



GM-CSF CẢI THIỆN TỈ LỆ CÓ THAI Ở NHỮNG BỆNH NHÂN THẤT BẠI LÀM TỔ NHIỀU LẦN

ThS. Huỳnh Gia Bảo

IVFAS, Bệnh viện An Sinh,
CGRH, Khoa Y, Đại học Quốc gia TPHCM

Báo cáo đầu tiên ở Việt Nam sử dụng môi trường nuôi cấy phôi bổ sung GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) cho bệnh nhân thất bại nhiều lần cho thấy có thể cải thiện tỉ lệ có thai trên đối tượng này. Đây là báo cáo loạt ca được CGRH và IVFAS phối hợp thực hiện.

Thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) được xem là phương pháp điều trị mang lại tỉ lệ thành công cao nhất cho các trường hợp hiếm muộn-vô sinh. Tuy nhiên, không phải tất cả các phôi được tạo ra bằng TTTON đều có khả năng làm tổ sau khi chuyển vào buồng tử cung. Người ta ước tính có khoảng 30% phôi sau khi hình thành bị ngưng phát triển trước giai đoạn làm tổ, 30% bị mất sau khi đã bám và làm tổ vào niêm mạc tử cung trước khi phát hiện được thai trên siêu âm (thai sinh hóa) và 10% bị hư thai sau khi đã có phôi tim thai trên siêu âm (Macklon NS và cs., 2002).

Trong nhiều thập kỷ qua, nhiều phát kiến, cải tiến đã được ứng dụng nhằm nâng cao hiệu quả thành công của một chu kỳ TTTON. Tuy nhiên, vẫn còn nhiều trường hợp bệnh nhân vẫn không thành công sau nhiều lần chuyển phôi. Những trường hợp này thường được biết đến với chẩn đoán thất bại làm tổ liên tiếp (recurrent implantation failure – RIF). Bên cạnh việc làm ảnh hưởng về mặt tâm lý, tinh thần của các cặp vợ chồng hiếm muộn-vô sinh sau nhiều chu kỳ điều trị thất bại, RIF còn làm cho chi phí điều trị tăng đáng kể. Thất bại làm tổ trước đây thường được định nghĩa là tình trạng

không có thai sau 2-6 chu kỳ TTTON, với tổng số trên 10 phôi chất lượng tốt được chuyển vào buồng tử cung (Tan BK và cs., 2005). Tuy nhiên, với xu hướng giảm số lượng phôi chuyển hiện nay, tại đa số các trung tâm TTTON, bệnh nhân được chẩn đoán RIF khi không có hiện tượng làm tổ sau 3 chu kỳ chuyển phôi với số phôi chuyển phù hợp (Margalioth EJ và cs., 2006).

Sự làm tổ của phôi vào niêm mạc tử cung là một quá trình phức tạp, nhìn chung phụ thuộc vào 3 yếu tố chính là chất lượng phôi được chuyển, sự chấp nhận của niêm mạc tử cung và hệ thống miễn dịch của cơ thể người phụ nữ (Das M và cs., 2012). Có rất nhiều yếu tố liên quan đến hệ thống miễn dịch, trong đó, GM-CSF đang ngày càng được chú ý do được chứng minh là có vai trò quan trọng trong quá trình phát triển và làm tổ của phôi. Ở người, GM-CSF được tìm thấy trong lớp niêm mạc tử cung (Giacomini G và cs., 1995; Zhao Y và cs., 1995), vòi trứng, tế bào vỏ của nang noãn vượt trội (Zhao Y và cs., 1995), dịch nang noãn cũng như trong nhau thai. Trong giai đoạn phân chia sớm của phôi, các thụ thể của GM-CSF được khởi động giúp cho GM-CSF bắt đầu hoạt động cũng như tương tác với tế bào ICM và tế bào lá nuôi phôi, điều này được tin là giúp cải thiện những tương tác cần thiết cho phôi và các tế bào trong niêm mạc tử cung (Chin PY và cs., 2009). Các thụ thể với GM-CSF được tìm thấy trên noãn đã thụ tinh cho đến các giai đoạn phát triển thành phôi nang trên chuột cũng như người. Nhóm nghiên cứu thuộc CGRH, Khoa Y, Đại học Quốc gia TPHCM đã phối hợp với Đơn vị Hỗ trợ sinh sản (IVFAS) thuộc Bệnh viện An Sinh triển khai áp dụng

