

CẬP NHẬT HIỆU QUẢ VÀ THÁCH THỨC CỦA KỸ THUẬT THỤ TINH TRONG ỒNG NGHIỆM QUY ƯỚC

ThS. Trần Hà Lan Thanh, ThS. Nguyễn Thị Phương Dung

IVFMD PN, Bệnh viện Mỹ Đức Phú Nhuận

GIỚI THIỆU

Thụ tinh trong ống nghiệm quy ước (conventional in vitro fertilization – cIVF) là kỹ thuật mà tinh trùng tự kết hợp với noãn để tạo ra phôi. Quá trình này được thực hiện bên ngoài cơ thể mẹ, tại phòng thí nghiệm với các điều kiện giống như trong cơ thể người mẹ. Quy trình cIVF gồm 4 bước cơ bản, bao gồm: chuẩn bị tinh trùng, thu nhận và chuẩn bị noãn, cấy thụ tinh noãn với tinh trùng, nuôi cấy đánh giá lựa chọn phôi.

Năm 1978, em bé thụ tinh trong ống nghiệm đầu tiên trên thế giới chào đời sau khi áp dụng kỹ thuật cIVF. Đến năm 1992, kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (Intracytoplasmic sperm injection – ICSI) ra đời, trở thành giải pháp thụ tinh trong ống nghiệm hiệu quả cho trường hợp người chồng có tinh trùng với số lượng ít, di động yếu và dị dạng nặng. Ở những trường hợp này, tinh trùng không thể tự xâm nhập vào noãn bằng kỹ thuật cIVF mà cần hỗ trợ tiêm vào noãn bằng kỹ thuật ICSI. Sau đó, ICSI còn được mở rộng áp dụng cho cả trường hợp tinh trùng bình thường hoặc các nhóm khác để ngăn ngừa nguy cơ thất bại thụ tinh. Điều này dẫn đến lo ngại về việc lạm dụng kỹ thuật ICSI so với cIVF trên trường hợp không thật sự cần thiết. Nhiều trung tâm ở Hoa Kỳ và các quốc gia khác đã báo cáo rằng ICSI được chỉ định cho tất cả các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm. Riêng tại Hoa Kỳ, tỷ lệ chỉ định ICSI cho nhóm vô sinh

không do yếu tố ở nam giới đã tăng từ 36,4% năm 1996 lên đến 76,2% năm 2012. Phân tích về việc áp dụng kỹ thuật ICSI để hạn chế tình trạng thất bại thụ tinh ở nhóm vô sinh không do nam giới cho thấy để 1 cặp vợ chồng hưởng lợi từ ICSI thì có hơn 30 cặp vợ chồng sẽ không nhận được bất kỳ lợi ích nào hơn so với việc áp dụng kỹ thuật cIVF (Practice Committee, ASRM 2020). Hiện nay, nhiều trung tâm thụ tinh trong ống nghiệm có xu hướng quay lại với kỹ thuật cIVF để điều trị cho một số nhóm bệnh nhân dựa trên việc cân nhắc lợi ích so với việc áp dụng kỹ thuật ICSI. Vì vậy, hiệu quả và thách thức của kỹ thuật cIVF vẫn đang là mối quan tâm của các chuyên gia và bệnh nhân trong lĩnh vực điều trị thụ tinh trong ống nghiệm.

CHỈ ĐỊNH CỦA KỸ THUẬT cIVF

Trước đây, kỹ thuật cIVF thường được chỉ định thụ tinh trong ống nghiệm cho nhóm vô sinh không do yếu tố nam. Sau này, dựa trên các nghiên cứu so sánh hiệu quả điều trị giữa cIVF và ICSI thì cIVF có thể mở rộng áp dụng cho các nhóm bệnh nhân như: vô sinh không rõ nguyên nhân, bệnh nhân nữ lớn tuổi hoặc đáp ứng buồng trứng kém, nam giới bất thường nhẹ về tinh trùng.

Tại hệ thống IVFMD, cIVF có thể được chỉ định cho các trường hợp mà người chồng có chất lượng tinh trùng bình thường theo chuẩn Tổ chức Y tế Thế giới (năm 2021) với mật độ

$\geq 30 \times 10^6$ tinh trùng/ml, tinh trùng di động tiến tới $\geq 40\%$, và tinh trùng không mang bất thường nặng về hình dạng như đầu nhỏ, ít acrosome; đầu tròn, không acrosome, đầu bất định. Đồng thời, người vợ chưa ghi nhận các bất thường liên quan đến chất lượng noãn trước đó. Kỹ thuật cIVF đặc biệt phù hợp với những cặp vợ chồng cần thụ tinh ống nghiệm mà trước đó đã từng có thai tự nhiên.

