ở đối tượng có hội chứng PCOS có độ tuổi là  $30,41 \pm 2,95$  tuổi thấp hơn hẳn so với đối tượng không có hội chứng buồng trứng đa nang  $35,32 \pm 5,05$  tuổi. Sự khác biệt này có thể ảnh hưởng đến tỉ lệ trứng trưởng thành, tỉ lệ thụ tinh và tỉ lệ phôi tốt thu được trong nghiên cứu của chúng tôi.

Thông thường một bệnh nhân có hội chứng PCOS thường liên quan đến các rối loạn chuyển hóa, đặc biệt liên quan đến béo phì [5]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi khi so sánh chỉ số cơ thể giữa hai nhóm đối tượng nghiên cứu thì khác biệt này là không đáng kể và thuộc trong nhóm có chỉ số cơ thể bình thường (từ 18,5 đến 25). Do đó những rối loạn trong chuyển hóa đối với người bệnh có hội chứng PCOS trong nghiên cứu của chúng tôi có thể được giảm xuống đáng kể và ít có khả năng ảnh hưởng đến chất lượng của trứng thu được sau quá trình kích thích buồng trứng.

Đáng lưu ý là trong nghiên cứu của chúng tôi là số chỉ số AMH và số nang trứng có đường kính lớn hơn 14mm của nhóm có hội chứng PCOS đều cao hơn so với nhóm không có hội chứng PCOS và khác biệt này có ý nghĩa về mặt thống kê. Sự khác biệt này cho thấy mức độ dự trữ buồng trứng của các bệnh nhân có PCOS khá là cao và cũng thể hiện rõ bệnh lý của các bệnh nhân này [3, 6]. Tuy nhiên sự khác biệt giữ giá trị AMH chúng tôi thu được có khả năng cao liên quan đến độ tuổi của hai nhóm nghiên cứu. Cụ thể độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân có hội chứng PCOS là 30,41 tuổi trong khi đó ở đối tượng bệnh nhân không có hội chứng PCOS lên đến 35,32 tuổi là độ tuổi mà bệnh nhân bắt đầu có biểu hiện của suy giảm chức năng buồng trứng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có sự gia tăng đáng kể nồng độ Estradiol đáng kể trong quá trình kích thích buồng trứng đối với bệnh nhân có hội chứng PCOS 3005,38 pg/ml trong khi đối với bệnh nhân bình thường chỉ là 1828,73 pg/ml và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Theo nhiều nghiên cứu của các tác giả sự gia tăng về nồng độ Estradiol trong quá trình kích thích buồng trứng ảnh hưởng rất lớn đến sự sinh trứng trong cơ thể người phụ nữ. Sự tăng tiết Estradiol có thể dẫn đến sự tăng cao nồng độ LH trong quá trình kích thích buồng trứng và [3, 7]. Sự gia tăng nồng

độ LH làm ngăn chặn chức năng của FSH, kể quả gây ra những bất thường trong chức năng của các tế bào granulose cell, thúc đẩy quá trình trưởng thành trứng còn non theo con đường ức chế sự trưởng thành của trứng. Quá trình này có thể ảnh hưởng sâu sắc đến quá trình giảm phân của trứng, làm cho hoạt động giảm phân bất thường, tổng xuất thể cực chứa nhiễm sắc thể bình thường của trứng. Chính những ảnh hưởng này tác động rất lớn đến chất lượng của trứng và phôi sau này [1].

