



## VAI TRÒ CỦA STRESS OXI HÓA VÀ CÁC CHẤT KHÁNG OXI HÓA TRONG HỖ TRỢ SINH SẢN

**BS. Vũ Nhật Khang**

*IVF Mekong, Bệnh viện Phụ Sản Quốc tế Phương Châu*

### STRESS OXI HÓA LÀ GÌ?

Quá trình trao đổi chất hiếu khí tạo nên các tác nhân oxi hóa có hoạt tính (ROS), là các gốc tự do như gốc tự do hydroxy; các anion superoxide vừa là ion vừa là gốc tự do và các phân tử như hydrogen peroxide. Các gốc tự do này thường nhỏ, có hoạt tính cao và có khả năng tạo nên một chuỗi phản ứng dây chuyền khác không thể kiểm soát được. Thông thường, quá trình này được điều hoà bởi các chất kháng oxi hóa.

Trong cơ thể người khỏe mạnh, có sự cân bằng giữa ROS và chất kháng oxi hóa, kết quả của sự cân bằng này đóng vai trò sinh lý cực kỳ quan trọng trong quá trình sinh sản, ví dụ như sự trưởng thành của noãn, tạo

noãn, chức năng tai vôi, quá trình tổng hợp steroid của buồng trứng, sự thay đổi nội mạc tử cung theo chu kỳ và chức năng của tế bào mầm.

Tuy nhiên, khi được sản sinh quá mức, ROS phá vỡ cơ chế bảo vệ của các chất kháng oxi hóa và gây ra stress oxi hóa. Các chất kháng oxi hóa không phải enzyme bao gồm vitamin C, taurin, hypotaurin, cysteamine và glutathione. Các chất kháng oxi hóa là enzyme bao gồm superoxide dismutase, catalase và glutathione peroxidase.

Trong cơ thể, các chất kháng oxi hóa enzyme bảo vệ và hỗ trợ giao tử và phôi trong quá trình thụ tinh và cũng như khả năng có thai. IVF và ICSI là các biện pháp hỗ trợ sinh sản và thường không có cơ chế kháng lại ROS, do đó, sự tiếp xúc của giao tử và phôi trong môi trường

thụ tinh trong ống nghiệm thường cao hơn so với môi trường sinh lý tự nhiên trong cơ thể.

## VAI TRÒ STRESS OXI HÓA TRONG HỖ TRỢ SINH SẢN

Stress oxi hóa có thể ảnh hưởng đến tế bào bằng cách thay đổi các phân tử trong tế bào như lipid, protein và acid nucleic. Điều này có thể dẫn đến tăng tính thấm thành mạch, mất tính toàn vẹn của màng tế bào, bất hoạt enzyme, cấu trúc DNA của tế bào bị tổn thương, biến đổi ty thể, sụt giảm ATP và chết theo chương trình.

Kết quả điều trị của các biện pháp hỗ trợ sinh sản phụ thuộc nhiều vào các gốc tự do, do tác động của các gốc này lên noãn, tinh trùng và phôi cũng như trong dịch nang noãn, dịch trong ống dẫn trứng và trong môi trường dịch phúc mạc. Trong môi trường cơ thể, noãn và phôi có cơ chế tự bảo vệ khỏi tác động của stress oxi hóa và tồn tại trong nang noãn và trong dịch ống dẫn trứng. Tuy nhiên, cơ chế chống lại sẽ mất khi tinh trùng, noãn và phôi bị di chuyển ra môi trường bên ngoài cơ thể, như môi trường trong các biện pháp hỗ trợ sinh sản. Sự mất cơ chế bảo vệ này làm tăng sự tiếp xúc của giao tử và phôi với stress oxi hóa, có thể ảnh hưởng xấu đến sự trưởng thành của noãn và sự phát triển của phôi.

## NGUỒN GỐC ROS TRONG HỖ TRỢ SINH SẢN

ROS đóng vai trò sinh lý quan trọng trong quá trình điều khiển sự tương tác giữa các giao tử với nhau và thành công thụ tinh. Sự trao đổi chất của noãn tạo ra ROS.