HIỆU QUẢ CỦA KỸ THUẬT cIVF

Hiệu quả kỹ thuật cIVF so với ICSI đã được phân tích trên các bệnh nhân thuộc nhiều nhóm nguyên nhân vô sinh khác nhau. Trong các phân tích cụ thể, hiệu quả của kỹ thuật cIVF so với ICSI được đánh giá trên các kết cục từ tạo phôi đến kết quả thai lâm sàng, trẻ sinh sống. Sau đây là một số chứng cứ về hiệu quả của kỹ thuật cIVF so với ICSI trên một số nhóm bệnh nhân cụ thể.

Nhóm vô sinh chưa rõ nguyên nhân

Theo nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích cộng gộp từ 11 nghiên cứu tiến cứu ngẫu nhiên có đối chứng (Randomized controlled trial – RCT) ở nhóm vô sinh chưa rõ nguyên nhân, kỹ thuật ICSI có cải thiện tỷ lệ thụ tinh (RR=1,27; KTC 95%, 1,02 – 1,58), giảm nguy cơ thất bại thụ tinh hoàn toàn (total fertilization failure – TFF) (RR=8,22; KTC 95%, 4,44 – 15,23) so với kỹ thuật cIVF (Johnson và cs., 2013). Tuy nhiên, ICSI không cải thiện tỷ lệ trẻ sinh sống hơn so với cIVF (Practice Committee, ASRM 2020).

Nhóm vô sinh không do yếu tố nam

Một nghiên cứu tiến cứu chia đôi noãn nhằm so sánh kết quả điều trị ở những bệnh nhân vô sinh không do yếu tố nam thực hiện thụ tinh bằng cIVF (n=285) so với ICSI (n=283) cho thấy tỷ lệ thụ tinh bình thường, phôi tốt ngày 3, tỷ lệ tạo phôi nang, tỷ lệ phôi nang nguyên bội không có sự khác biệt giữa 2 nhóm (De Munck và cs., 2020). Kết quả cũng tương tự như nghiên cứu của Jie Deng và cộng sự (2020), về tỷ lệ

phôi nang lệch bội và phôi khảm như nhau giữa nhóm cIVF và ICSI.

Theo nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích cộng gộp được thực hiện trên 20 RCTs ở nhóm vô sinh không do yếu tố nam, tỷ lệ thụ tinh, làm tổ, trẻ sinh sống tương đương giữa cIVF và ICSI; trong khi cIVF cho tỷ lệ TFF và thai lâm sàng cao hơn đáng kể so với ICSI (Abbas và cs., 2020).

Mới đây, nghiên cứu RCT thực hiện tại IVFMD đăng trên tạp chí The Lancet đã so sánh hiệu quả giữa cIVF và ICSI ở nhóm vô sinh có tổng số tinh trùng và độ di động bình thường (theo chuẩn Tổ chức Y tế Thế giới năm 2010). Nghiên cứu thực hiện trên 1.064 cặp vợ chồng thụ tinh trong ống nghiệm được chia ngẫu nhiên để thực hiện kỹ thuật ICSI (n=532) và cIVF (n=532). Kết quả nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ trẻ sinh sống sau khi chuyển phôi lần thứ nhất ở nhóm ICSI không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm cIVF (35% so với 31%, RR=1,11; KTC 95%, 0,93 – 1,32). Đồng thời, tỷ lệ thất bại thụ tinh ở nhóm ICSI (5%) cũng không khác biệt so với nhóm cIVF (6%) (RR=0,85, KTC 95%, 0,53 – 1,38) (Dang và cs., 2021).

