

Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN VÀ VÔ SINH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH • TẬP 57

Thai lạc chỗ



Nhà xuất bản Tổng hợp
Thành phố Hồ Chí Minh

Mục lục

Y HỌC SINH SẢN TẬP 57 – QUÝ I/2021

THAI LẠC CHỖ

- 04 Thai lạc chỗ: cập nhật phân loại và chẩn đoán
Hồ Ngọc Lan Nhi, PGS. TS. Vương Thị Ngọc Lan
- 10 Phân biệt thai ngoài tử cung đoạn kẽ, thai góc tử cung và thai ở sừng tử cung
ThS. BS. Đinh Thế Hoàng và cộng sự
- 15 Một số cơ chế phân tử liên quan đến tình trạng thai lạc chỗ tại vòi trứng
ThS. Võ Như Thanh Trúc
- 20 Vai trò của đại thực bào trong cơ chế bệnh sinh thai ngoài tử cung
ThS. BS. Trần Doãn Tú
- 23 Các chất chỉ điểm sinh học trong thai ngoài tử cung hiện tại và tương lai
ThS. BS. Trần Thị Ngọc Bích
- 30 Phân biệt các trường hợp thai làm tổ gần vị trí nối tử cung với vòi tử cung
ThS. BSNT. Lê Quang Đò, PGS. TS. Lê Hoàng
- 34 Thai đoạn kẽ
ThS. BSNT. Dương Văn Sang, GS. TS. Cao Ngọc Thành
- 38 Thai bám sẹo mổ lấy thai: các biện pháp quản lý hiện nay
BS. CKI Trần Nguyễn Phương An và cộng sự
- 44 Thai ở cổ tử cung
BSNT. Nguyễn Thị Kim Mai và cộng sự
- 49 Thai ống cổ tử cung: ca lâm sàng tổng quan chẩn đoán và điều trị
ThS. BS. Lê Nam Hùng và cộng sự
- 54 Thai lạc chỗ ở cổ tử cung và mối liên quan đến hỗ trợ sinh sản
BS. Trần Thị Thu Vân, BS. Lý Thiện Trung
- 58 Những yếu tố tiên đoán thành công của methotrexate trong điều trị thai ngoài tử cung
BS. CKI Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 63 Phẫu thuật nội soi trong thai bám vết mổ cũ: triển vọng và thách thức
BS. CKI Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 67 Thai ngoài tử cung đồng thời với thai trong tử cung
BS. Hoàng Lê Trung Hiếu
- 70 Tử cung một sừng và thai ở sừng tử cung chột
BS. Nguyễn Đức Minh Quân và cộng sự
- 74 Nhân một trường hợp thai trong ổ bụng chẩn đoán và phẫu thuật tại bệnh viện Sản Nhi An Giang
BS. Mai Tấn Đạt, BS. CKII Hồ Thái Phong
- 78 Thai ngoài tử cung và các yếu tố liên quan đến chuyển phôi trong hỗ trợ sinh sản
CNSH. Nguyễn Thị Ngọc Huệ và cộng sự
- 82 Thai ngoài tử cung: những vị trí hiếm gặp
BS. Vũ Quốc Hùng, ThS. BS. Hà Tố Nguyễn
- 93 Sinh chọn lọc trước 39 tuần có đáng không?
BS. CKI Trần Thế Hùng
- 96 Kích hoạt nang noãn nguyên thủy (In vitro Activation – IVA): hướng ứng dụng mới trong điều trị hỗ trợ sinh sản
ThS. Huỳnh Trọng Kha, ThS. Nguyễn Ngọc Quỳnh

101 *Hỏi – đáp tình huống lâm sàng*

104 *Journal Club*

Đáp ứng tạo kháng thể sau tiêm ngừa vắc xin ở trẻ sinh non

Khởi phát chuyển dạ bằng Foley và nguy cơ sinh non trong thai kỳ kế tiếp: kết quả của nghiên cứu nối tiếp hai thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng (PROBAAT-1 và PROBAAT-2)

❧ Mời viết bài *Y học sinh sản* ❧



Y học sinh sản tập 59 – Quý III/2021
Chủ đề “**Bệnh truyền nhiễm và thai kỳ**”
Vui lòng nộp bài trước 30/05/2021



Y học sinh sản tập 60 – Quý IV/2021
Chủ đề “**Tiền sản giật – Sản giật**”
Vui lòng nộp bài trước 30/08/2021

