

KỸ THUẬT TRƯỞNG THÀNH NOÃN TRONG ỐNG NGHIỆM - QUÁ KHỨ, HIỆN TẠI VÀ TƯƠNG LAI

Vương Thị Ngọc Lan

Bộ môn Phụ sản, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh



GIỚI THIỆU

Kỹ thuật trưởng thành noãn trong ống nghiệm (IVM: In-vitro Maturation of Oocytes) được Pincus và Enzmann mô tả lần đầu tiên năm 1935 trên thỏ. Từ đó, IVM trở thành kỹ thuật chính trong chăn nuôi để nhân giống các loài động vật quý (Pincus và Enzmann, 1935). IVM ở người được báo cáo đầu tiên năm 1965, nhưng mãi đến năm 1991, trường hợp thành công đầu tiên và sinh từ kỹ thuật IVM mới được ghi nhận (Cha và cs, 1991). Điểm khác cơ bản của kỹ thuật IVM so với thụ tinh ống nghiệm (IVF: In-vitro Fertilization) là việc thu nhận noãn ở giai đoạn còn non (giai đoạn GV), chưa hoàn thành quá trình giảm phân. Ưu điểm chính của kỹ thuật IVM là an toàn do không thực hiện kích thích buồng trứng, thuận tiện, đơn giản, giảm chi phí và giảm gánh nặng điều trị cho bệnh nhân. Với những ưu điểm như vậy, IVM được trông đợi có vị trí quan trọng trong hệ thống các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Tuy nhiên, IVM chưa được thực hiện nhiều ở các trung tâm IVF trên thế giới. Vấn đề chính của IVM là tỉ lệ trưởng thành noãn, sự phát triển của phôi tạo được từ noãn trưởng thành trong ống nghiệm thấp hơn đáng kể so với từ noãn trưởng thành trong cơ thể. Ngoài ra, tỉ lệ thai của IVM cũng thấp hơn IVF. Hiện nay, nhiều nghiên cứu cơ bản về IVM đã giúp các nhà khoa học hiểu biết sâu hơn về quá trình trưởng thành của noãn bên ngoài cơ thể, từ đó, điều chỉnh các phác đồ thực hiện IVM để cải thiện tỷ lệ thành công. IVM dần có vị trí quan trọng trong các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản và có tiềm năng ứng dụng rộng rãi trong điều trị hiếm muộn.

CHỈ ĐỊNH CỦA IVM

Kỹ thuật IVM không sử dụng kích thích buồng trứng nên được chỉ định chủ yếu cho nhóm phụ nữ có

nguy cơ quá kích buồng trứng như hội chứng buồng trứng đa nang hay hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm, các phụ nữ có AFC hay AMH cao. Gần đây, các phác đồ kích thích buồng trứng có nhiều tiến bộ như sử dụng GnRH đối vận để ức chế tuyến yên đã cho phép việc sử dụng GnRH đối vận thay thế hCG tạo khởi động trưởng thành noãn, việc làm này giúp giảm thiểu đến hầu như không còn quá kích buồng trứng ở nhóm bệnh nhân nguy cơ cao này. Do đó, nhiều chuyên gia đã đặt lại câu hỏi liệu IVM còn có vai trò gì ở nhóm bệnh nhân này không, tuy nhiên, ngoài việc tránh quá kích buồng trứng, IVM vẫn có nhiều ưu điểm khác như tránh các tác động của estrogen ở nồng độ cao do kích thích buồng trứng lên cơ thể như huyết khối tĩnh mạch, tránh nguy cơ xoắn vỡ, xuất huyết buồng trứng do buồng trứng to sau kích thích buồng trứng và giảm chi phí do không sử dụng thuốc kích thích buồng trứng.

IVM còn được chỉ định cho các trường hợp có buồng trứng bình thường do chi phí IVM thấp.

Một số bệnh nhân có kháng gonadotropins, quá trình kích thích buồng trứng kéo dài cho đáp ứng buồng trứng chậm, trong tình huống này, thay vì hủy chu kỳ điều trị, bệnh nhân có thể được chỉ định thực hiện IVM. Một số chu kỳ điều trị, bệnh nhân có tỉ lệ trưởng thành noãn thấp (<50% số noãn trưởng thành trên tổng số noãn thu được) mặc dù được kích thích buồng trứng với phác đồ chuẩn, kích thước nang noãn lớn, IVM cũng là một giải pháp để tăng tỷ lệ trưởng thành noãn ở các phụ nữ này.