môi trường nuôi cấy phôi có bổ sung GM-CSF ở những trường hợp thất bại làm tổ. Đây là báo cáo loạt ca các trường hợp thất bại làm tổ được điều trị TTTON sử dụng môi trường có bổ sung GM-CSF nuôi cấy phôi đến ngày 2 tại IVFAS từ 08/2012 đến 12/2012. Tổng cộng 41 cặp vợ chồng vô sinh do thất bại làm tổ liên tiếp điều trị tại IVFAS được nhận vào nghiên cứu.

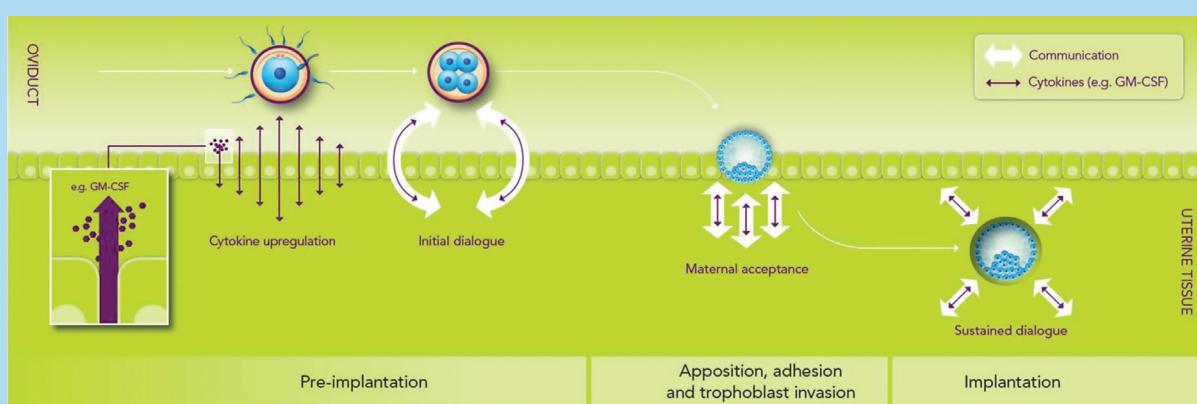
Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi	$35,9 \pm 4,85$
Số lần điều trị TTTON thất bại trung bình	$4,34 \pm 1,28$
Số phôi chuyển trung bình	$3,8 \pm 0,6$
Độ dày niêm mạc tử cung trung bình	$11,43 \pm 1,39$

Bảng 2. Kết quả của các thông số nghiên cứu

Các chỉ số nghiên cứu	Tỉ lệ (n=41)
Tỉ lệ thụ tinh	77,6%
Tỉ lệ phôi tốt	23,8%
Tỉ lệ thai lâm sàng	36,6% (15/41)
Tỉ lệ làm tổ của phôi	13,3% (21/158)

Đối với những trường hợp RIF, tỉ lệ thai lâm sàng đạt được dưới 20% nếu như chỉ thực hiện qui trình TTTON một cách bình thường (Papayannis M, 2006). Trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi, tỉ lệ thai lâm sàng của những bệnh nhân RIF đạt được là 36,6%. Đây là một kết quả bước đầu khả quan đối với nhóm bệnh nhân tiên lượng khó này.