KÍCH HOẠT NANG NOÃN NGUYÊN THỦY (IN VITRO ACTIVATION – IVA): HƯỚNG ỨNG DỤNG MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ SINH SẢN

ThS. Huỳnh Trọng Kha, ThS. Nguyễn Ngọc Quỳnh

IVFMD, Bệnh viện Mỹ Đức

GIỚI THIỆU

Bé gái khi mới được sinh ra với số lượng ban đầu khoảng 7 triệu nang noãn ở hai buồng trứng, sau đó giảm dần cho đến tuổi mãn kinh và ở giai đoạn này chỉ còn khoảng 1.000 nang noãn (Persani và cs, 2010; Lande và cs, 2016). Vì vậy, trong suốt cuộc đời, một lượng lớn nang noãn đã được chiêu mộ, thoái hóa và phóng noãn để thực hiện chức năng sinh sản, cũng như nội tiết tố của nó. Hiện nay, không chỉ những phụ nữ sau 35 tuổi có số lượng và chất lượng nang noãn giảm mà ngay cả trên nhóm bệnh nhân trẻ tuổi vì một số lý do dẫn đến suy buồng trứng sớm (Primary ovarian insufficiency – POI) và tỷ lệ mắc bệnh khoảng 0,1% của phụ nữ dưới 30 tuổi (Lee và cs, 2019).

Do đó, ở những trường hợp bệnh nhân trong tình trạng suy buồng trứng sớm hay duy trì khả năng sinh sản bằng phương pháp trữ mô buồng trứng thì nang noãn còn lại với số lượng lớn chính là nang nguyên thủy, bởi nó chiếm hơn 90% tổng số nang dự trữ của buồng trứng (Kristensen và cs, 2011). Với những trường hợp này, việc kích thích buồng trứng, thu noãn thụ tinh IVF (In vitro fertilization) là hoàn toàn không khả thi. Hiện nay, bằng sự hiểu biết sâu sắc trong sinh lý phát triển nang noãn, người ta đang dần hướng đến tận dụng một nguồn tài nguyên lớn để phục vụ cho điều trị. Nguồn tài

nguyên này được tạo ra bằng sự kích hoạt (In vitro activation – IVA) và nuôi cấy nang noãn nguyên thủy (In vitro culture – IVC), sau đó kết hợp nuôi trưởng thành noãn non (In vitro maturation – IVM). Việc cấy ghép mô buồng trứng tự thân ở mô hình này đem lại nhiều lợi ích và hạn chế một số rủi ro, tránh tái phát trở lại ở nhóm bệnh nhân ung thư, mang lại cơ hội có con sinh học của chính mình đối với nhóm bệnh nhân suy buồng trứng sớm (Wang và cs, 2016). Mặc dù đây được xem là một hướng hoàn toàn mới trong điều trị vô sinh, nhưng nó mang lại nhiều hứa hẹn cho tương lai.

ĐỐI TƯỢNG CHỈ ĐỊNH

**Bệnh nhân có tiền sử bảo quản
mô buồng trứng**

Chức năng buồng trứng suy giảm ở tuổi mãn kinh, mắc hội chứng suy buồng trứng sớm hay điều trị ung thư. Những đối tượng bệnh nhân này có thể dẫn đến nguy cơ mất khả năng sinh sản cũng như rối loạn nội tiết tố thì việc hướng đến đông lạnh và tái cấy ghép mô buồng trứng được xem là một trong những phương pháp được quan tâm phát triển hiện nay. Tuy nhiên, vì cấu trúc buồng trứng lớn, gồm nhiều loại tế bào với kết cấu phức tạp nên hiệu quả sống sau rã đông tương đối thấp. Vì vậy, căn cứ theo cấu trúc giải phẫu mô buồng trứng ở vùng vỏ cho thấy, với

độ dày 1 – 2 mm thì trên 90% nang noãn tập trung ở đây và hầu hết là nang nguyên thủy kích thước nhỏ (Kristensen và cs, 2011). Điều này giúp phân lập được đa số nang noãn nguyên thủy có khả năng kháng lại tổn thương do đông lạnh vì kích thước nang nhỏ, sự trao đổi chất diễn ra thấp, các noãn bào được bao quanh bởi một số ít tế bào hạt (Smitz và Cortvrindt, 2002; Hovatta và cs, 2005; von Wolff và cs, 2009; Kristensen và cs, 2011). Vì vậy, hiệu quả của quá trình đông lạnh được nâng lên và hiện nay đạt khoảng 70 – 80% mô sống sau rã đông (Lee và cs, 2019). Tuy nhiên, những nang nguyên thủy này cần phải trải qua quá trình kích hoạt và nuôi cấy in vitro mới có thể phát triển cho noãn trưởng thành.

