

NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG CỦA TUỔI VỢ VÀ CHỒNG LÊN KẾT QUẢ MANG THAI LÂM SÀNG BẰNG PHƯƠNG PHÁP TIÊM TINH TRÙNG VÀO BÀO TƯƠNG TRÚNG

Nguyễn Thị Kim Anh*, Lê Việt Hùng**, Cao Ngọc Thành*

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát ảnh hưởng của tuổi vợ và chồng lên kết quả mang thai bằng phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương trứng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Phương pháp nghiên cứu tiến cứu, gồm 193 cặp vợ chồng điều trị tại đơn vị Vô sinh Hiếm muộn, Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 03/2010 đến tháng 03/2011 bằng phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương trứng. **Kết quả:** Tuổi của cả nam giới và nữ giới đều ảnh hưởng đến chất lượng phôi tốt thu được. Phụ nữ ≤ 35 tuổi có tỷ lệ mang thai là 37% so với phụ nữ >35 tuổi là 19,2 ($P < 0,05$). Đối với nam giới ≤ 40 tuổi cho tỷ lệ mang thai là 33,5% cao hơn nhóm >40 tuổi là 22,9%, khác nhau không có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Phụ nữ ≤ 35 tuổi cho tỷ lệ mang thai cao gấp 2,4 lần so với trên 35 tuổi. Đối với nam giới, tỷ lệ mang thai giữa nhóm nam giới ≤ 40 tuổi và nhóm >40 tuổi, khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

Summary

The effect of female and partenal age on clinical pregnancy outcome by intracytoplasmic sperm injection.

Objective: To study the effect of female and partenal age on clinical pregnancy outcome by intracytoplasmic sperm injection (ICSI). **Methods:** Prospective study, including 193 infertility couples treated by intracytoplasmic sperm injection at Fertility and Subfertility Unit, Hue Central Hospital, from 3/2010 to 03/2011. **Result:** Both of female and partenal age influenced the number of high - quality embryos retrieved. There were significantly higher more clinical pregnancy rate in the female age equal and less than 35 years group (37%) compared to the womens more than 35 years (19,2%), respectively ($p < 0,05$). The clinical pregnancy rate of the male ≤ 40 years olds (33,5%) was higher than the man over 40 (11,9%) with $p > 0,05$. **Conclusion:** The clinical pregnancy rate of female age ≤ 35 years was higher 2,4 times than the over 35 years. While, there weren't significantly ditferent to the clinical pregnancy rate in the male age ≤ 40 and > 40 years olds .

(*) Trường Đại học Y Dược Huế; (**) Bệnh viện Trung ương Huế

Đặt vấn đề

Chẩn đoán và điều trị vô sinh - hiếm muộn là một nội dung mang ý nghĩa

nhân văn rất lớn, đầy tính nhân đạo và khoa học. Ngoài việc mang lại hạnh phúc cho các cá nhân và gia đình, đây còn là vấn đề có ý

nghĩa xã hội sâu sắc.

Tỷ lệ mang thai của điều trị thụ tinh trong ống nghiệm/ICSI phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm nguyên nhân vô sinh, thời gian vô sinh, chức năng dự trữ của buồng trứng, chất lượng tinh trùng, tuổi của vợ và chồng...

Một phân tích gộp gồm 14 nghiên cứu tìm các yếu tố tiên lượng đến kết quả thụ tinh trong ống nghiệm cho thấy kết quả mang thai ở nhóm phụ nữ có tuổi ≤ 30 tuổi và nhóm 31-34 tuổi cao gấp 3,2 lần và 2,8 lần so với nhóm 39-45 tuổi. Và nhóm từ 30 tuổi trở lên cơ hội mang thai thấp hơn so với nhóm từ 25-29 tuổi [1].

Tuổi của nam giới liên quan mật thiết với số lượng và chất lượng tinh trùng, tuổi càng lớn số lượng và chất lượng tinh trùng càng giảm, dẫn đến giảm tỷ lệ mang thai và tỷ lệ thai sống trong trường hợp trứng được thụ tinh [2].

