

KẾT QUẢ THAI CỦA NHỮNG CHU KỲ IVM CÓ HOẶC KHÔNG CÓ NOÃN TRƯỞNG THÀNH (MII) TẠI THỜI ĐIỂM CHỌC HÚT

Lê Hoàng Anh^(1,2), Phạm Thanh Xuân⁽¹⁾, Lâm Anh Tuấn^(1,2), Hồ Mạnh Tường^(1,2)

(1) Bệnh viện An Sinh, (2) Đại học Quốc gia - TP.HCM

Tóm tắt

Mục tiêu: So sánh kết quả thai của các chu kỳ IVM có hoặc không có noãn trưởng thành vào thời điểm chọc hút. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu trên 207 bệnh nhân PCOS (buồng trứng đa nang) điều trị TTON bằng kỹ thuật IVM (nuôi trưởng thành noãn trong ống nghiệm) tại IVFAS, bệnh viện An Sinh từ 7/2012 đến 6/2013. Bệnh nhân được tiêm FSH (100IU/ngày trong 3 ngày) và hCG (10000 IU) để kích thích phóng noãn. Noãn được đánh giá sự trưởng thành ngay thời điểm chọc hút. Bệnh nhân được chia làm 2 nhóm dựa trên sự hiện diện của noãn trưởng thành vào thời điểm chọc hút. Bệnh nhân được chuyển phôi vào ngày 2 và phôi được lựa để chuyển xuất phát từ các noãn GV được nuôi trưởng thành trong ống nghiệm. **Kết quả:** Trong 207 chu kỳ IVM được khảo sát, có 63 chu kỳ có noãn trưởng thành và 144 chu kỳ không có noãn trưởng thành vào thời điểm chọc hút. Các chu kỳ có MII vào thời điểm chọc hút có tỷ lệ trưởng thành noãn và số lượng phôi trữ cao hơn các chu kỳ không có MII vào thời điểm chọc hút (66.4% vs 55.1%, 1.25 ± 2.2 vs 0.60 ± 1.3 , $p < 0.05$). Tuy nhiên không có khác biệt về tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ phôi tốt, tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ làm tổ giữa 2 nhóm. **Kết luận:** Kết quả điều trị của các chu

kỳ IVM không bị ảnh hưởng bởi sự hiện diện của noãn trưởng thành vào thời điểm chọc hút.

Abstract

Objective: To compare the IVM outcomes between cycles with and without MII at collection. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted on 207 IVM cycles in PCOS patients at IVFAS, An Sinh hospital from July 2012 to June 2013. Patients had FSH (100 IU/day for 3 days) and hCG priming (10,000 IU). Oocyte maturity was assessed at collection. Patients were divided into 2 groups based on the presence of MII at collection. Embryo transfer was done on day 2. Transferred embryos derived from GV oocytes at collection, which matured through IVM process. **Results:** A total of 207 IVM cycles were recruited, in which 63 cycles had and 144 cycles had not MII at collection. Cycles with MII at collection had significantly higher maturation rate and number of extra embryos for freezing compared to cycles without MII (66.4% vs 55.1%, 1.25 ± 2.2 vs 0.60 ± 1.3 , $p < 0.05$, respectively). No difference was found in the rates of fertilization, top-quality embryo, clinical pregnancy and implantation between two groups. **Conclusion:** IVM outcomes are not compromised by the presence of MII oocyte at collection.

1. Đặt vấn đề

Nuôi trưởng thành noãn trong ống nghiệm (IVM-In vitro maturation) là kỹ thuật chọc hút lấy noãn non ở nhiều mức độ khác nhau, nuôi trưởng thành noãn bên ngoài cơ thể, sau đó, cho thụ tinh với tinh trùng, tạo phôi và chuyển phôi vào buồng tử cung. IVM có thể áp dụng ở nhiều đối tượng khác nhau tuy nhiên bệnh nhân có buồng trứng đa nang (PCOS) là chỉ định chủ yếu do nhóm bệnh nhân này có nguy cơ cao của quá kích buồng trứng khi tiêm thuốc [1].

Điểm khác biệt chủ yếu của kỹ thuật IVM so với IVF là việc không sử dụng KTBT (kích thích buồng trứng) hoặc sử dụng hormone với liều tối thiểu được gọi là sử dụng mỗi FSH (follicular stimulating hormone) hoặc mỗi hCG (human chorionic gonadotropin). Báo cáo mới nhất của Fadini vào

2012 [2] lại cho thấy rằng việc sử dụng mỗi FSH và hCG cho kết quả về khả năng trưởng thành và chất lượng của noãn tốt hơn, cải thiện tỷ lệ thai và tỷ lệ làm tổ so với trong các chu kỳ tự nhiên, hoặc các chu kỳ chỉ sử dụng mỗi FSH hay mỗi hCG.