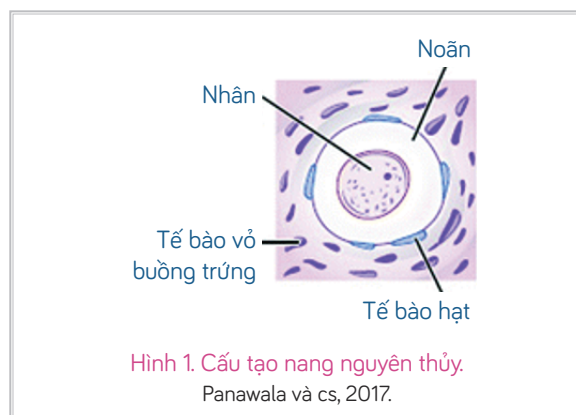
Bệnh nhân suy buồng trứng sớm

Khi ở giai đoạn này, trong buồng trứng chỉ còn khoảng hơn 1000 nang noãn ở dạng nguyên thủy, không hoạt động (Persani và cs, 2010). Vì vậy, ở những bệnh nhân đó, khả năng sinh sản thường không còn và không thể áp dụng các phương pháp hỗ trợ sinh sản như kích thích buồng trứng, chọc noãn IVF hay IVM... nên nguồn noãn duy nhất họ có thể sử dụng là từ noãn hiến tặng (Persani và cs, 2010; Dolmans và cs, 2019).

CƠ SỞ LÝ THUYẾT

Cấu trúc nang nguyên thủy

Ở giai đoạn phôi, tế bào mầm sinh dục nguyên thủy (Primordial germ cell) phát triển từ trung bì trong niệu nang, di cư đến buồng trứng, sau đó