Một chỉ định khác của IVM là bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém do giảm dự trữ buồng trứng (Liu và cs, 2003). Ở các bệnh nhân này, cho dù kích thích buồng trứng với liều cao, số noãn cũng không thể tăng

được, vì vậy, IVM được chỉ định với hy vọng thu nhận thêm được noãn và nhất là giảm gánh nặng chi phí cho các bệnh nhân.

Gần đây, bảo tồn khả năng sinh sản cho các bệnh nhân trước điều trị ung thư rất được chú trọng. Những tiến bộ trong điều trị ung thư giúp tăng cơ hội sống sót cho bệnh nhân, bên cạnh đó, các độc chất của ung thư cũng đưa đến tình trạng suy buồng trứng sớm. Do đó, với mục đích đảm bảo chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân sau điều trị ung thư, các biện pháp bảo tồn khả năng sinh sản được áp dụng như trữ lạnh noãn, trữ lạnh phôi hay trữ lạnh mô buồng trứng. Trữ lạnh noãn và phôi, bệnh nhân cần được kích thích buồng trứng, tuy nhiên, một số bệnh nhân cần điều trị ung thư ngay, thời gian không cho phép để hoàn thành kích thích buồng trứng, hơn nữa, một số loại ung thư nhạy cảm với estrogen, IVM là một giải pháp cho các trường hợp này. Trữ lạnh mô buồng trứng đòi hỏi phẫu thuật để lấy mô nên chỉ thuận tiện cho các trường hợp ung thư cần phẫu thuật. Kỹ thuật IVM áp dụng trong bảo tồn khả năng sinh sản còn khá mới, với chỉ có một vài thai kỳ được báo cáo từ kỹ thuật này (Chian và cs, 2013).

QUY TRÌNH KỸ THUẬT IVM

Các bước cơ bản của quy trình IVM khá giống với IVF. IVM khác với IVF chủ yếu ở phác đồ lâm sàng do IVM không áp dụng kích thích buồng trứng và chọc hút noãn trong kỹ thuật IVM là để thu nhận noãn chưa trưởng thành, chủ yếu ở giai đoạn túi nhân (GV: germinal vesicle).

Phác đồ lâm sàng của IVM gồm 3 phác đồ chính

Không sử dụng gonadotropins

Đây là phác đồ đầu tiên được sử dụng trong IVM cho bệnh nhân có hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm (Trounson và cs, 1994). Bệnh nhân không sử dụng bất kỳ loại thuốc nào. Thông thường, các bệnh nhân này có số lượng lớn nang noãn thứ cấp (khoảng 30-40 nang). Bệnh nhân được siêu âm theo dõi, chọc hút noãn được tiến hành khi nang lớn nhất có kích thước nhỏ hơn 10-12mm. Ở giai đoạn này, buồng trứng chưa có hiện tượng vượt trội của nang noãn, như vậy, các nang noãn nhỏ không bị thoái hóa do tác động của phản hồi âm làm giảm FSH của nang vượt trội. Phác đồ này phù hợp cho các bệnh nhân làm IVM mà có chu kỳ phóng noãn bình thường (Fadini và cs., 2009). Đây là kiểu IVM thật sự, khi chọc hút noãn, tất cả khối tế bào hạt - noãn (OCC: Oocyte Cumulus Complex) thu nhận được đều ở giai đoạn GV. Quá trình trưởng thành noãn bên ngoài thường cần 30-48 tiếng trước khi cho thụ tinh với tinh trùng bằng kỹ thuật tiêm tinh

trùng vào bào tương noãn (ICSI: Intracytoplasmic Sperm Injection).

"Mỗi FSH"