Có sự khác nhau giữa nguồn gốc ROS trong IVF và ICSI. Ví dụ, trứng sử dụng trong ICSI thường được tách khỏi tế bào cumulus và thường chỉ chọn 1 tinh trùng cho một trứng, do đó, ít chịu ảnh hưởng của ROS. Tuy nhiên với IVF, sự sản xuất ROS có thể nhiều hơn do số trứng trong một đĩa nhiều hơn, khối tế bào cumulus và tinh trùng với mật độ nhiều hơn để thụ tinh.

Khác với IVF, trong ICSI, sự tiếp xúc giữa trứng và tinh trùng thường ít hơn, do đó giảm cơ hội tiếp xúc với ROS

sản xuất từ các tinh trùng dị dạng. Mật độ tinh trùng trong ICSI ít hơn dẫn đến tỉ lệ thụ tinh tốt hơn, khả năng làm tổ và có thai cao hơn do tăng số lượng phôi tốt. Do đó, ICSI có thể làm giảm tối đa sự hình thành stress oxi hóa ảnh hưởng đến giao tử và phôi.

## Các yếu tố ngoại sinh ảnh hưởng đến cả IVF và ICSI

Môi trường nuôi cấy trứng, phôi và tinh trùng trong IVF và ICSI được xem như là một trong những yếu tố chính ảnh hưởng đến thành công của hỗ trợ sinh sản.

Trong ART, ROS có thể từ trứng, tinh trùng, phôi, bạch cầu và môi trường nuôi cấy. Người ta nhận thấy quá trình thụ tinh và sự phát triển của phôi trong cơ thể người diễn ra trong môi trường nồng độ oxygen thấp, do đó kết quả của các biện pháp hỗ trợ sinh sản sẽ cải thiện nếu sử dụng môi trường nuôi cấy tương tự như môi trường bên trong cơ thể và có nồng độ oxi thấp.

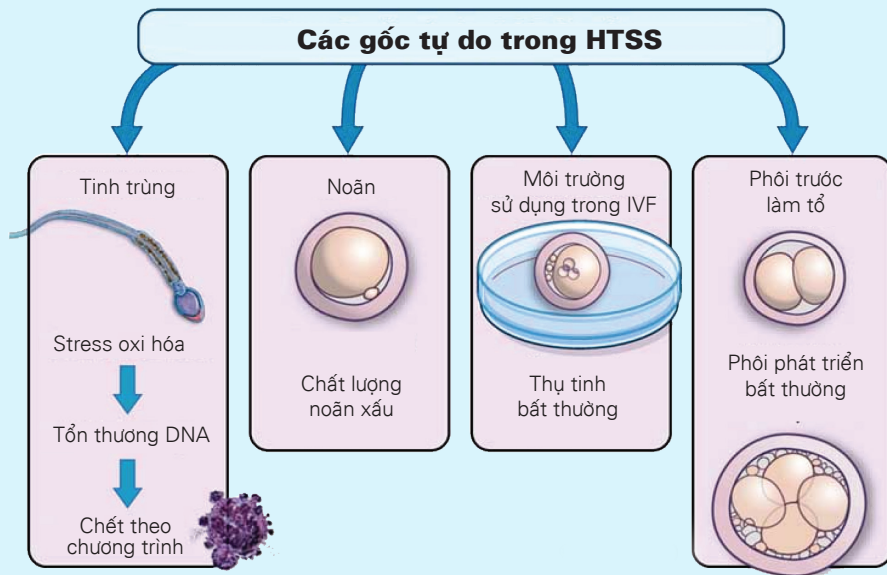
## Bổ sung kháng oxi hóa bằng đường uống

Hiện tại, có rất nhiều các nghiên cứu tìm ra hiệu quả của liệu pháp kháng oxi hóa ở nam và nữ bệnh nhân đang thực hiện IVF và ICSI.

### Nữ giới

Người ta cho những phụ nữ đang thực hiện IVF hoặc ICSI sử dụng thuốc uống, sau đó đánh giá hiệu quả trên tỉ lệ thụ tinh và khả năng có thai. Melatonin, một chất ngăn chặn sự hình thành các gốc tự do, hoạt động trong ty thể nhằm làm giảm tổn thương protein, cải thiện hệ thống vận chuyển điện tử và giảm tổn thương DNA. Melatonin đã cho thấy tác dụng bảo vệ khỏi ảnh hưởng có hại của stress oxi hóa trên sự trưởng thành noãn và cải thiện chất lượng noãn và tỉ lệ thụ tinh.