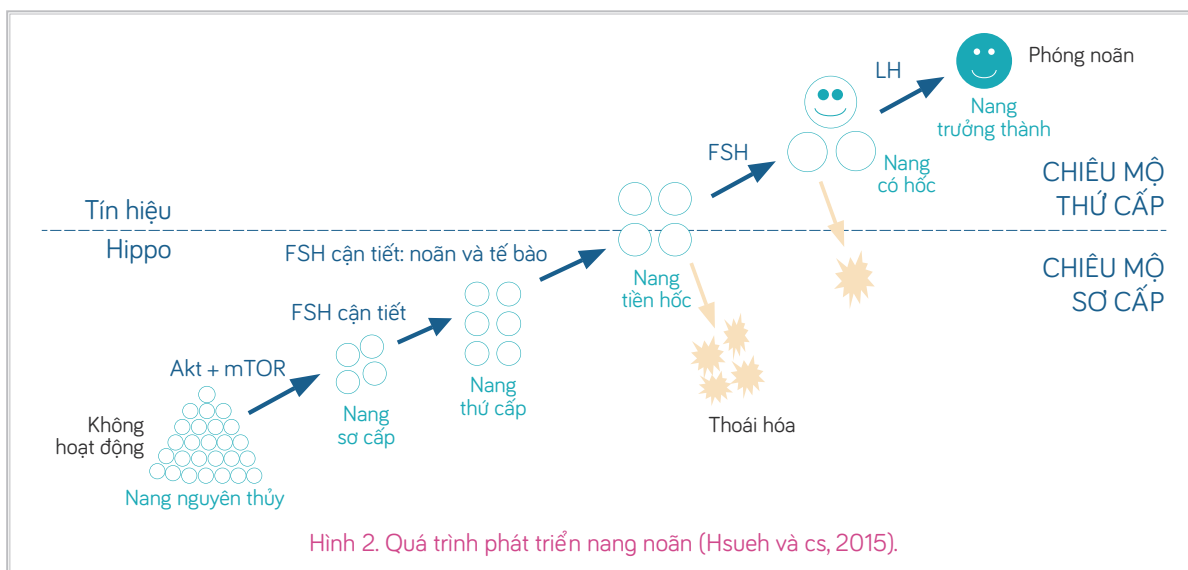


tăng sinh và biệt hóa thành nang nguyên thủy (Primordial follicle). Cấu tạo nang noãn nguyên thủy (Primordial follicle) từ ngoài vào bao gồm: màng đáy, các tế bào nang tăng trưởng tạo nên một hàng rào biểu mô vuông đơn hay trụ đơn và ở trong cùng là noãn bào đang lớn lên với ít bào quan quanh một noãn (Hình 1). Tuy nhiên, nang nguyên thủy tồn tại ở trạng thái nghỉ đến khi dậy thì và một số giữ trạng thái đó cho đến tuổi mãn kinh. Chúng tập trung phần lớn ở vùng vỏ buồng trứng (khoảng 90% nang) (Kristensen và cs, 2011). Trong giai đoạn này, noãn bào được bao bọc bởi một lớp tế bào đơn, tế bào tiền thân Granulosa (Sanfilippo và cs, 2011).

Cơ chế kích hoạt nang noãn

Kích hoạt nang noãn nguyên thủy là một quá trình đưa các nang noãn nguyên thủy ra khỏi trạng thái không hoạt động và bước vào trạng thái hoạt động (Lee và cs, 2019).

Quá trình phát triển nang noãn là một quá trình phức tạp được điều hòa bởi các yếu tố ngoại tiết, cận tiết và nội tiết của trục hạ đồi tuyến yên, noãn và tế bào hạt... (Hsueh và cs, 2015). Hầu hết các tế bào nang nguyên thủy được chọn lọc và phát triển dưới sự điều hòa của serine/threonine kinases thông qua hai con đường truyền tín hiệu: Akt (Protein kinase B) và mTOR (Mammalian target of rapamycin) (Dolmans và cs, 2019). Trong đó, con đường Akt hay phosphoinositide-3-kinase (PI3K)-Akt là một con đường truyền tín hiệu tham gia vào sự sống, tăng trưởng và phát triển của nang noãn nguyên thủy (Dolmans và cs, 2019). Sau khi được kích hoạt, các nang noãn nguyên thủy sẽ bắt đầu phát triển và chuyển sang giai đoạn sơ cấp, thứ cấp dưới tác động của các yếu tố cận tiết và tiếp theo là hormone FSH (follicle-stimulating hormone). Ngược lại với con đường Akt là sự ức chế phát triển nang noãn bởi con đường Hippo, do đó khi tín hiệu của con đường này bị phá vỡ, nó sẽ thúc đẩy sự chế tiết các yếu tố tăng trưởng ở hạ nguồn để kích thích nang noãn nguyên thủy hoạt động. Vì vậy, mô hình



IVA dựa trên nguyên tắc kết hợp sự ức chế con đường Hippo với kích thích con đường Akt bằng các hoạt chất ức chế PTEN (Phosphatase and tensin homolog) và kích hoạt PI3K (Hsueh và cs, 2015) (Hình 2).

PHƯƠNG PHÁP NUÔI CÂY

Phân lập nang noãn

Trong buồng trứng, các nang noãn được bao quanh từ nhiều lớp tế bào và phức hợp sợi cơ gồm nhiều loại như collagen, elastin, protein liên kết... Do đó, để phá vỡ các cấu trúc liên kết này nhằm giải phóng nang noãn, người ta thường sử dụng các phương pháp chủ yếu như cơ học, hóa học, enzyme, ...

Hiện nay, đa số áp dụng enzyme trong phân tách nang noãn. Đối với các enzyme sử dụng phổ biến và được thương mại như: Liberase TM (Thermolysin Medium; 0,04 mg/ml, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kết hợp Collagenase IV (0,2 mg/ml, Sigma-Aldrich) với thời gian ủ 70 – 80 phút, có thể khuấy nhẹ và dùng pipet 1ml hút nhỏ để phá vỡ các liên kết còn lại. Sau đó, quá trình bất hoạt enzyme xảy ra bằng cách bổ sung một thể tích PBS ở 4°C với 10% huyết thanh thai bò (FBS, Invitrogen, GIBCO) tương đương với dịch hỗn hợp (Kristensen và cs, 2011). Ngoài ra, người ta còn sử dụng một số loại collagenase khác như Ia, II, IX, XI để phân

lập nang noãn (Hovatta và cs, 1999; Oktay và Karlikaya, 2000; Martinez-Madrid và cs, 2004, Kristensen và cs, 2011). Tuy nhiên, các enzyme này có ảnh hưởng tiêu cực đến sự phát triển nang sau phân lập, vì vậy ít được sử dụng.