Một số báo cáo ghi nhận có khả năng thu nhận noãn đã trưởng thành trong cơ thể từ các chu kỳ IVM không có KTBT có noãn vượt trội và những noãn này sẽ cho tỷ lệ phôi phát triển và có thai cao hơn. Tại thời điểm chọc hút, nếu buồng trứng có nang khoảng 12mm, 90% bệnh nhân sẽ có noãn trưởng thành trong cơ thể. Hơn thế nữa, noãn trưởng thành trong cơ thể có thể được thu nhận từ những nang <10mm. Kích thước nhỏ nhất của nang noãn chứa noãn trưởng thành trong cơ thể được ghi nhận là 8mm [1,3]

Theo một nghiên cứu gần đây của Chian, trong các chu kỳ không có KTBT, bệnh nhân được chia làm 2 nhóm:

nhóm A có sự hiện diện của noãn trưởng thành, nhóm B không có sự hiện diện của noãn trưởng thành. Nhóm A được chia làm 3 phân nhóm nhỏ hơn: A1- noãn trưởng thành thu nhận từ các nang vượt trội và nang nhỏ, A2- noãn trưởng thành thu nhận chỉ từ các nang vượt trội, A3- noãn trưởng thành thu nhận từ nang nhỏ. Theo Chian, không có sự khác biệt về kết quả thai hay tỷ lệ làm tổ giữa các phân nhóm nhỏ, không có sự khác biệt về tỷ lệ thai được ghi nhận giữa các chu kỳ có hoặc không có noãn trưởng thành vào thời điểm chọc hút (40,1% so với 34,5%) nhưng tỷ lệ trẻ sinh sống có cao hơn ở những chu kỳ có noãn trưởng thành (29,6% so với 16,4%) [3]

Theo Son và cộng sự, những chu kỳ có nang vượt trội (10-14mm) có kết quả thai khi chuyển phôi từ các noãn IVM cao hơn so với những chu kỳ có nang vượt trội <10mm, tỷ lệ noãn trưởng thành tại thời điểm chọc hút cũng cao hơn ở những chu kỳ có nang 10-14mm [4]

Một nghiên cứu lớn khác trên những noãn trưởng thành in vivo của các chu kỳ IVM là của Son và cộng sự. Bệnh nhân được theo dõi nang noãn và có sử dụng mỗi hCG (10000IU) khi độ dày của nội mạc tử cung ≥ 6 mm. Trong tổng số 60 bệnh nhân, có 30 bệnh nhân có noãn trưởng thành vào thời điểm chọc hút, tỷ lệ thai lâm sàng là 40% so với nhóm không có noãn trưởng thành vào thời điểm chọc hút (23,3%) [5]

Đa số các nghiên cứu về IVM hiện nay trên thế giới chủ yếu thực hiện trên nhóm đối tượng theo dõi chu kỳ tự nhiên, các nghiên cứu trên nhóm có sử dụng mỗi FSH và hCG còn ít. Tại Việt Nam, mặc dù kỹ thuật IVM đã được áp dụng từ 2006 nhưng vẫn chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của noãn trưởng thành tại thời điểm chọc hút lên kết quả IVM. Trên cơ sở đó chúng tôi làm nghiên cứu này nhằm cung cấp thêm các dữ liệu về nuôi cấy trưởng thành noãn trong ống nghiệm cho các chuyên viên phôi học và bác sĩ lâm sàng.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đây là một nghiên cứu hồi cứu trên các bệnh nhân bị hội chứng PCOS (buồng trứng đa nang), được nuôi trưởng thành noãn trong ống nghiệm tại IVFAS, bệnh viện An Sinh từ tháng 07/2012 đến tháng 06/2013.

Tiêu chuẩn nhận:

- Bệnh nhân PCOS
- Điều trị TTON bằng phác đồ IVM lần đầu
- Bệnh nhân <38 tuổi

Tiêu chuẩn loại:

- Không chuyển phôi hoặc bất thường về tử cung

Bệnh nhân được KTBT trong 3 ngày với liều FSH là 100 IU/ngày, sau đó bệnh nhân được kích thích rụng trứng bằng 10.000 IU hCG. Chọc hút noãn được tiến

hành 36-38 giờ sau khi tiêm hCG. Noãn trưởng thành vào thời điểm chọc hút sẽ được tiến hành tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI) sau 3-4h. Những noãn chưa trưởng thành sẽ được tiếp tục nuôi cấy và tiến hành ICSI vào ngày hôm sau. Bệnh nhân được chuẩn bị nội mạc tử cung sau ngày chọc hút 1 ngày. Phôi được chuyển cho bệnh nhân được chọn từ các phôi có nguồn gốc từ các noãn nuôi IVM (chuyển phôi ngày 2)

Các số liệu được ghi nhận và xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS 17.0. Các giá trị có $p < 0,05$ được xem là có khác biệt ý nghĩa thống kê.

