

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA KỸ THUẬT HỖ TRỢ PHÔI THOÁT MÀNG TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG TỪ THÁNG 7/2012 ĐẾN THÁNG 4/2013

VŨ THỊ BÍCH LOAN

TÓM TẮT

Kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) hiện nay đang rất phát triển ở Việt Nam. Với kỹ thuật này, mặc dù phôi đã được nuôi cấy thành công ngoài cơ thể, nhưng khi cấy vào tử cung, khả năng bám vào niêm mạc tử cung làm tổ của phôi chỉ đạt trung bình khoảng 20%, tỷ lệ thai lâm sàng khoảng 35% và tỷ lệ em bé sinh ra còn thấp hơn nữa. Có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến khả năng làm tổ của phôi. Trong đó, một yếu tố quyết định là phôi phải thoát ra khỏi được màng trong suốt. Kỹ thuật phôi thoát màng đã được triển khai thường quy tại bệnh viện phụ sản Hải Phòng từ tháng 7/2012.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả của kỹ thuật hỗ trợ phôi thoát màng; Nghiên cứu một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả của kỹ thuật phôi thoát màng.

Phương pháp nghiên cứu: Đây là một nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang. Chúng tôi thu thập các số liệu từ tất cả các trường hợp được thực hiện kỹ thuật hỗ trợ phôi thoát màng tại khoa HTSS bệnh viện phụ sản Hải Phòng từ tháng 7/2012 đến tháng 4/2013.

Kết quả: tỷ lệ có thai lâm sàng 41,6%. Chúng tôi nhận thấy một số yếu tố có liên quan có ý nghĩa thống kê tới tỷ lệ có thai như: hình ảnh NMTC, chất lượng phôi chuyển và kỹ thuật chuyển phôi.

Từ khóa: thoát màng, hỗ trợ sinh sản, vô sinh.

SUMMARY

Nowadays In-Vitro-Fertilization is rapidly developing in Vietnam, which involves combining eggs and sperm outside the body in the laboratory. Once an embryo or embryos form, they are then placed in the uterus. However, the percentage of the embryo implant in the lining of the womb is 20% on average, and the rate of pregnancy is about 35% and the live birth rate is even lower. There are many factors that affect the success of the embryo implantation, and one of the decisive agents is the ability to escape from zona pelucidase of the embryo. So the Assisted Hatching has been applied at the Haiphong Maternity Hospital since July 2012.

Objectives: Determine pregnancy rates through assisted hatching (AH) technique; Study some factors affecting the results of AH technique.

Subjects and Methods: This study is retrospective and cross-sectional descriptive. We collected data from all cases conducted by AH at the Department for assisted reproduction of Hai Phong Maternity Hospital from July 2012 to April 2013.

Result: The pregnancy rate in the study is up to 41,6%. We figured out a number of factors related to statistical significance in pregnancy rate such as endometrial image, quality of embryo transferred and embryo transferred techniques.

Keywords: Assisted hatching, infertility, Assisted Reproduction.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) hiện nay đang rất phát triển ở Việt Nam. Với kỹ thuật này, mặc dù phôi đã được nuôi cấy thành công ngoài cơ thể, nhưng khi cấy vào tử cung, khả năng bám vào niêm mạc tử cung làm tổ của phôi chỉ đạt trung bình khoảng 20%, tỷ lệ thai lâm sàng khoảng 35% và tỷ lệ em bé sinh ra còn thấp hơn nữa. Có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến khả năng làm tổ của phôi. Trong đó, một yếu tố quyết định là phôi phải thoát ra khỏi được màng trong suốt. Năm 1989, Cohen và cs. đã chứng minh rằng việc tạo một lỗ thủng trên ZP sẽ giúp phôi TTTON thoát màng dễ hơn và tỉ lệ làm tổ của phôi sẽ cao hơn. Kỹ thuật này được các tác giả đặt tên là kỹ thuật "hỗ trợ thoát màng" (assisted hatching-AH)

Có nhiều phương pháp hỗ trợ phôi thoát màng, có thể làm mỏng hay làm thủng màng trong suốt của phôi bằng cơ học, hóa chất hoặc bằng tia laser. Tại bệnh viện phụ sản Hải Phòng đã triển khai ca hỗ trợ thoát màng bằng acid Tyrode đầu tiên vào tháng 7 năm 2012. Đến nay kỹ thuật này đã được áp dụng thường quy tại khoa HTSS bệnh viện phụ sản HP. Qua 9 tháng thực hiện, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài "đánh giá hiệu quả của kỹ thuật hỗ trợ phôi thoát màng tại BVPS Hải phòng từ tháng 7 năm 2012 đến tháng 4 năm 2013" với 2 mục tiêu sau:

Đánh giá kết quả của kỹ thuật hỗ trợ phôi thoát màng.

Nghiên cứu một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả của kỹ thuật phôi thoát màng.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, hồi cứu.

2. Đối tượng nghiên cứu: Những bệnh nhân được thực hiện hỗ trợ phôi thoát màng tại khoa HTSS BVPS Hải Phòng.