Ngoài ra, đối với phương pháp cơ học: có thể sử dụng lame, lamén, đầu kim để xé mô dưới kính hiển vi soi nổi.

Nuôi cấy và kích hoạt nang noãn in-vitro

Con đường Hippo đã được chứng minh là bị gián đoạn hay không hoạt động khi cắt và thu mô buồng trứng. Vì vậy, hiện nay đa số tập trung vào con đường Akt với việc sử dụng hai chất là bpV (Merck Millipore, Calbiochem) dùng để ức chế trong con đường PTEN và YP (Tocris, Bristol, UK) dùng để kích hoạt trong con đường PI3K (Dolmans và cs, 2019). Đây cũng là hai hoạt chất được chứng minh có hiệu quả an toàn trong kích hoạt nang noãn nguyên thủy (Lee và cs, 2019). Bên cạnh đó, quy trình kích hoạt nang noãn đạt hiệu quả cao được Lee và cộng sự (2019) đề xuất với tổng thời gian ủ nang là 48 giờ (24 giờ với bpV và 24h với 740YP) trước khi nuôi cấy IVC.

Môi trường được sử dụng trong nuôi cấy nang noãn hiện nay là McCoy's 5a có bổ sung một số chất như: hệ đệm HEPES (20 mM; Invitrogen Ltd, Paisley, UK), glutamine (3 mM; Invitrogen

Ltd, Paisley, UK), HSA (0,1%), penicillin G (0,1 mg/ml), streptomycin (0,1 mg/ml), transferrin (2,5 μ g/ml), selen (4 ng/ml), Insulin người (10 ng/ml), 1 ng/ml FSH tái tổ hợp (rhFSH) và acid ascorbic (50 g/ml) trong điều kiện nuôi cấy ở 37°C, 5% CO₂ (McLaughlin và cs, 2018).

Thu noãn

Sau 16 ngày nuôi cấy và kích hoạt nang noãn, nếu noãn đạt kích thước $\geq 100 \mu$ m thì tiến hành thu nhận noãn, nuôi cấy IVM. Trong trường hợp, noãn chưa đạt 100 μ m, sẽ tiến hành theo dõi thêm 4 – 6 ngày (McLaughlin và cs, 2018).

Nuôi cấy IVM

Các phức hợp noãn – cumulus (OCC) được phân lập nuôi cấy IVM trong môi trường SAGE IVM (Cooper Surgical, Trumbull, Connecticut, USA) chứa 75 mIU/ml FSH và 75 mIU/ml LH ở 5% CO₂; 37°C. Sau 24 giờ nuôi cấy, tiến hành đánh giá sự xuất hiện thể cực thứ 2 và độ mở rộng cumulus. Những noãn trưởng thành sẽ được thu nhận và thực hiện ICSI (Intra-cytoplasmic sperm injection) (McLaughlin và cs, 2018).

KẾT QUẢ ỨNG DỤNG

Ngay từ những năm đầu thế kỉ 20, Stein và cộng sự (1935) đã ứng dụng phương pháp IVA thành công trên những bệnh nhân mắc hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS – Polycystic ovary syndrome) bằng cách giải phẫu tác động vào mô buồng trứng (ovary wedge resection) để kích hoạt nang noãn. Tiếp theo đó là sự thành công của việc đốt điểm trên buồng trứng bằng diathermy hoặc laser, cũng như sự ra đời của trừ mô buồng trứng đã góp phần thúc đẩy IVA phát triển (Dolmans và cs, 2019). Sau thành công của Silber và cộng sự (2004) về việc cấy ghép mô buồng trứng từ chị em song sinh, nó đã mở ra một kỷ nguyên mới cho vấn đề bảo tồn khả năng sinh sản. Hàng loạt các thành công khác đã được công bố và tỷ lệ sống sau rã đông vào thời điểm đó dao động khoảng 30 – 70%. Đến 2010, Li và cộng sự báo cáo kết quả thành công trong

