

# TỔNG QUAN SO SÁNH HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ GIỮA IVF VÀ ICSI Ở NHÓM BỆNH NHÂN VÔ SINH KHÔNG DO YẾU TỐ NAM VÀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CHIA NOÃN TẠI IVFMD VẠN HẠNH

CNSH. Chu Khánh Linh, ThS. Đỗ Thị Linh

Bệnh viện đa khoa Vạn Hạnh

## GIỚI THIỆU

IVF và ICSI là hai kỹ thuật phổ biến trong hỗ trợ sinh sản. Mỗi kỹ thuật được áp dụng với các chỉ định khác nhau, tuy nhiên hiện nay ICSI đang chiếm ưu thế với hơn 80% chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm. Mặc dù vậy, ICSI dường như không mang lại lợi thế hơn IVF đối với nhóm bệnh nhân vô sinh không do yếu tố nam về tỷ lệ thụ tinh hay thai lâm sàng và trẻ sinh sống. Vì vậy, IVFMD Vạn Hạnh thực hiện một nghiên cứu chia noãn nhằm đánh giá hiệu quả điều trị giữa kỹ thuật ICSI và IVF từ noãn thu nhận trong một chu kỳ chọc hút của cùng bệnh nhân vô sinh không do yếu tố vô sinh nam. Kết quả là không có sự khác biệt về tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ thoái hóa, tỷ lệ phôi loại 1 và loại 2 khi so IVF với ICSI. Tuy nhiên, đối với nhóm tuổi bệnh nhân lớn hơn 38 tuổi nên thực hiện ICSI thay cho IVF.

## TỔNG QUAN SO SÁNH HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ IVF-ICSI

Thụ tinh trong ống nghiệm cổ điển (IVF) và tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI) là hai kỹ thuật được sử dụng phổ biến trong hỗ trợ sinh sản. IVF được sử dụng rộng rãi vào giai đoạn đầu, tuy nhiên kỹ thuật này không hiệu quả đặc biệt trên nhóm bệnh nhân vô sinh do yếu tố nam. Năm 1992, ICSI ra đời và đã khắc phục được nhược điểm này, đưa thụ tinh trong

ống nghiệm trở nên phổ biến với nhiều nhóm đối tượng bệnh nhân. Hiện tại, ICSI ngày càng trở nên phổ biến, chiếm đến 80% chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm trên thế giới (ESHRE, 2019). IVF hầu như không được chỉ định thực hiện kể cả trên nhóm đối tượng tiềm năng. Cụ thể tại Hoa Kỳ, việc sử dụng IVF giảm từ 63,6% năm 1996 xuống còn 23,8% năm 2012 ở các chu kỳ có vô sinh không do yếu tố nam (Li, 2018). Mặc dù vậy, ICSI dường như không mang lại lợi thế hơn IVF trên nhóm đối tượng bệnh nhân này.

### Hiệu quả điều trị

Bất chấp sự phát triển của các kỹ thuật, rất khó để dự đoán chính xác khả năng thụ tinh trong mỗi chu kỳ hỗ trợ sinh sản. Tỷ lệ thất bại thụ tinh hoàn toàn chiếm khoảng 3,52% đến 20% chu kỳ IVF và 1 đến 3% trong ICSI (Lee, 2017). Do đó, một trong những lo ngại khi thực hiện kỹ thuật IVF là nguy cơ thất bại thụ tinh. Nghiên cứu phân tích meta (Sunderam và cs., 2020) thực hiện so sánh tỷ lệ thụ tinh khi thực hiện IVF so với ICSI trên nhóm bệnh nhân lớn tuổi vô sinh không do yếu tố nam giới. Tổng cộng 7 nghiên cứu được phân tích với 8796 noãn, kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ thụ tinh của IVF so với ICSI (RR 0,99, 95% KTC, 0,93 – 1,06, P=0,8). Phân tích này chứng minh hiệu quả tương tự về tỷ lệ thụ tinh giữa 2 kỹ thuật.

Về hiệu quả lâm sàng, các nghiên cứu chứng minh ICSI không liên quan đến việc cải thiện tỷ lệ mang thai hay trẻ sinh sống so với IVF bất kể nguyên nhân vô sinh (Check, 2011; Bhattacharya, 2001). Một đánh giá của Cochrane về IVF so với ICSI ở các cặp vợ chồng vô sinh không do yếu tố nam cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ thai lâm sàng. Liệu ICSI có nên được ưu tiên hơn IVF trong trường hợp vô sinh không do yếu tố nam hay không vẫn còn là một câu hỏi bỏ ngỏ (van Rumste, 2004).