Để đánh giá tầm quan trọng của tuổi cả vợ và chồng lên kết quả mang thai trong tiêm tinh trùng vào bào tương trứng chúng tôi tiến hành đề tài “Nghiên cứu ảnh hưởng của tuổi vợ và chồng lên kết quả mang thai bằng phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương trứng”.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Gồm 193 cặp vợ chồng đến khám và điều trị vô sinh bằng phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương trứng (ICSI) tại đơn vị Vô sinh Hiếm muộn Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 03/2010 đến tháng 03/2011.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Kích thích buồng trứng bằng phác đồ ngắn với FSH và GnRH đối vận
- Chọc hút trứng sau 34-36 giờ tiêm hCG
- Chuyển phôi vào ngày thứ hai
- Thực hiện đầy đủ qui trình: kích thích buồng trứng, chọc hút noãn và chuyển phôi

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các cặp vợ chồng xin trứng hoặc xin tinh trùng
- Hủy chu kỳ điều trị vì lý do khách quan hay chủ quan

- Bệnh nhân nữ dưới 18 tuổi hoặc trên 45 tuổi

Phương pháp nghiên cứu: tiến cứu.

Sử lý số liệu: Dùng phần mềm SPSS 16.0 và Medcal 11.6.1.0

Kết quả và bàn luận

Phân bố tuổi của người vợ

Bảng 1. Phân bố tuổi của người vợ

Tuổi	Số lượng	Tỷ lệ %
≤ 35	145	75,1
> 35	48	24,9
Tổng	193	100,0

Kết quả của chúng tôi, tuổi trung bình: $32,47 \pm 4,33$, tương đương với nghiên cứu của Vũ Thị Bích Loan là $32,98 \pm 5,3$ [3]; và của Trần Quang Hanh là $33,12 \pm 5,88$ ($p > 0,05$) [4]. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Sneed và cs, năm 2008 tại Trung tâm Sinh sản Illinois, Mỹ, là $33,4 \pm 4,3$ [5]; của Boer và cs, năm 2004, tại Hà Lan là $32,8 \pm 3,7$ [6] ($p > 0,05$). Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Ebbesen và cs, tại bệnh viện Đại học Aarhus, Đan Mạch, năm 2009 là $31,2 \pm 3,9$ ($p < 0,05$) [7]. Sự khác biệt này có thể do có sự khác nhau về phân bố tuổi của dân số, trình độ hiểu biết cũng như khả năng tài chính để tiếp cận với dịch vụ y tế.

Phân bố tuổi của người chồng

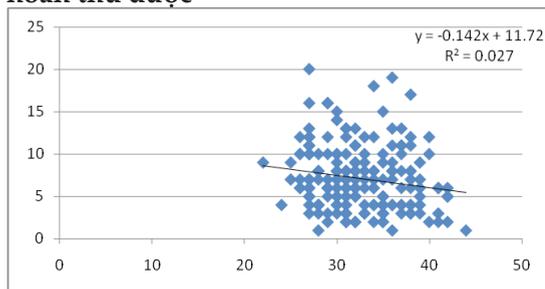
Bảng 2. Phân bố tuổi của người chồng

Tuổi	Số lượng	Tỷ lệ %
≤ 40	155	7
> 40	38	19,7
Tổng	193	100,0

Kết quả của chúng tôi tuổi trung bình: $36,04 \pm 5,93$, tương tự như nghiên cứu của viện Nam học, tuổi nam giới điều trị vô sinh trung bình là 36 tuổi. Nghiên cứu của Gold và cs, năm 2000, tại Israel, tuổi nam giới trung bình làm IVF là $31,98 \pm 4,7$; làm ICSI là $30,75 \pm 4,6$ [8]. Nghiên cứu tại Anh,

năm 2008, là $33,8 \pm 6,5$ [9]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của nam giới cao hơn nghiên cứu của các tác giả trên ($p < 0,01$) điều này cho thấy ý thức về việc điều trị vô sinh sớm của người dân Việt Nam vẫn còn chưa cao...