Nhóm bệnh nhân lớn tuổi, ít noãn

Ở nhóm phụ nữ lớn tuổi, đã có giả thuyết được đặt ra là noãn thu nhận từ nhóm phụ nữ này thì bị bất thường cấu trúc ở màng trong suốt và tế bào chất, có thể làm giảm tỷ lệ thụ tinh khi thực hiện cIVF. Một phân tích gộp trên 7 nghiên cứu, với 8.796 noãn (ICSI: 4.369; cIVF: 4.427) đã ghi nhận không có sự khác biệt về tỷ lệ thụ tinh giữa ICSI và cIVF (RR=0,99, KTC 95%, 0,93 – 1,06) ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi (≥ 38 tuổi) (Sunderam và cs., 2020). Và theo một nghiên cứu hồi cứu năm 2017, ở nhóm bệnh nhân này thì cIVF cũng cho tương tự với ICSI về tỷ lệ thai lâm sàng (21,1% so với 16,7%) và trẻ sinh sống (11,9% so với 9,6%) (Tannus và cs., 2017).

Một nghiên cứu cho thấy số lượng noãn thu nhận không nên là yếu tố ảnh hưởng đến quyết

định lựa chọn kỹ thuật thụ tinh ở nhóm vô sinh không do yếu tố nam giới. Bởi lẽ, tỷ lệ thụ tinh và tỷ lệ trẻ sinh sống cộng dồn giữa hai phương pháp cIVF và ICSI trong 4 nhóm đáp ứng buồng trứng khác nhau không khác biệt, bao gồm: (1) nhóm đáp ứng kém (1 – 3 noãn), (2) nhóm đáp ứng dưới mức tối ưu (4 – 9 noãn), (3) nhóm đáp ứng bình thường (10 – 15 noãn) và (4) nhóm đáp ứng cao (>15 noãn). Ở nhóm bệnh nhân có ít noãn khi chọc hút (≤ 6 noãn) hoặc giảm dự trữ buồng trứng, thì ICSI không cải thiện đáng kể tỷ lệ thụ tinh, số phôi và chất lượng phôi, hoặc tỷ lệ trẻ sinh sống. Tuy nhiên, mức độ bằng chứng còn rất thấp (Practice Committee, ASRM 2020).

THUẬN LỢI VÀ THÁCH THỨC CỦA KỸ THUẬT cIVF TRONG ĐIỀU TRỊ THỤ TINH TRONG ống NGHIỆM

Thuận lợi

cIVF là kỹ thuật ít xâm lấn, giống với tự nhiên hơn, cho phép tinh trùng có cơ hội tiếp xúc và chờ noãn trưởng thành để thụ tinh thay vì thụ tinh vào một thời điểm cụ thể như ICSI. Đặc biệt, cIVF phù hợp với một số quốc gia và tôn giáo khắt khe với thụ tinh trong ống nghiệm (Nel-themaat và cs., 2012). Do vẫn giữ được hàng rào chọn lọc giao tử tự nhiên, nên có thể giảm các khiếm khuyết di tật ở trẻ sinh ra từ cIVF. Một số nghiên cứu cho thấy sự phát triển của trẻ sinh từ ICSI bị chậm hơn khi so với trẻ sinh từ cIVF hoặc trẻ sinh từ thụ thai tự nhiên (Practice Committee, ASRM 2020).

Một điểm thuận lợi, kỹ thuật cIVF không đòi hỏi nhiều trang thiết bị phức tạp tại phòng thí nghiệm thụ tinh trong ống nghiệm nên chi phí tạo phôi có thể thấp hơn so với áp dụng kỹ thuật ICSI, dẫn đến chi phí điều trị cho bệnh nhân có thể thấp hơn (Nel-themaat và cs., 2012). Theo một phân tích chi tiết về chi phí ở 4 trung tâm thụ tinh trong ống nghiệm tại Hà Lan thì chi phí của kỹ thuật cIVF chiếm 12 % trên tổng chi phí điều trị, thấp hơn so với ICSI (chiếm 20%). Từ

đó, tổng chi phí điều trị của một chu kỳ áp dụng cIVF so với ICSI là thấp hơn 8,3% (Bouwman và cs., 2008).

Thách thức

Một điều đáng quan ngại là khi thực hiện cIVF sẽ có nguy cơ thất bại thụ tinh hoàn toàn (với tỷ lệ 5 – 10%, còn ICSI thì 2 – 3%) và tỷ lệ thụ tinh thấp (tỷ lệ thụ tinh <25%). Đối với các trường hợp này, có thể thực hiện ICSI để giải cứu những noãn không thụ tinh sau cIVF (rescue ICSI). Việc rescue ICSI có thể cải thiện kết quả tạo phôi đối với trường hợp thực hiện cIVF mà thất bại thụ tinh hoàn toàn hoặc thụ tinh kém. Để giảm thiểu khó khăn này, chuyên viên phôi học cần có kinh nghiệm đánh giá về chất lượng tinh trùng và noãn để quyết định thực hiện kỹ thuật cIVF vào ngày thu nhận noãn và tinh trùng.