3. Thời gian nghiên cứu: từ tháng 7/2012 đến tháng 4/2013.

4. Xử lý số liệu: Tính toán các tỷ lệ, kiểm định sự khác biệt giữa các tỷ lệ bằng test χ^2 với phần mềm SPSS 16.0.

KẾT QUẢ

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm	Giá trị trung bình	Min-max
Tuổi vợ	32.8 ± 4.2	21 – 45
Số ngày điều trị	8.57 ± 1.26	6 - 13
Số noãn thu được	10.87 ± 3.96	1 – 31
Số noãn thụ tinh	7,21 ± 3,5	1 – 25
Tổng phôi	6.62 ± 4.09	1 – 20
Số phôi chuyển trung bình	4.49 ± 1.63	1 – 6

Bảng 2: Mối liên quan giữa tuổi và có thai LS

Kết quả CL phôi	Có thai LS		Không có thai LS		Tổng	P
	n	%	n	%		
< 30 tuổi	16	44,4	20	55,6	36	0,737
30 – 38 tuổi	24	41,4	34	58,6	58	
> 38 tuổi	2	28,6	5	71,4	7	
Tổng	42	41,6	59	58,4	101	

Bảng 3: Mối liên quan giữa độ dày NMTC và tỷ lệ có thai lâm sàng

Kết quả Độ dày NMTC	Có thai LS		Không có thai LS		Tổng	P
	n	%	n	%		
7 - <14mm	38	41,3%	54	58,7%	92	0.855
≥ 14mm	4	44,4%	5	55,6%	9	

Bảng 4: Mối liên quan giữa hình ảnh NMTC và tỷ lệ có thai lâm sàng

Kết quả Dạng NMTC	Có thai LS		Không có thai LS		Tổng	p	OR (CI 95%)
	n	%	n	%			
3 lá	39	48,8	41	51,2	80	0,004	5,707 (1,558 - 20,910)
Dạng khác	3	14,3	18	85,7	21		
Tổng	42	41,6	59	58,4	101		

Bảng 5: Mối liên quan giữa chất lượng phôi chuyển và tỷ lệ có thai lâm sàng

Kết quả CL phôi	Có thai LS		Không có thai LS		Tổng	P
	n	%	n	%		
Không có phôi độ 3	1	12,5	7	87,5	8	0.034
1 phôi độ 3	9	36	16	64	25	
≥ 2 phôi độ 3	32	47,1	36	52,9	68	
Tổng	42	41,6	59	58,4	101	

Bảng 6: Mối liên quan giữa cách thức chuyển phôi và tỷ lệ có thai lâm sàng

Kết quả Cách ET	Có thai LS		Không có thai LS		Tổng	p	(CI 95%)
	n	%	n	%			
ET dễ	4	44,6	51	55,4	92	0.021	8,367 (1.028 - 68,129)
ET khó	1	9,1	10	90,9	11		
Tổng	4	41,6	59	58,4	101		

BÀN LUẬN

Thành công của một chu kỳ TTTON phụ thuộc vào ba yếu tố chính (1) chất lượng phôi chuyển, (2) sự chấp nhận của niêm mạc tử cung, (3) sự tương tác giữa niêm mạc tử cung và phôi. Để có thể tương tác với NMTC thì phôi phải thoát ra khỏi lớp màng trong suốt (zona pellucida). Người ta thấy rằng quá trình thoát màng chủ yếu phụ thuộc vào hoạt động sản xuất men Lysin của lớp trophectoderm của phôi (Mishra et al 2000). Trong môi trường invitro, nhất là khi môi trường nuôi cấy chưa được tối ưu hóa màng zona có thể bị thay đổi cấu trúc trở nên chắc hơn, dẫn đến quá

trình làm mỏng màng bị ảnh hưởng (Cohen et al, 1990; 1991). Có khoảng 15% các phôi nuôi cấy có màng zona dày hơn bình thường làm cho quá trình thoát màng của phôi bị ảnh hưởng. do đó trong một số trường hợp khi phôi TTON thoát màng NMTC có thể không phù hợp cho phôi làm tổ. đây chính là tiền đề cho sự ra đời của kỹ thuật hỗ trợ phôi thoát màng vào năm 1989 (Malter và Cohen, 1989). Tỷ lệ thành công của các nghiên cứu từ hỗ trợ phôi thoát màng thường không thống nhất, tuy nhiên đa số các nghiên cứu đều cho thấy hỗ trợ phôi thoát màng có hiệu quả trên một số đối tượng chọn lọc như bệnh nhân lớn tuổi, thất bại nhiều lần, FSH cơ bản cao, các chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh, chu kỳ trường thành trứng trong ống nghiệm. Một trong các cơ chế giải thích cho việc gia tăng cơ hội thành công trong các chu kỳ có hỗ trợ thoát màng là giúp cho phôi có thể phát triển nhanh hơn.