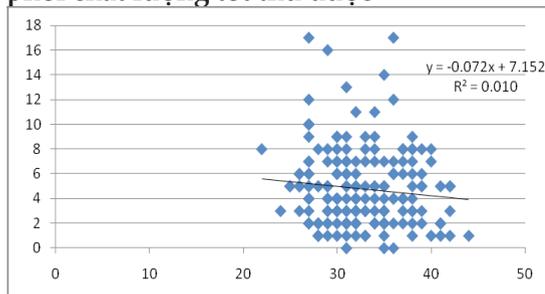
Ảnh hưởng của tuổi vợ lên số nang noãn thu được



Biểu đồ 1. Tương quan giữa tuổi người vợ và số nang noãn thu được

Qua biểu đồ trên cho thấy số nang noãn thu được tương quan nghịch với tuổi của phụ nữ, với biểu đồ tương quan $y = -0,142x + 11,72$ và hệ số tương quan là $r = -0,16$, $p < 0,01$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Standorfer tại Mỹ, về ảnh hưởng của tuổi phụ nữ lên đặc điểm thụ tinh và mang thai của các cặp vợ chồng điều trị bằng phương pháp ICSI cho thấy có sự giảm đáng kể số nang noãn thu được theo tuổi phụ nữ tăng dần; Phụ nữ ≤ 35 tuổi có số nang noãn thu được trung bình là $12,8 \pm 0,3$, phụ nữ từ 36 - 39 tuổi là $10,6 \pm 0,4$ và phụ nữ ≥ 40 tuổi số nang noãn thu được chỉ còn $8,7 \pm 0,4$ ($p < 0,01$) [10].

Ảnh hưởng của tuổi người vợ lên số phôi chất lượng tốt thu được

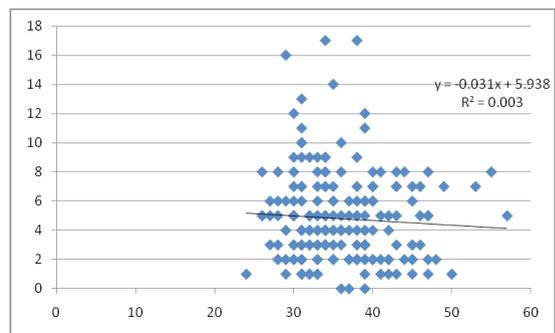


Biểu đồ 2. Liên quan giữa tuổi người vợ và số phôi chất lượng tốt

Biểu đồ trên cho thấy số phôi chất lượng tốt thu được tương quan nghịch với tuổi của phụ nữ, với biểu đồ tương quan là $y = -0,072x + 7,152$, hệ số tương quan $r = 0,1$.

Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Papageorgiou và cs, tại Paris, năm 2002, số phôi chất lượng tốt giảm dần theo tuổi; Với nhóm phụ nữ < 35 tuổi số phôi chất lượng tốt thu được trung bình là $3,4 \pm 2,7$, từ 35-38 tuổi là $2,7 \pm 2,1$ và trên 38 tuổi là $2,6 \pm 2,3$ [11].

Ảnh hưởng của tuổi người chồng lên số phôi chất lượng tốt thu được



Biểu đồ 3. Tương quan giữa tuổi người chồng và số phôi chất lượng tốt

Số phôi chất lượng tốt tương quan nghịch với tuổi của nam giới, với phương trình tương quan là $y = -0,031x + 5,938$, hệ số tương quan $r = 0,055$.

Theo nghiên cứu của Eskenazi và cộng sự thể tích tinh trùng giảm 0,03ml mỗi tuổi, tinh trùng di động giảm 0,7% mỗi tuổi, tinh trùng tiến tới giảm 3,1% mỗi tuổi và tinh trùng tiến tới nhanh giảm 4,7%. Tóm lại tuổi của nam giới liên quan mật thiết với số lượng và chất lượng tinh trùng [12], [13]. Chất lượng tinh trùng kém dẫn đến sự phát triển của phôi kém (Ron - El et al., 1991; Parinaud et al., 1993; Jones et al., 1998). Miler và Smith nghiên cứu cho thấy có giảm đáng kể số phôi tiến đến giai đoạn Blastocyst ngày thứ 5-6 và các phôi có chất lượng tốt trong nhóm có giảm về số lượng và chất lượng tinh trùng [14].

Kết quả có thai lâm sàng

Bảng 3. Kết quả có thai lâm sàng

Thai lâm sàng	Số lượng	Tỷ lệ %
Có thai	63	32,6
Không có thai	130	67,4
Tổng	193	100,0

Kết quả có thai lâm sàng 32,6%, kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác nhau không có ý nghĩa thống kê so với nghiên cứu của Trần Quang có thai lâm sàng là 22,7% [4] và

nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Phương kết quả mang thai lâm sàng là 40,0% ($p > 0,05$) [15]. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Devreker là 32% và Martikainen và cs, là 34,7% ($p > 0,05$) và thấp hơn so với nghiên cứu của Laverge và cs là 44,7%, $p < 0,05$ [16].