Việc thiếu hụt GM-CSF trong đường sinh dục nữ vào giai đoạn thai sớm được xem là một trong những nguyên nhân quan trọng gây ra RIF và nó đã được chứng minh là có vai trò chủ yếu trong điều hòa sự phát triển của phôi ở giai đoạn sớm (Chin PY và cs., 2009). Do đó, việc sử dụng môi trường có bổ sung GM-CSF để nuôi cấy phôi trong những trường hợp RIF giúp làm tăng tỉ lệ có thai lâm sàng ở những trường hợp bệnh nhân đúng với chỉ định này.

Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam nhằm cải thiện tỉ lệ thành công trên những đối tượng bệnh nhân thất bại làm tổ liên tiếp. Mặc dù có nhiều nguyên nhân gây ra RIF, nhưng kết quả nghiên cứu đã cho thấy việc sử dụng môi trường có bổ sung GM-CSF khi nuôi cấy phôi ở giai đoạn phân chia có thể giúp làm tăng tỉ lệ thai lâm sàng ở những đối tượng này.

Tài liệu tham khảo

1. Chin PY, Macpherson AM, Thompson JG, Lane M, Robertson SA. Stress response genes are suppressed in mouse preimplantation embryos by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *Hum Reprod.* 2009;24:2997-3009.
2. Das M, Holzer H. Recurrent implantation failure: gamete and embryo factors. *Fertil Steril.* 2012;97(5):1021-1027.
3. Giacomini G, Tabibzadeh SS, Satyashwaroop PG, Bonsu L, Vitale L, Bagnara GP, Strippoli P, Jasonni VM. Epithelial cells are the major source of biologically active granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human endometrium. *Hum Reprod.* 1995;10(12):3259-3263.
4. Macklon NS, Geraedts JPM, Fauser BCJM. Conception to ongoing pregnancy: the black box of early pregnancy loss. *Human Reproduction Update.* 2002;8:333-343.
5. Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF - ET. *Hum Reprod.* 2006;21:3036-3043.
6. Papayannidis M. Effect of granulocyte-macrophage colony stimulating factor on growth, resistance to freezing and thawing and re-expansion of murine blastocysts. *RBM Online.* 2006;14(1):96-101.
7. Tan BK, Vandekerckhove P, Kennedy R, Keay SD. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK. *BJOG.* 2005;112(6):773-780.
8. Zhao Y, Rong H, Chegini N. Expression and selective cellular localization of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and GM-CSF alpha and beta-receptor messenger ribonucleic acid and protein in human ovarian tissue. *Biol. Reprod.* 1995;53:923-930.

Ban Biên tập

GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng (*Chủ biên*)

PGS. TS. Nguyễn Ngọc Thoa

ThS. Hồ Mạnh Tường

Ban Thư ký

BS. Huỳnh Thị Tuyết

Âu Thụy Kiều Chinh

Nguyễn Minh Bảo Khanh

Nguyễn Ngọc Linh Phượng

Văn phòng HOSREM

• HAN building (lầu 2),

số 301 Trần Hưng Đạo, phường Cô Giang, quận 1, TPHCM

ĐT: (08) 3507 9308 - 0933 456 650

• 84T/8 Trần Đình Xu, phường Cô Giang, quận 1, TPHCM

ĐT: (08) 3920 9559 | Fax: (08) 3920 8788

hosrem@hosrem.vn

www.hosrem.org.vn

“Y học sinh sản” là nội san chuyên ngành của Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM (HOSREM) được nhiều bác sĩ Sản Phụ khoa dồn dọc.

Các thông tin của “Y học sinh sản” mang tính cập nhật, tham khảo cho hội viên và các đối tượng quan tâm. Trong những trường hợp lâm sàng cụ thể, cần tham khảo thêm y văn có liên quan.

“Y học sinh sản” xin cảm ơn và chân thành tiếp nhận các bài viết, phản hồi và những góp ý của hội viên cho nội san.

Nội dung tài liệu này thuộc quyền sở hữu của HOSREM.

Mọi sao chép, trích dẫn phải được sự đồng ý của HOSREM hoặc của các tác giả.

© HOSREM 2013