Các chu kỳ chia noãn thường được thực hiện để giảm thiểu sự thất bại trong quá trình thụ tinh và kiểm tra khả năng thụ tinh bằng IVF, đặc biệt trong chu kỳ IVF đầu tiên của các cặp vợ chồng bị vô sinh không rõ nguyên nhân. Các noãn trong cùng chu kỳ chọc hút được phân bổ ngẫu nhiên vào IVF cổ điển hoặc ICSI. Kết quả thụ tinh sau khi chia noãn có thể giúp ích cho việc xác định phương pháp thụ tinh (IVF hoặc ICSI) trong các chu kỳ tiếp theo, tuy nhiên, các hiệu quả của thụ tinh vẫn còn nhiều ý kiến tranh luận. Nghiên cứu (Lee và cs., 2017) cho thấy kết quả lâm sàng giữa hai nhóm không có sự khác biệt đáng kể, nên việc sử dụng ICSI là không thực sự cần thiết cho nhóm vô sinh không do yếu tố nam. Mặt khác, nghiên cứu (Li và cs., 2016) cho kết quả ngược lại, khi ICSI thích hợp cho nhóm vô sinh không rõ nguyên nhân hơn IVF.

Nghiên cứu RCT gần đây so sánh hiệu quả điều trị IVF so với ICSI của nhóm tác giả (Đặng và cs., 2021) thực hiện trên 1.064 bệnh nhân thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm, có tổng tinh trùng và độ di động của tinh trùng bình thường. Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ trẻ sinh sống từ chu kỳ chuyển phôi đầu tiên không có sự khác biệt giữa IVF so với ICSI (31% so với 35%,  $p=0,27$ ). Như vậy, kết quả nghiên cứu một lần nữa chứng minh, ICSI không cải thiện tỷ lệ trẻ sinh sống so với IVF trên nhóm đối tượng vô sinh không do yếu tố nam.

#### **Tính an toàn của kỹ thuật**

Bên cạnh hiệu quả lâm sàng, tính an toàn của

kỹ thuật là yếu tố được nhiều người quan tâm. Một nghiên cứu (Davies và cs., 2012) thực hiện trên 1.484 trẻ sinh ra từ ICSI báo cáo tỷ lệ dị tật bẩm sinh cao hơn đáng kể so với 939 trẻ sinh từ IVF. Hơn nữa, ICSI còn tăng nguy cơ mắc bệnh tim bẩm sinh, tự kỷ và tỷ lệ nhập viện chăm sóc đặc biệt cho trẻ sơ sinh. Những kết quả bất lợi gia tăng này có thể liên quan đến vô sinh do yếu tố nam giới tiềm ẩn hoặc chính quy trình ICSI đã bỏ qua các rào cản tự nhiên đối với việc thụ tinh (Boulet, 2015).

Mặt khác, theo một đánh giá của Cochrane 2015 về tính an toàn và hiệu quả của IVF so với kỹ thuật bơm tinh trùng vào buồng tử cung (IUI) thì kết luận, IVF cho tỷ lệ trẻ sinh sống cao hơn IUI, tuy nhiên lại không khác biệt đáng kể khi so với người chưa từng điều trị (Padian, 2015).

Một nghiên cứu khác (Keyhan và cs., 2018) so sánh tỷ lệ trẻ sinh non và nhẹ cân của 90.401 chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm giữa ICSI và IVF. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm về tỷ lệ sinh non (OR 1,02, KTC 95%, 0,89 – 1,18) và tỷ lệ nhẹ cân (OR 0,92, KTC 95%, 0,78 – 1,10). Vì vậy, các biến chứng ở trẻ sinh non là tương tự nhau ở ICSI và IVF.

Với các bằng chứng hiện tại cho thấy hiệu quả điều trị so giữa ICSI với IVF là tương tự nhau ở tỷ lệ thai, trẻ sinh sống mà vẫn đảm bảo tỷ lệ thụ tinh và giảm thiểu các rủi ro trên nhóm đối tượng vô sinh không do yếu tố nam.

### **NGHIÊN CỨU ICSI-IVF TẠI IVFMD VẠN HẠNH**

Tại trung tâm chúng tôi, một nghiên cứu chia noãn được thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả điều trị giữa kỹ thuật ICSI và IVF từ noãn thu nhận trong một chu kỳ chọc hút của cùng bệnh nhân vô sinh không do yếu tố vô sinh nam.