Sử dụng melatonin bằng đường uống cải thiện tình trạng khử oxi hóa trong dịch nang noãn và chất lượng trứng. Hơn nữa, việc xác định độc tính của ROS trên



©CCF 2010

sự trưởng thành noãn, nghiên cứu cho thấy sử dụng melatonin bằng đường uống có thể giảm số trứng thoái hóa và tăng tỉ lệ tạo thành phôi.

Mặc dù vậy, sau những kết quả nghiên cứu của Tamura, các thử nghiệm khác vẫn chưa tìm ra phác đồ và liều lượng kháng oxi hóa cần bổ sung để tăng khả năng thành công trong hỗ trợ sinh sản.

Việc bổ sung kháng oxi hóa như acid ascorbic, có thể ảnh hưởng đến hỗ trợ sinh sản ở nữ giới. Có mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ acid ascorbic trong huyết tương người phụ nữ và dịch nang noãn.

Crha và cộng sự thực hiện nghiên cứu tìm hiểu vai trò của việc bổ sung vitamin C và nhận thấy bổ sung Vitamin C trong quá trình kích thích buồng trứng làm tăng khả năng có thai so với nhóm không bổ sung thuốc kháng oxi hóa.

Dựa trên tiền đề acid ascorbic có thể cải thiện việc điều trị hiếm muộn và tăng khả năng thành công trong hỗ trợ sinh sản, Griesinger và cộng sự đánh giá ảnh hưởng acid ascorbic ở các liều khác nhau ở những phụ nữ đang thực hiện IVF. Đối lập với kết luận của Crha, kết quả nghiên cứu của ông thất bại trong việc tìm ra chứng cứ lâm sàng của ảnh hưởng acid ascorbic trên IVF.

### Nam giới

Khác với nữ giới, các thuốc kháng oxi hóa sử dụng trong hiếm muộn nam khá nhiều và rộng rãi. ROS có thể gây hiếm muộn nam theo 2 cơ chế: tổn thương màng tinh trùng, do đó làm giảm khả năng di động và thụ tinh của tinh trùng; gây tổn thương DNA của tinh trùng dẫn đến giảm khả năng thụ tinh và ảnh hưởng đến sự phát triển của phôi sau khi thụ tinh.