Một phác đồ thay thế nhằm làm tăng số noãn thu được và tăng tỉ lệ trưởng thành noãn là sử dụng mỗi FSH. Các tế bào hạt của nang noãn thứ cấp có đáp ứng với FSH, do đó, việc sử dụng một lượng nhỏ FSH sẽ làm cải thiện chất lượng của nang noãn, tăng số lượng và chất lượng của noãn thu nhận được. Từ năm 1999 đến 2000, phác đồ này được thử nghiệm trên bệnh nhân có chu kỳ phóng noãn bình thường và bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang với kết quả không luôn luôn ổn định (Suikkari và cs. 2000; Mikkelsen và Lindenberg, 2001). Trong phác đồ này, bệnh nhân được sử dụng FSH 150 IU/ngày trong 3 ngày, bắt đầu từ ngày 2 hay ngày 3 của chu kỳ kinh tự nhiên hay sau dùng thuốc tạo kinh, theo sau bởi một khoảng nghỉ ngắn không có thuốc. Khoảng nghỉ ngắn không thuốc này được ghi nhận cải thiện chất lượng noãn do tạo ra các tác động của hiện tượng thoái hóa nhẹ (Nivet và cs, 2012). Thoái hóa thường được xem là sự chết đi của nang noãn. Tuy nhiên, giai đoạn sớm của quá trình thoái hóa tạo ra các biến cố được noãn nhận biết như các tín hiệu của nang trước phóng noãn bao gồm sự gia tăng tổng hợp androgen, progesterone và giảm chuyển hóa của tế bào hạt. Tính toán khoảng nghỉ này một cách cẩn thận sẽ giúp thu được noãn non có chất lượng tốt ở người. Hiện tại, khoảng nghỉ này được tìm thấy dao động từ 42-46 giờ, nghĩa là chọc hút noãn được tiến hành ở thời điểm 42-46 giờ sau tiêm mũi FSH cuối cùng. Phác đồ "mỗi FSH" cũng là phác đồ IVM thật sự, khi chọc hút noãn, tất cả noãn thu được đều ở giai đoạn GV với đặc trưng là các tế bào hạt gắn chặt với noãn thông qua các liên kết xuyên màng trong suốt (TZP: transzonal projection).

"Mỗi FSH và hCG"

Bệnh nhân được tiêm 3 ngày FSH 150 IU/ngày theo sau bởi hCG 10.000 IU. Trong thực tế, phác đồ này cho kết quả trưởng thành noãn tăng rõ rệt (Chian và cs, 2000). Tuy nhiên, phác đồ này không còn đúng nghĩa là IVM vì khi chọc hút noãn, noãn thu nhận được ở nhiều giai đoạn trưởng thành khác nhau, một số đã trưởng thành bên trong cơ thể, một số ở giai đoạn vỡ túi nhân (GVBD: germinal vesicle break-down) và một số ở giai đoạn GV. Với nhiều đoàn hệ nang noãn trưởng thành ở các giai đoạn khác nhau như vậy, phác đồ cấy trưởng thành noãn và thụ tinh noãn trong labo phức tạp hơn, cần nguồn vật lực và nhân lực nhiều hơn. Ngoài ra, khi dùng hCG, các TZP sẽ không còn gắn kết chặt chẽ với noãn, các noãn chọc hút được và

các phôi tạo thành sẽ có chất lượng bị giảm.

Gần đây, Hiệp hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ định nghĩa IVM là “việc cấy trưởng thành của noãn non sau thu nhận từ các nang noãn có thể tiếp xúc hay không tiếp xúc với FSH, nhưng không từng tiếp xúc với LH hay hCG từ trước khi chọc hút noãn đến tái khởi động quá trình giảm phân”. Như vậy, chỉ có 2 phác đồ đầu thỏa tiêu chuẩn định nghĩa này. Trong thực tế, mỗi FSH và hCG giúp tăng tỉ lệ trưởng thành noãn từ 69% lên 84%, tỷ lệ thụ tinh từ 45% lên 80% và tỷ lệ thai lâm sàng từ 31% lên 38,5% và tỷ lệ trẻ sinh sống lên 33%. Mỗi FSH đơn thuần giúp tăng tỷ lệ thai từ 0% lên 29% (Sirisstatidis và cs, 2013).

Hệ thống nuôi cấy trưởng thành noãn

Khá phức tạp và còn nghiên cứu. Không có nhiều tiến bộ trong môi trường nuôi cấy IVM trong thời gian qua. LH có vai trò trong trưởng thành noãn trong cơ thể, tuy nhiên, bổ sung LH vào môi trường nuôi cấy IVM không có tác động tích cực do tế bào hạt quanh noãn có rất ít thụ thể với LH (Maman và cs, 2012). Bổ sung hCG có thể khác với LH do hCG kích thích sự đáp ứng của tế bào hạt quanh noãn khác với LH (Segers và cs, 2012).

Ngược lại với LH, FSH nên được bổ sung vào môi trường cấy IVM. FSH cải thiện chất lượng nang noãn. Liều thấp FSH giúp duy trì TZP giữ cho sự gắn kết tế bào hạt quanh noãn với noãn chặt chẽ, tạo điều kiện trưởng thành noãn hoàn toàn (Luciano và cs, 2011).

Ngoài ra, một số vấn đề khác như bổ sung huyết thanh bệnh nhân, nuôi cấy noãn non riêng biệt hay theo nhóm, nồng độ oxygen khi cấy là 5% hay 20%,... được thực hiện chỉ theo kinh nghiệm, chưa có bằng chứng y học và vẫn còn tranh luận.