Qua đó chúng ta thấy rằng kết quả mang thai khác nhau giữa các trung tâm điều trị vô sinh; Điều đó là do kết quả mang thai phụ thuộc vào nhiều yếu tố như đối tượng điều trị, điều kiện nuôi cấy phôi, kinh nghiệm chuyên môn...

Ảnh hưởng của tuổi người vợ lên kết quả có thai lâm sàng

Bảng 4. Liên quan giữa tuổi của người vợ và kết quả có thai lâm sàng

Kết quả Tuổi	Có thai lâm sàng		Không có thai		OR=2,4783 95%CI:3,626-31,014 p < 0,05
	n	%	n	%	
≤ 35	54	37,0	92	63,0	
> 35	9	19,2	38	80,8	

Qua bảng trên cho thấy người vợ ≤ 35 tuổi tỷ lệ có thai lâm sàng cao hơn 2,4 lần so với phụ nữ dưới 35 tuổi. Theo Vũ Thị Bích Loan tỷ lệ có thai của nhóm phụ nữ ≤ 35 tuổi cao hơn 1,5 lần so với nhóm phụ nữ > 35 tuổi ($p < 0,05$) [3]. Kết quả cũng tương tự như nghiên cứu của Trần Quang Hanh, tỷ lệ mang thai ở phụ nữ ≤ 35 tuổi là 54,2% cao hơn tỷ lệ mang thai ở phụ nữ > 35 tuổi chỉ chiếm 11,1% [4].

Theo tác giả Brzechffa và cs, có sự giảm

đáng kể tỷ lệ mang thai lâm sàng và tỷ lệ sinh sống trên chu kỳ điều trị ở những phụ nữ lớn tuổi. Tỷ lệ mang thai lâm sàng ở nhóm < 35 tuổi chiếm 23,1% cao hơn đáng kể so với nhóm từ 35-10 tuổi (10,3%) và nhóm > 40 tuổi là 5,9% với $p < 0,001$ [17].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ mang thai lâm sàng của phụ nữ ≤ 35 tuổi cao hơn hẳn tỷ lệ mang thai của phụ nữ > 35 tuổi, phù hợp với nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước.

Ảnh hưởng của tuổi người chồng lên kết quả có thai lâm sàng

Bảng 5. Liên quan giữa tuổi của người chồng và kết quả có thai lâm sàng

Kết quả Tuổi	Có thai lâm sàng		Không có thai		P
	n	%	n	%	
≤ 40	52	33,5	103	76,5	>0,05
> 40	11	22,9	27	81,1	

Nghiên cứu của De la Rochebrochard E. và Thonneau P. cho thấy nguy cơ vô sinh liên quan đến tuổi của nam giới. Nam giới

từ 40 tuổi trở lên được xem là yếu tố nguy cơ cho vô sinh [18].

Theo Hassan MA và Killick SR, nam giới

tuổi càng cao có liên quan mật thiết với thời gian có thai và giảm tỷ lệ mang thai. Thời gian có thai tăng gấp 5 lần ở đàn ông >45 tuổi; Gấp 4,5 lần giữa nhóm >45 tuổi và nhóm <25 tuổi [18].

Kết quả chúng tôi tỷ lệ mang thai lâm sàng nhóm tuổi của chồng trên 40 là 22,9% thấp hơn nhóm dưới 40 tuổi là 33,5%, khác nhau không có ý nghĩa thống kê, điều này

có lẽ do mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn để có sự khác biệt.