áp dụng IVA trên tái cấy ghép mô buồng trứng sau đông lạnh lên thanh mạc ống dẫn trứng của 27 bệnh nhân. Hầu hết nang noãn tiền hốc được tìm thấy trong vài tuần hoặc vài tháng ở các bệnh nhân này (Dolmans và cs, 2019). Đặc biệt, trên nhóm bệnh nhân suy buồng trứng sớm, Kawamura và cộng sự (2010) đã cho thấy kết quả khả quan ở giai đoạn đầu bằng sự ra đời của hai em bé khỏe mạnh sau IVA, IVF và chuyển phôi (Dolmans và cs, 2019). Sau đó, hàng loạt báo cáo về sự khôi phục lại chu kỳ kinh nguyệt và mang thai của nhóm suy buồng trứng sớm này (Bidet và cs, 2011). Ở các công bố độc lập gần đây của Suzuki và cộng sự (2015), Zhai và cộng sự (2016), Fabregues và cộng sự (2018), các tác giả thực hiện trên nhóm suy buồng trứng sớm có tình trạng vô kinh 4 – 48 tháng và nồng độ FSH 35 – 89,9 mIU/ml, kết quả đều cho trẻ sinh sống khỏe mạnh (Lee và cs, 2019). Theo thống kê cho đến hiện nay, có khoảng 10 em bé ra đời từ thành công của IVA (Lee và cs, 2019).

Tuy nhiên, đối với trường hợp bệnh nhân ung thư thì việc tái cấy ghép mô buồng trứng có thể đưa các tế bào ung thư ác tính trở lại vào cơ thể. Chính vì vậy, để hạn chế nguy cơ trên, người ta tiến hành phương pháp ghép các nang trứng được nuôi cấy trong thời gian dài và đã phân lập bằng enzyme từ mô buồng trứng. Trong nghiên cứu của Wang và cộng sự (2016), tác giả áp dụng kỹ thuật nuôi cấy *In vitro* nang noãn trên 11 bệnh nhân trước điều trị ung thư. Kết quả thu được sau 8 ngày IVA + IVC thì kích thước nang noãn đạt được là 120,5 + 4,4 (μ m); 109,4 + 5,0 (μ m) và 105,9 + 3,6 (μ m) (trung bình + SEM) của lần lượt nhóm tươi, đông lạnh chậm và thủy tinh hóa. Bên cạnh đó, ở nhóm bệnh nhân suy buồng trứng sớm để rút ngắn thời gian có con của những bệnh nhân mong muốn ứng dụng IVA trong điều trị vô sinh, thì phương án nuôi cấy, kích hoạt nang nguyên thủy để thu nhận noãn tiến hành IVM/ICSI là hoàn toàn khả thi. Trên mô hình của chuột, hàng loạt các báo cáo nuôi cấy nang noãn thành công từ giai đoạn nang nguyên thủy đến giai đoạn trưởng thành

như của các tác giả Eppig và cộng sự (1996); O vachBrien và cộng sự (2003). Tuy nhiên, việc nuôi cấy nang noãn đa phần chỉ phát triển đến giai đoạn tiền IVM và đạt khoảng 63% (Rios và cs, 2018). Đến gần đây, McLaughlin và cộng sự (2018) đã thành công trong việc nuôi cấy nang noãn người đạt đến giai đoạn MII (Metaphase II) và thực hiện ICSI.

HẠN CHẾ VÀ HƯỚNG PHÁT TRIỂN

Hạn chế

Hiện nay, phương pháp IVA tuy là một xu hướng mới và được xem là biện pháp cuối cùng để nhóm bệnh nhân nguy cơ xin noãn có được con sinh học của chính mình. Tuy nhiên, tỷ lệ thành công IVA hiện nay chưa cao (9% tỷ lệ mang thai đối với kết hợp IVA và nuôi cấy in vivo/IVF) (Lee và cs, 2019). Đặc biệt đối với IVA kết hợp IVM thì chỉ mới được bắt đầu nghiên cứu. Vì vậy, cần nhiều nghiên cứu hơn nữa nhằm tối ưu hóa quy trình cũng như cải thiện môi trường nuôi cấy, tỷ lệ trưởng thành, và kết cục lâm sàng trong điều trị.

Đồng thời, mối quan tâm thứ hai cần được nghiên cứu rõ là khả năng ảnh hưởng của các hoạt chất sử dụng trong IVA cho sự phát triển của nang noãn, phôi, thai sau này (Lee và cs, 2019).