So sánh các kết quả về labo và lâm sàng giữa các chu kỳ IVM có hoặc không có noãn MII. Các chỉ tiêu đánh giá kết quả bao gồm:

- Số noãn chọc hút trung bình
- Tỷ lệ noãn trưởng thành
- Tỷ lệ thụ tinh
- Tỷ lệ phôi tốt
- Tỷ lệ thai lâm sàng
- Tỷ lệ làm tổ của phôi
- Số phôi trữ lạnh trung bình.

3. Kết quả

Từ tháng 7/2012 đến tháng 6/2013 tại IVFAS có 207 chu kỳ IVM trên các bệnh nhân PCOS. Vào thời điểm chọc hút, noãn sẽ được đánh giá sự trưởng thành. Bệnh nhân được chia làm 2 nhóm dựa trên sự hiện diện của MII tại thời điểm chọc hút: nhóm 1- có noãn trưởng thành vào thời điểm chọc hút (n=63), nhóm 2- không có noãn trưởng thành vào thời điểm chọc hút (n=144). Số chu kỳ IVM có nang noãn trưởng thành vào thời điểm chọc hút là 31,8%.

1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm	Nhóm 1 (n=63)	Nhóm 2 (n=144)	P
Độ tuổi	28,6 \pm 3,0	28,6 \pm 2,9	>0,05
Độ dày NMTC (mm)	11,3 \pm 2,4	10,9 \pm 2,3	

2. Các kết quả labo

	Nhóm 1 (n=63)	Nhóm 2 (n=144)	p
Số lượng noãn chọc hút	15,7 \pm 6,6	13,9 \pm 7,7	NS
Số lượng noãn trưởng thành in vivo	2,43 \pm 1,69	-	-
Tỷ lệ trưởng thành (%)	66,4	55,1	<0,05
Tỷ lệ trưởng thành in vitro (%)	57,6	55,1	NS
Tỷ lệ thụ tinh (%)	78,3	75,0	NS
Tỷ lệ tạo phôi (%)	93,0	91,1	NS
Tỷ lệ phôi tốt (%)	21,2	21,2	NS
Tỷ lệ làm tổ (%)	19,3	20,8	NS
Số phôi trữ trung bình	1,25 \pm 2,2	0,6 \pm 1,3	<0,05

3. Kết quả thai

	Nhóm 1 (n=63)	Nhóm 2 (n=144)	P
Tỷ lệ beta hCG (%)	58,7 (37/63)	52,1 (75/144)	0,449
Tỷ lệ thai lâm sàng (%)	52,4 (33/63)	44,4 (64/144)	0,364

4. Bàn luận

Gần 1/3 số trường hợp thực hiện IVM của chúng tôi có tìm thấy noãn trưởng thành ngay tại thời điểm chọc hút (63/207=31,8%). Tỷ lệ này có thể cao hơn vì có những noãn trưởng thành không phát hiện do chúng tôi phải đánh giá độ trưởng thành của noãn trong điều kiện khó khăn: các tế bào hạt quanh noãn chưa bóc tách và thực hiện trong thời gian ngắn.

Không có sự khác biệt về đặc điểm bệnh nhân giữa 2 nhóm khảo sát. Độ tuổi không phải là tiên lượng cho khả năng có noãn trưởng thành vào thời điểm chọc hút của bệnh nhân. Kết quả này tương tự với những nghiên cứu trên những chu kỳ IVM không có KTBT trên thế giới.

Khác biệt quan trọng và lớn nhất ở 2 nhóm bệnh nhân này là tỷ lệ trưởng thành của noãn. Kết quả ghi nhận được nhóm có noãn trưởng thành vào thời điểm chọc hút có tỷ lệ trưởng thành noãn nói chung cao hơn so với nhóm không có noãn trưởng thành (66,4% so với 55,1%; $p < 0,05$). Tuy nhiên tỷ lệ noãn trưởng thành sau nuôi cấy in-vitro của noãn chưa trưởng thành vào thời điểm chọc hút không khác biệt giữa 2 nhóm (57,6% vs 55,1%; $p > 0,05$), mặc dù có khuynh hướng cao hơn ở nhóm đầu. Kết quả này chứng minh noãn trưởng thành in vivo không gây ảnh hưởng lên khả năng trưởng thành in vitro của các noãn non. Chúng tôi ghi nhận được số noãn trưởng thành trung bình thu nhận tại thời điểm chọc hút ở nhóm 1 là 2,43 \pm 1,69.