Nghiên cứu loạt ca từ những bệnh nhân thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm tại IVFMD Vạn Hạnh từ 1/2020 đến 6/2021. Các noãn thu nhận trong một chu kỳ chọc hút sẽ được chia đều

ngẫu nhiên thành 2 nhóm: nhóm 1 thực hiện ICSI, nhóm 2 thực hiện IVF cổ điển. Có tổng cộng 7 bệnh nhân được nhận vào nghiên cứu.

- Đặc điểm nền của bệnh nhân (Bảng 1).
- Kết quả thông số phôi học (Bảng 2).

Kết quả từ bảng 2 cho thấy các kết quả tỷ lệ thụ tinh giữa nhóm ICSI và nhóm IVF là  $84 \pm 0,23$  và  $60 \pm 0,22$  ( $p=0,07$ ).

### Kết quả so sánh theo nhóm tuổi chồng

Kết quả Hình 1 cho thấy, tỷ lệ thụ tinh ở nhóm bệnh nhân dưới 38 tuổi của ICSI là 87% và trên 38 tuổi là 80%. Tỷ lệ phôi loại 1 và loại

2 là 50% và 48%.

Đối với nhóm IVF, tỷ lệ thụ tinh là 61% đối với bệnh nhân dưới 38 tuổi, 58% với nhóm tuổi lớn hơn 38 tuổi. Trong khi đó, tỷ lệ phôi loại 1 + loại 2 là 34% và 28% ở nhóm tuổi nhỏ hơn 38 tuổi và trên 38 tuổi.

## BÀN LUẬN

Trong nhiều chu kỳ thụ tinh khác nhau của hướng nghiên cứu này, tỷ lệ thụ tinh đã được báo cáo là có sự khác nhau giữa IVF và ICSI. Trong một số nghiên cứu, tỷ lệ thụ tinh của ICSI được báo cáo là cao hơn so với IVF (Kim, 2015). Tuy nhiên, đã có báo cáo rằng tỷ lệ thụ tinh của IVF tương tự hoặc cao hơn so với ICSI trong các nghiên cứu (Fan, 2012; Ming, 2015). Trong nghiên cứu này, tỷ lệ thụ tinh của ICSI cao hơn so với IVF. Trong số 84 noãn thu nhận được từ 7 chu kỳ chọc hút, thì có 42 noãn được chia vào IVF và có 42 noãn ở ICSI. Tuy nhiên, số noãn có thể thực hiện ICSI chỉ có 35 noãn, các noãn chưa trưởng thành ở dạng MI hoặc GV chiếm 20%. Các thụ tinh bất thường chỉ xảy ra ở IVF với tỷ lệ 3PN là 11%.

Tỷ lệ thoái hóa thấp tương tự nhau ở cả hai nhóm ICSI và IVF. Tỷ lệ thoái hóa tương quan nghịch với tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ thoái hóa càng cao thì tỷ lệ thai càng giảm (Atzmon, 2020). Nguyên nhân có thể do lực hút trong quá trình chọc hút hay ICSI có thể tạo áp suất cao làm phá hỏng phức hợp cumulus-noãn từ đó ảnh hưởng đến chất lượng noãn, phôi đồng thời giảm tỷ lệ làm tổ (Kumaran, 2015).

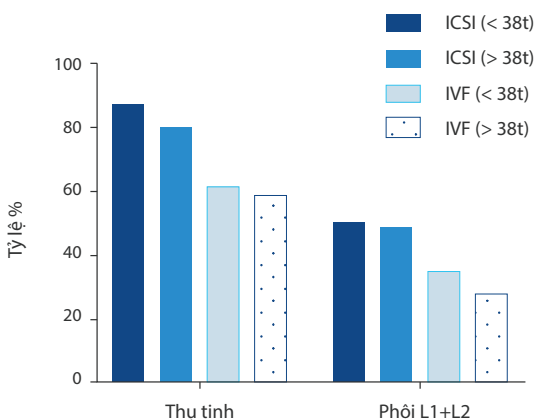
Tỷ lệ tạo phôi và phôi chất lượng tốt không có sự khác biệt giữa nhóm ICSI và nhóm IVF. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác (Lee, 2017; Isikoglu, 2021). Tuy nhiên, nhìn chung, chất lượng phôi ở ICSI tốt hơn IVF. Một giả thuyết làm cho tỷ lệ phôi loại 1 và loại 2 ở nhóm IVF thấp hơn ICSI là do noãn IVF được chia từ lúc chưa tách lớp cumulus nên có thể chứa noãn chưa trưởng thành. Điều này làm cho tỷ lệ phôi giảm xuống. Ngược lại, tất cả các phôi ICSI đều có nguồn gốc từ noãn đã trưởng thành