Mặc dù nhiều nghiên cứu biểu hiện về mặt lâm sàng và quá trình kích thích buồng trứng đối với những bệnh nhân có hội chứng PCOS có những đặc điểm bất lợi đến quá trình sinh trứng và ảnh hưởng nhiều đến chất lượng trứng thu được sau quá trình kích thích. Do đó báo cáo trước đây của các tác giả đều cho thấy có sự giảm đáng kể chất lượng của phôi hình thành từ trứng thu được của các chu kì điều trị thụ tinh ống nghiệm đối với những bệnh nhân có hội chứng PCOS [8, 9]. Sự suy giảm chất lượng của phôi được cho là do ảnh hưởng của các yếu tố bên trong và bên ngoài buồng trứng [10]. Những thay đổi bên ngoài buồng trứng của bệnh nhân mắc hội chứng đa nang có thể kể đến là: sự tăng tiến androgen (E2), giảm hàm lượng FSH, tăng tiết LH trước khi rụng trứng [11]. Nhưng yếu tố bên ngoài này gây hại đến phá hủy sự phân chia nhiễm sắc thể. Những tổn thương đó gây ra những thay đổi về mặt di truyền cũng như khả năng phát triển của phôi [7, 12]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi những bệnh nhân mắc hội chứng PCOS vẫn cho trứng có chất lượng tốt và không có sự khác biệt đối với những bệnh nhân có buồng trứng bình thường. Chất lượng của trứng được thu hồi từ các bệnh nhân có hội chứng PCOS cho tỉ lệ trứng trưởng thành gần như tương đương với trứng trưởng thành thu được từ những bệnh nhân bình thường 74,76% so với 82,46% tương ứng. Tỉ lệ thụ tinh mặc dù thấp hơn đối với đối tượng có hội chứng buồng trứng đa nang 74,76% so với 84,51% ở đối tượng có buồng trứng bình thường nhưng khác biệt này không có ý nghĩa về mặt thống kê. Tỉ lệ phôi tốt thu được từ nhóm có hội chứng PCOS tương đương với nhóm không có hội chứng PCOS 84,12% so với 82,87%. Kết quả này thu được phù hợp với nghiên cứu của các tác giả Weghofer ; Harris và Sahu [5, 7, 13]. Khác biệt thấp giữa chất lượng trứng thu được từ hai nhóm nghiên cứu trên được thể hiện khá rõ

trong nghiên cứu của Sundvall được tiến hành vào năm 2015 khi quan sát sự phát triển của phôi của hai đối tượng với hệ thống timelapse. Theo những hình ảnh sự phát triển của phôi thu được từ nghiên cứu của Sundvall và cs., thì không có sự khác biệt nào giữa hai nhóm và đã khẳng định không có mối liên quan của hội chứng PCOS và khả năng phát triển của phôi [14].

#### Tài liệu tham khảo

1. Qiao, J. and H.L. Feng, Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Human Reproduction Update*, 2010. 17(1): p. 17-33.
2. Shang, K., et al., Endometrial Abnormality in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Reproductive Sciences*, 2012. 19(7): p. 674-683.
3. Wood, J.R., et al., Molecular Abnormalities in Oocytes from Women with Polycystic Ovary Syndrome Revealed by Microarray Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007. 92(2): p. 705-713.
4. Scott, R.T., Jr., et al., Embryology training for Reproductive Endocrine fellows in the clinical human embryology laboratory. *J Assist Reprod Genet*, 2014.
5. Harris, S.E., et al., Metabolism and karyotype analysis of oocytes from patients with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 2010. 25(9): p. 2305-2315.
6. Dumesic, D.A., V. Padmanabhan, and D.H. Abbott, Polycystic Ovary Syndrome and Oocyte Developmental Competence. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2008. 63(1): p. 39-48.
7. Weghofer, A., et al., Lack of association between polycystic ovary syndrome and embryonic aneuploidy. *Fertility and Sterility*, 2007. 88(4): p. 900-905.
8. Marquard, K.L., et al., Polycystic ovary syndrome and

#### 5. Kết luận

Mặc dù những bệnh nhân mắc hội chứng PCOS có những đặc điểm lâm sàng và rối loạn chuyển hóa làm ảnh hưởng đến quá trình sinh trứng trong cơ thể. Tuy nhiên các bệnh nhân mắc phải hội chứng PCOS hoàn toàn có khả năng sản sinh những trứng có chất lượng thụ tinh tốt và cho phôi có chất lượng tốt.

maternal obesity affect oocyte size in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertility and Sterility*, 2011. 95(6): p. 2146-2149.e1.

9. Wissing, M.L., et al., Impact of PCOS on early embryo cleavage kinetics. *Reproductive BioMedicine Online*, 2014. 28(4): p. 508-514.

10. Swanton, A., et al., IVF outcome in women with PCOS, PCO and normal ovarian morphology. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2010. 149(1): p. 68-71.

11. McCormick, B., et al., Effects of polycystic ovarian syndrome on in vitro fertilization-embryo transfer outcomes are influenced by body mass index. *Fertility and Sterility*, 2008. 90(6): p. 2304-2309.

12. Chen, S. and J. Song, Oocyte quality and embryo quality of infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Fertility and Sterility*, 2008. 90: p. S132.

13. Sahu, B., et al., Comparison of oocyte quality and intracytoplasmic sperm injection outcome in women with isolated polycystic ovaries or polycystic ovarian syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2007. 277(3): p. 239-244.

14. Sundvall, L., et al., Unaltered timing of embryo development in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a time-lapse study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2015. 32(7): p. 1031-1042.