Kết luận:

Phụ nữ ≤ 35 tuổi cho tỷ lệ mang thai cao gấp 2,4 lần so với trên 35 tuổi. Đối với nam giới ≤ 40 tuổi và nhóm >40 tuổi, kết quả mang thai khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PMM, Repping S, and van der Veen F (2010), "Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis", *Human Reproduction Update*, Vol.16, No.6 pp. 577 – 589.
2. Paulson R.J., Milligan R.C., Sokol R.Z., (2001), "The lack of influence of age on male fertility", 184(5):818-22, discussion 822-4.
3. Vũ Thị Bích Loan (2008), "Đánh giá kết quả chuyển phôi ngày 3 của thụ tinh trong ống nghiệm tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương từ tháng 2/2008 đến tháng 8/2008", *Luận văn thạc sỹ y học*, tr. 33-51.
4. Trần Quang Hanh (2009), "Nhận xét kết quả chuyển phôi giai đoạn Blastocyst tại trung tâm hỗ trợ sinh sản Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 2006 đến 2008", *Luận văn thạc sỹ y học*, tr. 25-27, 44, 58-60.
5. Sneed ML, Uhler ML, Grotjan HE, Rapisarda JJ, Lederer KJ and Angeline Beltsos AN (2008), "Body mass index: impact on IVF success appears age-related", *Human Reproduction*, Vol.23, No.8 pp. 1835–1839.
6. De Boer EJ1,2, Tonkelaar ID, Burger CW, Looman CWN, van Leeuwen FE, te Velde ER and on behalf of the OMEGA project group (2004), "The number of retrieved oocytes does not decrease during consecutive gonadotrophin-stimulated IVF cycles", *Human Reproduction*, Vol.19, No.4 pp. 899±904.
7. Ebbesen SMS, Zachariae R, Mehlsen MY, Thomsen D, Højgaard A, Ottosen L, Petersen T, and Ingerslev HJ (2009), "Stressful life events are associated with a poor in-vitro fertilization (IVF) outcome: a prospective study", *Human Reproduction*, Vol.24, No.9 pp. 2173–2182.
8. Gold RS, Azem F, Yovel I, Wagman I, Amit A and Lessing JB (2000), "Does ICSI affect early serum β - hCG in pregnancies achieved after IVF?", *Human Reproduction*, Vol.15, No.6, pp. 1221 - 1224.
9. Maheshwari A, Hamilton M and Bhattacharya S (2008), "Effect of female age on the diagnostic categories of infertility", *Human Reproduction*, Vol.23, No.3 pp. 538–542.
10. Lan KC, Huang FJ, Lin YC, Kung FT et al. (2003), "The predictive value of using a combined Z-score and day 3 embryo morphology score in the assessment of embryo survival on day 5", *Human Reproduction*, Vol.18, No.6 pp. 1299±1306.
11. Papageorgiou T, Guibert J, Goffinet F, Patrat C, Fulla Y, Janssens Y and Zorn JR (2002), "Percentile curves of serum estradiol levels during controlled ovarian stimulation in 905 cycles stimulated with recombinant FSH show that high estradiol is not detrimental to IVF outcome", *Human Reproduction*, Vol.17, No.11 pp. 2846–2850.
12. Eskenazi B., Wyrobek AJ, Slotter E, Kidd

- SA, Moore L, Young S and Moore D (2003), "The association of age and semen quality in healthy men", *Human Reproduction*, Vol.18, No.2 pp. 447±454.
13. Slotter E, Schmid TE, Marchetti F, Eskenazi B, Nath J and Wyrobek AJ (2006), "Quantitative effects of male age on sperm motion", *Human Reproduction*, Vol.21, No.11 pp. 2868–2875.
14. Miller JE, Smith TT (2001), " The effect of intracytoplasmic sperm injection and semen parameters on blastocyst development on vitro", *Human Reproduction*, Vol.16, No.5 pp. 918–924.
15. Nguyễn Thị Thu Phương (2006), "Mối liên quan giữa độ dày nội mạc tử cung với kết quả có thai bằng thụ tinh trong ống nghiệm tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2005", *Luận văn thạc sỹ y học*.
16. Laverge H, De Sutter P, van der Elot and Dhont M (2001), "A prospective, randomized study comparing day 2 and day 3 embryo transfer in human IVF", *Human Reproduction*, vol.16 no.3 pp.476 - 480.
17. Brzechffa PR, Daneshmand S and Buyalos RP (1998), "Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin with intrauterine insemination: the effect of patient age on clinical outcome", *Human Reproduction*, vol.13 no.8 pp.2110–2114.
18. De la Rochebrochard E., Thonneau P. (2003), "Paternal > or = 40 years : an important risk factor for infertility", 189(4):901-5.
19. Hassan M.A., Killick S.R. (2003), "Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age", 79 suppl 3: pp.1520-7.