KẾT QUẢ THAI KỲ CỦA IVM

Tỉ lệ thai lâm sàng của IVM trong những báo cáo đầu tiên thấp, khoảng 22-29% cho bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang (Child và cs, 2001, 2002; Soderstrom-Anttila và cs, 2006) và khoảng 4-25% cho bệnh nhân có buồng trứng bình thường (Child và cs, 2001; Soderstrom-Anttila và cs, 2006). Không như những ngày đầu của IVM, hiện nay, IVM khá phát triển với sự lan rộng các trung tâm thực hiện IVM. Kỹ thuật nuôi cấy, tạo phôi IVM ngày càng cải thiện. Những nghiên cứu gần đây ghi nhận, tỉ lệ có thai của IVM tương đương với IVF là 32-44% và tỉ lệ trẻ sinh sống khoảng 22-29% (Shalom-Paz và cs, 2011, 2012). Những nghiên cứu về sức khỏe của bé sinh ra từ IVM cho thấy kết quả sản khoa và sơ sinh là tương đương giữa IVM và ICSI, bao gồm cả các bất thường lớn và

nhỏ của trẻ sinh ra (Fadini và cs, 2012; Walls và cs, 2015). IVM không làm gia tăng nguy cơ sản khoa cũng như tần suất dị tật bẩm sinh của trẻ sinh ra so với các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản khác. Báo cáo kết quả thai kỳ của IVM ở bệnh nhân người Việt Nam ghi nhận tỉ lệ thai lâm sàng của IVM là 38% và tỉ lệ trẻ sinh sống là 29%. Trong tổng số 610 bé sinh ra từ 598 thai kỳ IVM (tính từ 2006 đến cuối năm 2014), 543 trường hợp sinh trên 34 tuần và 55 trường hợp trước 34 tuần. Cân nặng trung bình lúc sinh cho đơn thai và song thai lần lượt là $3,050 \pm 120$ g và $2,540 \pm 65$ g (Paulson và cs, 2016).

KẾT LUẬN

IVM có nhiều ưu điểm trong điều trị hiếm muộn như đơn giản, an toàn, thuận tiện cho bệnh nhân và chi phí giảm. IVM được trông đợi có vị trí quan trọng trong hệ thống các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Tuy nhiên, IVM đã không được thực hiện nhiều ở các trung tâm IVF trên thế giới. Các rào cản chính của IVM là tỷ lệ có thai lâm sàng thấp hơn IVF do số phôi tạo được ít hơn, chưa có quy trình chuẩn cho kỹ thuật IVM và các quan ngại liên quan đến sức khỏe trẻ sinh ra từ IVM. Ngoài ra, sự tiến bộ của kích thích buồng trứng với các biện pháp dự phòng quá kích buồng trứng làm giảm khả năng áp dụng của IVM vào hệ thống kỹ thuật điều trị hiếm muộn. Hơn nữa, ở nhiều quốc gia, chi phí thực hiện IVF được bảo hiểm chi trả, điều này làm giảm đi sự mong muốn áp dụng IVM vào thực hành hàng ngày.

Hiện tại, IVM được chú ý với nhiều nghiên cứu cơ bản và ứng dụng nhằm làm tăng tỉ lệ có thai. Hiệp hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ xem IVM như là một giải pháp nhằm tăng khả năng tiếp cận của bệnh nhân điều trị hỗ trợ sinh sản (Paulson và cs, 2016). Những nghiên cứu cơ bản về IVM tập trung vào cải thiện tỉ lệ trưởng thành noãn, tăng năng lực của noãn được trưởng thành trong ống nghiệm nhằm tăng cơ hội có thai. Các nhóm nghiên cứu trên thế giới đang sử dụng các loại môi trường có bổ sung các yếu tố duy trì liên kết xuyên màng trong suốt TZP (SPOM, CAPA) (Albuz và cs, 2010; Zhang và cs, 2011), tạo điều kiện để đồng bộ hóa tốc độ trưởng thành của bào tương và nhân của noãn, cũng như nghiên cứu chuyển ty thể nhằm tăng năng lượng cho sự phát triển và trưởng thành của noãn non.

Trong tương lai gần, quy trình IVM sẽ được chuẩn hóa, nhất là sự phát triển của các loại môi trường trưởng thành và nuôi cấy noãn non, IVM sẽ có vị trí quan trọng trong điều trị bệnh nhân với nhiều chỉ định khác nhau, giúp gia tăng sự tiếp cận điều trị của bệnh nhân với kỹ thuật hỗ trợ sinh sản.

Mời xem tiếp
ở trang 45