Hơn nữa, tỷ lệ thụ tinh bất thường là hợp tử 1 và 3 tiền nhân (pronucleus – PN) ở cIVF ghi nhận đều cao hơn so với ICSI, với tỷ lệ 1PN (3,87% so với 1,92%; $p < 0,05$), tỷ lệ 3PN (3,63 so với 0,854%; $p < 0,05$) (Ming và cs., 2015), tỷ lệ $\geq 3PN$ ($0,9 \pm 1,2$ so với $0,2 \pm 0,4$; $p = 0,005$) (De Munck và cs., 2020). Để giảm nguy cơ đa thụ tinh, cần tối ưu thời gian cũng như mật độ tinh trùng tiếp xúc với noãn. Mật độ tinh trùng khuyến cáo là 100.000 tinh trùng/ml (Nel-themaat và cs., 2012). Một số nghiên cứu cho thấy thời gian tối ưu để cấy tinh trùng với noãn có thể dao động từ 90 phút đến 120 phút. Nhưng theo một nghiên cứu tiền cứu chia đôi noãn của Bungum và cộng sự (2006), đã chứng minh rằng rút ngắn thời gian chỉ còn 30 giây sẽ làm giảm tỷ lệ đa thụ tinh (>2PN) đáng kể khi so với nhóm cấy 90 phút (2,8% so với 7,2%, $P = 0,008$) mà vẫn đảm bảo tỷ lệ thụ tinh 2PN là như nhau. Về hợp tử 1PN thì theo phân tích tế bào học cho thấy tỷ lệ hợp tử 1PN lưỡng bội ở cIVF (46 – 80%) cao hơn trong ICSI (30%). Và những hợp tử 1PN này vẫn có thể phát triển đến phôi nang (với tỷ lệ phôi nang nguyên bội của

cIVF cao hơn so với ICSI) và vẫn cho kết quả trẻ sinh sống khỏe mạnh.

Ngoài ra, ICSI là phương pháp xâm lấn, có thể làm tổn thương màng tế bào không phục hồi dẫn đến tỷ lệ noãn thoái hóa ngay sau ICSI ghi nhận cao hơn so với sau cIVF ($0,7 \pm 0,8$ so với $0,1 \pm 0,3$; $p=0,0003$) (De Munck và cs., 2020). Đối với những trường hợp noãn dễ bị thoái hóa sau ICSI thì cũng được khuyến nghị chuyển sang kỹ thuật cIVF ở các chu kỳ điều trị sau.

Trong thực tế, quy trình thụ tinh bằng cIVF có nhiều bước đòi hỏi nhiều kinh nghiệm của các chuyên viên phôi học hơn ICSI như lọc rửa tinh trùng không những đủ số lượng mà còn phải chất lượng tốt, phải đánh giá cụm noãn – tế bào hạt có thích hợp để thực hiện cIVF (như noãn nén, tế bào cumulus dính nhầy, dự đoán sự trưởng thành của noãn...). Ngoài ra, chuyên viên phôi học cũng cần kinh nghiệm để cân nhắc điều chỉnh thời gian tinh trùng tiếp xúc với noãn tùy vào đặc tính của cụm noãn, mức độ tinh trùng bám vào noãn... Do vậy, để tăng hiệu quả thành công thì cần phải cá thể hóa áp dụng phác đồ cIVF tùy thuộc vào đặc tính cụm noãn – tế bào hạt, chất lượng tinh trùng và cả điều kiện hoạt động của trung tâm thụ tinh trong ống nghiệm (về thiết bị, nhân sự chuyên môn, khối lượng công việc của lab).