Bảng 1. Đặc điểm nền của bệnh nhân.

| Đặc điểm                               | N = 7             |
|----------------------------------------|-------------------|
| Tuổi vợ (năm)                          | $35,43 \pm 3,60$  |
| BMI vợ ( $\text{kg/m}^2$ )             | $20,51 \pm 1,45$  |
| AMH vợ ( $\text{ng/ml}$ )              | $3,88 \pm 1,52$   |
| Số chu kỳ điều trị (n)                 | $1,29 \pm 0,76$   |
| Tuổi chồng (năm)                       | $36,57 \pm 4,58$  |
| Mật độ tinh trùng ( $10^6/\text{ml}$ ) | $47,43 \pm 32,49$ |
| Tỷ lệ tinh trùng di động tiến tới (%)  | $41,14 \pm 10,46$ |

Bảng 2. Kết quả thông số phôi học.

| Đặc điểm                 | ICSI            | IVF             | p    |
|--------------------------|-----------------|-----------------|------|
| Số noãn chọc hút (n)     | $5,00 \pm 2,16$ | $6,00 \pm 2,16$ | 0,40 |
| Tỷ lệ thụ tinh (%)       | $84 \pm 0,23$   | $60 \pm 0,22$   | 0,07 |
| Tỷ lệ thoái hóa (%)      | $4 \pm 0,08$    | $3 \pm 0,08$    | 0,77 |
| Số phôi ngày 3 (n)       | $3,86 \pm 2,27$ | $2,57 \pm 1,90$ | 0,29 |
| Số phôi L1+L2 ngày 3 (n) | $2,29 \pm 1,38$ | $2,00 \pm 1,91$ | 0,60 |



Hình 1. Các thông số ở nhóm tuổi chồng dưới 38 tuổi và trên 38 tuổi.



trước khi thực hiện ICSI. Vì lý do này, có vẻ như chất lượng tổng thể của phôi ICSI tốt hơn so với phôi IVF. Ngoài ra, trong nghiên cứu này, chỉ có 2 trong số 7 ca đã thực hiện chuyển phôi trữ. Kết quả ban đầu rất khả quan khi cả 2 trường hợp đều tỷ lệ  $\beta$ -hCG cao và diễn tiến thai lâm sàng.

Kết quả so sánh dựa vào nhóm tuổi chồng cho thấy tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ tạo phôi ngày 3 và phôi loại 1 và loại 2 đều cho kết quả ở nhóm dưới 38 tuổi tốt hơn nhóm trên 38 tuổi. Khả năng sinh sản và chức năng tinh trùng của nam giới bị tác động tới sự lão hóa. Cụ thể, một số nghiên cứu đã chứng minh được các chỉ số tinh trùng như mật độ, độ di động hay hình dạng tinh trùng bị giảm khi tuổi 40 (Harris, 2011). Bên cạnh đó, nồng độ ROS (reactive oxygen species) và tỷ lệ DNA phân mảnh trong tinh dịch gia tăng do tuổi tác cũng là một trong những nguyên nhân gây vô sinh ở nam giới (Cocuzza, 2008). Những ảnh hưởng đó còn giảm khả năng mang thai và tăng tỷ lệ sảy thai của người vợ. Trong nghiên cứu này, cả hai trường hợp chuyển phôi trữ thành công đều ở nhóm tuổi chồng dưới 38 tuổi.

Bài nghiên cứu của chúng tôi có những hạn chế. Các đặc điểm bệnh nhân chưa có chuẩn đầu vào cụ thể cho chỉ định vừa ICSI vừa IVF. Ngoài ra, các dữ liệu chuyển phôi còn ít do đó chưa có đánh giá lâm sàng khác. Cuối cùng là cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ nên các giá trị chỉ mang tính chất tham khảo, trong tương lai cần thêm nhiều nghiên cứu với số liệu lớn hơn nhằm đưa ra các chỉ định chính xác hơn cho từng đối tượng bệnh nhân.