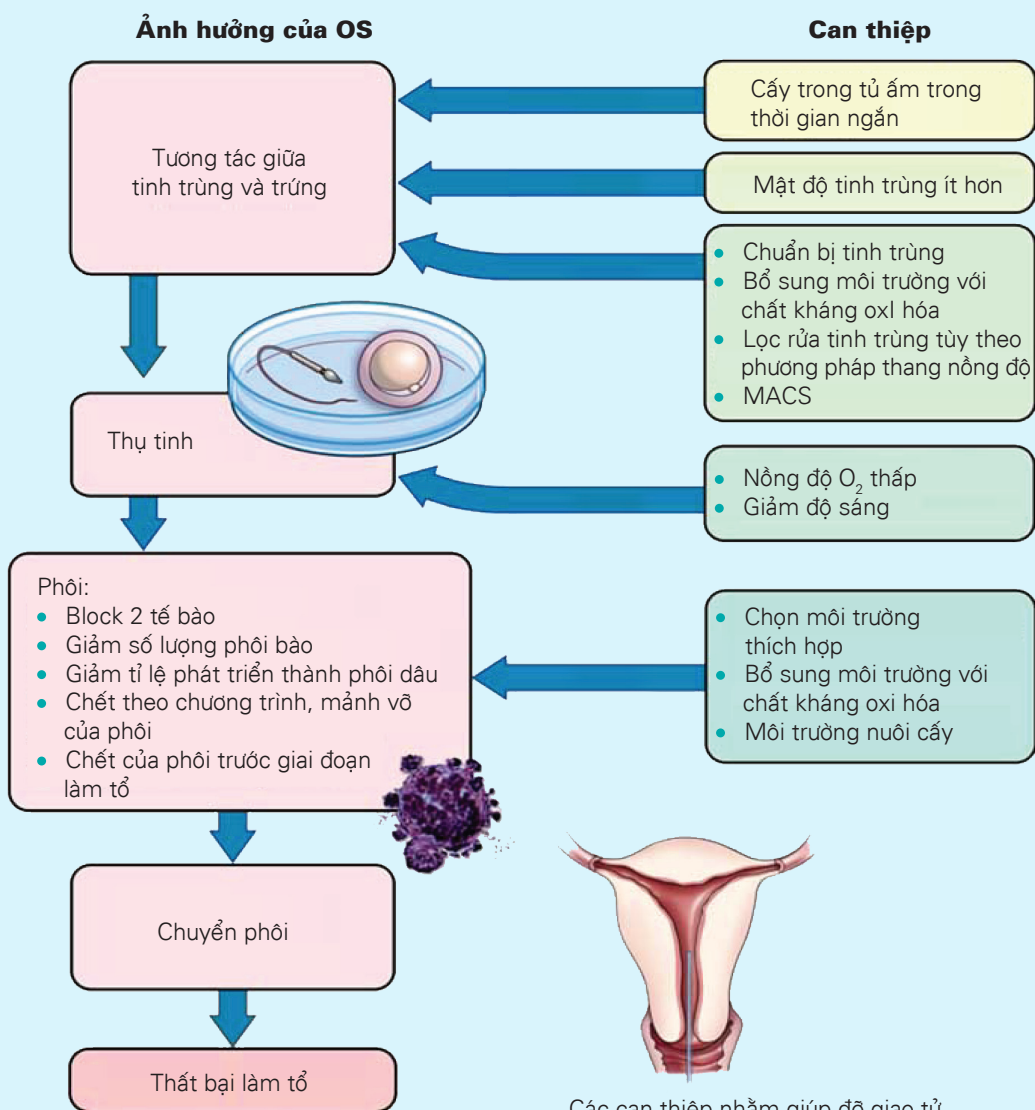
Có rất nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của kháng oxi hóa lên việc giảm ROS, có thể cải thiện số lượng tinh và chất lượng tinh trùng, qua đó làm tăng khả năng có thai ở nam giới. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu vẫn chưa ổn định, các phác đồ điều trị chưa thống nhất và cỡ mẫu các nghiên cứu chưa đủ mạnh.

Các chất kháng oxi hóa thường sử dụng trong các nghiên cứu này là: vitamin C, E, kẽm, Selenium, Acid folic, Carnitine, N-acetyl cysteine.

## KẾT LUẬN

Những năm trở lại đây dù có nhiều tiến bộ trong hỗ trợ sinh sản, tuy nhiên việc sử dụng kháng oxi hóa để tăng khả năng thành công trong IVF và ICSI vẫn còn đang là vấn đề tranh luận.

**Ảnh hưởng của stress oxy hóa và cách can thiệp để khắc phục những ảnh hưởng khác nhau ở từng giai đoạn khác nhau trong HTSS**



\*MACS (Phân tách tế bào)  
©CCF 2010

Các can thiệp nhằm giúp đỡ giao tử, chất lượng phôi và tăng khả năng thành công như tăng thụ tinh và làm tổ

Số liệu từ các báo cáo trong y văn vẫn chưa đủ mạnh để khẳng định hiệu quả bổ sung kháng oxy hóa làm tăng khả năng thành công trong hỗ trợ sinh sản. Nhiều nghiên cứu cho thấy bổ sung kháng oxy hóa có khả năng chống lại stress oxy hóa, một trong những yếu tố gây thất bại trong hỗ trợ sinh sản.

Có mối quan hệ giữa stress oxy hóa và khả năng mang thai tự nhiên và trong IVF và ICSI. Cần những nghiên cứu lớn hơn để khẳng định hiệu quả của bổ sung

kháng oxy hóa trong môi trường nuôi cấy trong hỗ trợ sinh sản, cũng như việc bổ sung kháng oxy hóa bằng đường uống ở phụ nữ và nam giới khi thực hiện IVF và ICSI.

Tuy nhiên, việc bổ sung kháng oxy hóa đường uống có thể mang lại hiệu quả, ít tác dụng không mong muốn và chi phí không cao, nên hiện thường được sử dụng rộng rãi nhằm mục đích góp phần cải thiện tỉ lệ thành công khi điều trị vô sinh.