Với acid Tyrode, chúng tôi bơm 1 lượng acid (thể tích càng ít càng tốt) để làm thủng hay làm mỏng màng zona. Phương pháp này thường được áp dụng cho các phôi vào giai đoạn ngày 2 hoặc ngày 3 khi màng zona còn tương đối dày, khoang quanh phôi còn tương đối dễ xác định. Tuy nhiên, cần lưu ý là dung dịch acid có thể làm tổn thương các phôi bao sát nơi thực hiện thoát màng, nếu làm thủng màng zona. Do đó hạn chế thời gian phôi tiếp xúc với acid là rất quan trọng khi áp dụng phương pháp này, có thể thực hiện bằng cách thao tác nhanh và kiểm soát lượng acid hợp lý. Việc này đòi hỏi rất nhiều kinh nghiệm và kỹ năng thao tác ở người thực hiện.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong 101 trường hợp thì có 42 trường hợp có thai lâm sàng chiếm tỷ lệ 46%, tỷ lệ có thai sinh hóa là 53%. So sánh với tỷ lệ có thai lâm sàng và tỷ lệ có thai sinh hóa trong nghiên cứu của Vũ Thị Bích Loan tiến hành trên các bệnh nhân làm ICSI thông thường ở cùng trung tâm là 31,1% và 39,5%. Sự khác biệt này cho thấy hiệu quả của kỹ thuật thoát màng giúp phôi phát triển nhanh hơn và dễ bám dính vào buồng tử cung của mẹ hơn.

Tỷ lệ có thai lâm sàng ở phụ nữ >38 tuổi đạt 28,6%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với lứa tuổi trẻ hơn với $p=0,737$, tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Liên Hương là 21,13%, điều này cho thấy liệu thoát màng có cải thiện tỷ lệ có thai ở phụ nữ lớn tuổi không? Chúng tôi cần có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để trả lời câu hỏi này.

Đa thai là một trong những vấn đề đáng quan tâm của TTON. Seif và cs năm 2008 cho thấy trong các chu kỳ hỗ trợ phôi thoát màng, nguy cơ đa thai tăng đến 54%. Nghiên cứu của Đặng Quang Vinh năm

2008 nguy cơ này là 50%. Xu hướng này cũng tìm thấy ở nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ đa thai đạt 48,3%, tỷ lệ làm tổ đạt 19%. Điều này cho thấy hiệu quả thực sự của kỹ thuật hỗ trợ phôi thoát màng trong việc tăng khả năng làm tổ của phôi. Do đó, trong các chu kỳ có hỗ trợ phôi thoát màng, số lượng phôi chuyển là điều cần được quan tâm.

Trong tình hình Việt Nam hiện nay, với tỷ lệ thành công tại các trung tâm vào khoảng 35% như hiện nay, thì việc triển khai thành công kỹ thuật hỗ trợ phôi thoát màng bằng acid Tyrode có thể đưa tỷ lệ thai lâm sàng tăng lên khoảng trên dưới 45%. Kết quả này rất có ý nghĩa khi việc đầu tư hệ thống laser với chi phí lớn còn là vấn đề lớn với không ít trung tâm, acid Tyrode vẫn là lựa chọn đầu tay trong hỗ trợ thoát màng, rất phù hợp với các trung tâm nhỏ, lượng bệnh nhân vừa như chúng tôi.

KẾT LUẬN

Tỷ lệ có thai của kỹ thuật phôi thoát màng tại khoa HTSS bệnh viện Phụ sản Hải Phòng đạt 53%, thai lâm sàng đạt 41,6%.

Tuổi của bệnh nhân, độ dày niêm mạc tử cung không ảnh hưởng đến tỷ lệ có thai. Hình ảnh NMTC, chất lượng phôi chuyển và cách thức chuyển phôi là các yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến tỷ lệ có thai với $p<0,05$.

Các kết quả trên cho thấy dù mới bước đầu thực hiện kỹ thuật hỗ trợ phôi thoát màng bằng acid Tyrode, chúng tôi đã đạt được một kết quả hết sức khả quan, mở ra một triển vọng mới tăng cơ hội được làm cha làm mẹ cho nhiều cặp vợ chồng hiếm muộn của thành phố và khu vực.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đặng Quang Vinh và cs (2008), "So sánh hiệu quả của hỗ trợ phôi thoát màng bằng Laser và acid Tyrode trong thụ tinh trong ống nghiệm", *Kỹ thuật vi thao tác trong hỗ trợ sinh sản 2009*, tr 135-142.
2. Vũ Thị Bích Loan và cs (2011), "Đánh giá kết quả kỹ thuật ICSI tại khoa HTSS – Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng từ tháng 11/2009 đến tháng 5/2011", *Hội nghị sản phụ khoa Việt Pháp 2012*, tr 182-190.
3. Sief MMW, Edi-Osagie EC, FarquharC et al (2007) Assisted hatching on assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev*,4: CD001894.
4. Cohen J. (1991) Assisted hatching of human embryos. *In vitro ferti and embryo transfer*; 8: 179-90.
5. Swee Lian Liow DVM, MSc, PhD (2008) "Assisted hatching to improve implantation", hội thảo chuyên đề "Làm thế nào để tăng tỷ lệ làm tổ của phôi trong thụ tinh trong ống nghiệm", tr 1-3.