## KẾT LUẬN

Tỷ lệ thụ tinh và chất lượng phôi không có khác biệt đáng kể giữa hai nhóm ICSI và IVF trong các chu kỳ chọc hút chia xoắn. Tuy nhiên, tuổi chồng lớn hơn 38 tuổi đem lại kết quả điều trị không như mong đợi khi thực hiện phương pháp này. Do đó, nhóm đối tượng bệnh nhân lớn tuổi nên xem xét thực hiện ICSI thay cho phương pháp IVF cổ điển.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Li Z, Wang AY, Bowman M, Hammarberg K, Farquhar C, Johnson L, et al. ICSI does not increase the cumulative live birth rate in non-male factor infertility. *Human Reproduction*. 2018;33(7):1322–30.
- Sunderam S, Boulet SL, Kawwass JF, Kissin DM. 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):354–63. e1.
- van Rumste MM, Evers JL, Farquhar CM. ICSI versus conventional techniques for oocyte insemination during IVF in patients with non-male factor subfertility: a Cochrane review. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2004;19(2):223–7.
- Lee SH, Lee JH, Park Y-S, Yang KM, Lim CK. Comparison of clinical outcomes between in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in IVF-ICSI split insemination cycles. *Clin Exp Reprod Med*. 2017;44(2):96–104.
- Dang VQ, Vuong LN, Luu TM, Pham TD, Ho TM, Ha AN, et al. 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.
- Boulet SL, Mehta A, Kissin DM, Warner L, Kawwass JF, Jamieson DJ. Trends in Use of and Reproductive Outcomes Associated With Intracytoplasmic Sperm Injection. *JAMA*. 2015;313(3):255–63.
- Kim MS, Kim J, Youm HW, Park JY, Choi HY, Jee BC. Embryonic development in human oocytes fertilized by split insemination. *Obstetrics & gynecology science*. 2015;58(3):217–22.
- Fan W, Li SW, Li L, Huang Z, Ma Q, Wang Y, et al. Outcome of conventional IVF and ICSI on sibling oocytes in the case of isolated teratozoospermia. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2012;29(9):905–10.
- Ming L, Yuan C, Ping Z, Ping L, Jie Q. Conventional in vitro fertilization maybe yields more available embryos than intracytoplasmic sperm injection for patients with no indications for ICSI. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(11):21593–8.
- Isikoglu M, Avci A, Ceviren AK, Aydinuraz B, Ata B. Conventional IVF revisited: Is ICSI better for non-male factor infertility? Randomized controlled double blind study. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2021;50(7):101990.

Tiếp theo bài  BẢNG CHỨNG VỀ SARS-COV-2 Ở CƠ QUAN SINH DỤC NAM

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Moshrefi M, Ghasemi-Esmailabad S, Ali J, Findikli N, Mangoli E, Khalili MA. The probable destructive mechanisms behind COVID-19 on male reproduction system and fertility. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2021 May 11:1–8.
- Leal MC, Pinheiro SV, Ferreira AJ, Santos RA, Bordini LS, Alenina N, Bader M, França LR. The role of angiotensin-(1-7) receptor Mas in spermatogenesis in mice and rats. *Journal of Anatomy*. 2009 May;214(5):736–43.
- Wang Z, Xu X. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. *Cells*. 2020 Apr;9(4):920.
- Ko CJ, Huang CC, Lin HY, Juan CP, Lan SW, Shyu HY, Wu SR, Hsiao PW, Huang HP, Shun CT, Lee MS. Androgen-induced TMPRSS2 activates matriptase and promotes extracellular matrix degradation, prostate cancer cell invasion, tumor growth, and metastasis. *Cancer research*. 2015 Jul 15;75(14):2949–60.
- Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA network open*. 2020 May 1;3(5):e208292–.
- Gonzalez DC, Khodamoradi K, Pai R, Guarch K, Connelly ZM, Ibrahim E, Arora H, Ramasamy R. A systematic review on the investigation of SARS-CoV-2 in semen. *Research and Reports in Urology*. 2020;12:615.
- Machado B, Barcelos Barra G, Scherzer N, Massey J, dos Santos LH, Henrique Jacomo R, Presence of SARS-CoV-2 RNA in Semen—Cohort Study in the United States COVID-19 positive patients. *Infect Dis Rep*. 2021;13(1):96–101.
- Yang M, Chen S, Huang BQ, Zhong JM, Su H, Chen YJ, Cao Q, Ma L, He J, Li XF, Li X. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. *European urology focus*. 2020 Sep 15;6(5):1124–9.
- Achua JK, Chu KY, Ibrahim E, Khodamoradi K, Delma KS, Iakymenko OA, Kryvenko ON, Arora H, Ramasamy R. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections on testis. *The world journal of men's health*. 2021 Jan;39(1):65.
- Ma X, Guan C, Chen R, Wang Y, Feng S, Wang R, Qu G, Zhao S, Wang F, Wang X, Zhang D. Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients. *Cellular & molecular immunology*. 2021 Feb;18(2):487–9.
- Tur-Kaspa I, Tur-Kaspa T, Hildebrand G, Cohen D. COVID-19 may affect male fertility but is not sexually transmitted: a systematic review. *F&S Reviews*. 2021 Feb 3.