KẾT LUẬN

cIVF là kỹ thuật ít xâm lấn, tự nhiên hơn và ít đòi hỏi về trang thiết bị hơn so với ICSI. Các chứng cứ hiện tại cho thấy kết cục trẻ sinh sống sau áp dụng kỹ thuật cIVF tương tự so với ICSI ở nhóm bệnh nhân phù hợp, đặc biệt là ở nhóm vô sinh không do yếu tố nam. Kinh nghiệm của chuyên viên phôi học cũng như sự hỗ trợ của các công nghệ mới có thể giúp đánh giá chính xác chất lượng tinh trùng, noãn phù hợp để áp dụng kỹ thuật cIVF, hạn chế nguy cơ thất bại thụ tinh hoàn toàn. Vì vậy, tùy theo đặc thù hoạt động của trung tâm thụ tinh trong ống nghiệm, chuyên viên hỗ trợ sinh sản có thể tư vấn bệnh nhân phù hợp cân nhắc áp dụng kỹ thuật cIVF,

tránh lạm dụng kỹ thuật ICSI khi không cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abbas và cs. "Higher Clinical Pregnancy Rate with In-Vitro Fertilization versus Intracytoplasmic Sperm Injection in Treatment of Non-Male Factor Infertility: Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 2020, 49 (6): 101706.
2. Bouwmans và cs. "A Detailed Cost Analysis of in Vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection Treatment." *Fertility and Sterility*, 2008, 89 (2): 331–41.
3. Dang, Vinh Q và cs. "Intracytoplasmic Sperm Injection versus Conventional In-Vitro Fertilisation in Couples with Infertility in Whom the Male Partner Has Normal Total Sperm Count and Motility: An Open-Label, Randomised Controlled Trial." *The Lancet*, 2021, 397 (10284): 1554–63.
4. Johnson và cs. "Does Intracytoplasmic Sperm Injection Improve the Fertilization Rate and Decrease the Total Fertilization Failure Rate in Couples with Well-Defined Unexplained Infertility? A Systematic Review and Meta-Analysis." *Fertility and Sterility*, 2013, 100 (3): 704–11.
5. Ming và cs. "Higher Abnormal Fertilization, Higher Cleavage Rate, and Higher Arrested Embryos Rate Were Found in Conventional IVF than in Intracytoplasmic Sperm Injection." *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 2015, 42 (3): 372–75.
6. Munck và cs. "Intracytoplasmic Sperm Injection Is Not Superior to Conventional IVF in Couples with Non-Male Factor Infertility and Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidies (PGT-A)." *Human Reproduction*, 2020, 35 (2): 317–27.
7. Nel-themaat và cs. "Conventional IVF Insemination." In *Practical Manual of In Vitro Fertilization: Advanced Methods and Novel Devices*, 2012, 297–305.
8. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology American. "Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) for Non-Male Factor Indications: A Committee Opinion." *Fertility and Sterility*, 2020, 114 (2): 239–45.
9. Sunderam và cs. "Comparing Fertilization Rates from Intracytoplasmic Sperm Injection to Conventional In Vitro Fertilization among Women of Advanced Age with Non-Male Factor Infertility: A Meta-Analysis." *Fertility and Sterility*, 2020, 113 (2): 354–363.
10. Tannus và cs. "The Role of Intracytoplasmic Sperm Injection in Non-Male Factor Infertility in Advanced Maternal Age." *Human Reproduction*, 2017, 32: 199–24.

Tiếp theo bài
ở trang 23 ➔ SIÊU ÂM VỚI CHẤT
TƯƠNG PHẢN BỌT (HYFOSY) ...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dreyer K, Out R, Hompes PG, Mijatovic V (2014) Hysterosalpingo-foam sonography, a less painful procedure for tubal patency testing during fertility workup compared with (serial) hysterosalpingography: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility* 102(3):821–5.
2. Ludwin I, Ludwin A, Wiechec M, Nocun A, Banas T, Basta P, Pitynski K (2017) Accuracy of hysterosalpingo-foam sonography in comparison to hysterosalpingo-contrast sonography with air/saline and to laparoscopy with dye. *Human Reproduction* 32 (4):758–769
3. Joukje VR, Nienke VW, Kim D et al (2018) The FOAM study: is Hysterosalpingo foam sonography (HyFoSy) a cost-effective alternative for hysterosalpingography (HSG) in assessing tubal patency in subfertile women? Study protocol for a randomized controlled trial. *BMC women health* 18:64
4. Niek Exalto, Mario Stassen, Mark Hân Emanuel (2014) Safety aspects and side-effects of ExEm-gel and foam for uterine cavity distension and tubal patency testing. *Reproductive BioMedicine Online* 29, 534 – 540.
5. Faryal Khan, Mohammed Agdi, Dania Al Jaroudi, Isamm Al Fayyad, Tahmina Aziz (2017). Hysterosalpingo-foam sonography, less painful and more instructive as compared with hysterosalpingography: a prospective study. *Obstetrics & Gynecology International Journal* Vol 6, 6: 156 – 160.