Tại thời điểm chọc hút, nếu buồng trứng có nang khoảng 12mm, 90% bệnh nhân sẽ có noãn trưởng thành trong cơ thể. Một số nghiên cứu cho rằng khi có nang vượt trội, chu kỳ điều trị sẽ bị hủy do các tác giả cho rằng nang vượt trội gây tác động phản hồi âm lên vùng dưới đồi và tuyến yên làm giảm chế tiết FSH, gây ra sự thiếu hụt FSH cho các nang nhỏ khiến các nang này bước vào tiến trình

Tài liệu tham khảo

1. Vương Thị Ngọc Lan, Nguyễn Thị Thu Lan. Kỹ thuật trưởng thành noãn trong ống nghiệm: các vấn đề về phôi học và quy trình labo. Trong: Thụ tinh trong ống nghiệm, chủ biên: Hồ Mạnh Tường, Đặng Quang Vinh, Vương Thị Ngọc Lan. NXB giáo dục Việt Nam, 2011; 313-342.
2. Mariabeatrice Dal Canto, Fausta Brambillasca, Mario Mignini Renzini, Giovanni Cotichio, Maria Merola, Monia Lain, Elana De Ponti, Rubens Fadini. Cumulus cell-oocyte complexes retrieved from antral follicles in IVM cycles: relationship between COCs morphology, gonadotropin priming and clinical outcome. J Assist Reprod Genet. 2012; 29:513-519
3. Seong Ho Yang, Pasquale Patrizio, San Hyun Yoon, Jin Ho Lim,

thoái hóa, làm giảm khả năng phôi phát triển đến giai đoạn phôi nang và tỷ lệ thai thấp [1]. Tuy nhiên trong 207 chu kỳ IVM khảo sát của chúng tôi, có 8 chu kỳ có nang 12mm, và tất cả 8 chu kỳ này đều có noãn trưởng thành vào thời điểm chọc hút với tỷ lệ thai lâm sàng là 4/8 = 50%.

Các chỉ số về tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ tạo phôi, tỷ lệ phôi tốt và tỷ lệ làm tổ không khác biệt giữa 2 nhóm. Tuy nhiên nhóm 1 có số phôi được trữ lạnh trung bình cao hơn so với nhóm 2 (1,25 \pm 2,2 vs 0,6 \pm 1,3; $p < 0,05$). Kết quả này có được là do nhóm 1 có tỷ lệ trưởng thành noãn cao hơn nhóm 2, số lượng noãn chọc hút giữa 2 nhóm là như nhau nên số lượng phôi tạo được ở nhóm 1 sẽ cao hơn so với nhóm 2.

Điểm khác biệt quan trọng ở nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu khác là cách lựa chọn phôi chuyển. Các nghiên cứu trên thế giới về IVM chủ yếu không sử dụng các mỗi hormone, bệnh nhân được chuẩn bị NMTC bắt đầu từ ngày chọc hút. Do đó phôi được lựa chọn để chuyển là phôi từ các noãn trưởng thành in vivo. Ngược lại, ở trung tâm chúng tôi, bệnh nhân được chuẩn bị NMTC lùi lại 1 ngày so với ngày chọc hút. Vào ngày chuyển phôi, niêm mạc được chuẩn bị là ngày 2, do đó phôi được lựa chọn để chuyển là phôi xuất phát từ các noãn nuôi trưởng thành in vitro.

Tương tự với nghiên cứu của Chian [3], chúng tôi không ghi nhận được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ beta hCG dương tính sau chuyển phôi, cũng như về tỷ lệ thai lâm sàng giữa 2 nhóm khảo sát.

Đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam về so sánh kết quả có thai giữa các chu kỳ IVM có hoặc không có noãn trưởng thành vào ngày chọc hút.

5. Kết luận

Sự hiện diện của noãn trưởng thành vào thời điểm chọc hút không ảnh hưởng đến kết quả thai của các chu kỳ IVM. Nhóm có noãn trưởng thành vào thời điểm chọc hút có tỷ lệ trưởng thành noãn nói chung cao hơn so với nhóm không có noãn trưởng thành vào thời điểm chọc hút. Tần suất có noãn trưởng thành tại thời điểm chọc hút ở các chu kỳ IVM là 31,8%.

Ri Cheng Chian. Comparison of pregnancy outcomes in natural cycle IVF/M cycles with or without mature oocytes retrieved at time of egg collection. System Biology in Reproductive Medicine, 2012; 58:154-159

4. Son WY, Chung JT, Herrero B, Dean N, Demirtas E, Holzer H, Elizur S, Chian RC, Tan SL. Selection of the optimal day for oocyte retrieval based on the diameter of the dominant follicle in hCG-primed in vitro maturation cycles. Hum Reprod, 2008;23:2680-5.

5. Son WY, Chung JT, Demirtas E, Holzer H, Sylvestre C, Buckett W, Chian RC, Tan SL. Comparison of in-vitro maturation cycles with and without in-vitro matured oocytes retrieved. Reprod Biomed Online, 2008;17:59-67.