Hướng phát triển hiện nay

Hiện nay, nhiều nhà nghiên cứu đang nỗ lực cải thiện hiệu quả IVA. Cũng như tìm ra các phương pháp an toàn và nâng cao thành công trong việc điều chỉnh con đường PTEN/PI3K/AKT/FOXO3 để kích hoạt nang nguyên thủy. Điển hình là sự tạo mô hình gần với trưởng thành in vivo của Xu và cộng sự (2009), tác giả đã tiến hành sử dụng gel alginate bao quanh nang noãn để tạo không gian trao đổi chất với môi trường bên ngoài. Mô hình này thành công với sự hoạt động trở lại của các steroid và trưởng thành nang noãn sau 30 ngày nuôi cấy (McLaughlin và cs, 2018). Tiếp theo đó là sự cải thiện môi trường nuôi cấy với mô hình của McLaughlin và cộng sự (2018), tác giả đã thu nhận được noãn

III. Gần đây, nhóm tác giả này đã cải tiến thành công hệ thống nuôi cấy gồm bốn bước, hạ thời gian nuôi cấy chỉ còn 21 ngày, rất nhanh so với hệ thống in vivo trước đây. Tuy nhiên, qua phân tích cho thấy noãn trưởng thành có thể cực to bất thường, vì vậy cần tối ưu và tìm hiểu thêm mô hình này (Lee và cs, 2019).

Ngoài ra, việc hướng đến hạn chế ảnh hưởng, cũng như rủi ro do môi trường nuôi cấy để mang lại một thai kỳ khỏe mạnh, một đứa trẻ sinh ra bình thường đang là mong muốn của nhiều nhà khoa học khi kết hợp IVA và IVM.

KẾT LUẬN

Đối với những bệnh nhân có buồng trứng chỉ chứa nang tiền hốc và đáp ứng kém với liệu pháp FSH truyền thống (gồm suy buồng trứng sớm giai đoạn nặng, bệnh lý gây suy giảm nặng chức năng sinh sản...) thì phương pháp lâm sàng chủ yếu cho nhóm bệnh này là sử dụng noãn hiến tặng hay áp dụng trữ mô buồng trứng bảo tồn khả năng sinh sản trước khi noãn cạn kiệt. Do đó, tỷ lệ nhu cầu về trữ mô buồng trứng và ngân hàng noãn ngày càng tăng (Kawwass và cs, 2013). Tuy nhiên, khát khao được làm mẹ sinh học của những người phụ nữ này có thể bị dập tắt. Vì vậy, với sự ra đời của IVA kết hợp IVM đã giúp cho họ có được đứa con sinh học của mình, cũng như góp một vai trò lớn trong việc phát triển ngành trữ mô buồng trứng sau này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wang, Tianren & Yan, Jie & Lu, Cui-ling & Xia, Xi & Yin, Tai-lang & Zhi, Xu & Zhu, Xiao-hui & Ding, Ting & Hu, Wei-hong & Guo, Hong-yan & Li, Rong & Yan, Li-ying & Qiao, Jie. (2016). Human single follicle growth in vitro from cryopreserved ovarian tissue after slow freezing or vitrification. *Human Reproduction*. 31. dew005. 10.1093/humrep/dew005.
2. Lee et al (2019), The washing step was repeated Comparison between Slow Freezing and Vitrification for Human Ovarian Tissue Cryopreservation and Xenotransplantation.
3. Hsueh AJ, Kawamura K, Cheng Y, Fauser BC. Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocr Rev*. (2015) 36:1–24. doi: 10.1210/er.2014-1020.
4. Dolmans, M.-M., et al., In vitro Activation Prior to Transplantation of Human Ovarian Tissue: Is It Truly Effective? *Frontiers in Endocrinology*, 2019. 10: p. 520.
5. Li J, Kawamura K, Cheng Y, Liu S, Klein C, Liu S, Duan EK, Hsueh AJ (2010). Activation of dormant ovarian follicles to generate mature eggs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 1; 107(22):10280-4.
6. Lee HN, Chang EM. Primordial follicle activation as new treatment for primary ovarian insufficiency. *Clin Exp Reprod Med*. 2019; 46(2):43-49. doi:10.5653/serm.2019.46.2.43.
7. McLaughlin M, Albertini DF, Wallace WHB, Anderson RA, Telfer EE (2018). Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multi-step culture system. *Mol Hum Reprod*. 2018 Mar 1; 24(3):135-142.