PHỤ NỮ MẮC HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG: CHẤT LƯỢNG NOÃN VÀ KẾT CỤC ĐIỀU TRỊ THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

CN. Lê Thị Vân, ThS. Nguyễn Hữu Duy, BS. Huỳnh Ngọc Bảo Lâm

IVF Vạn Hạnh, Bệnh viện đa khoa Vạn Hạnh

HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG LÀ GÌ?

Hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic ovary syndrome – PCOS) là một hội chứng phức tạp liên quan rối loạn nội tiết, chuyển hóa và sinh sản, chiếm từ 5 – 10% phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Các biểu hiện trên lâm sàng thường gặp của PCOS bao gồm béo phì, rậm lông, kinh thưa hoặc vô kinh (Hình 1). Theo đồng thuận Rotterdam năm 2003, bệnh nhân được chẩn đoán mắc PCOS khi có 2 trong 3 tiêu chuẩn sau đây: (1) cường androgen trên lâm sàng hoặc cận lâm sàng (HA), (2) rối loạn phóng noãn (OA), (3) hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm (PCOM)[1]. Tùy thuộc vào sự hiện diện của các đặc điểm chính này mà PCOS được phân loại thành bốn kiểu hình A, B, C hoặc D. Kiểu hình PCOS A đặc trưng bởi sự hiện diện của cả ba đặc điểm (HA + OA + PCOM), trong khi các kiểu hình khác được ghi nhận khi có hai trong ba đặc điểm (Bảng 1)[2].

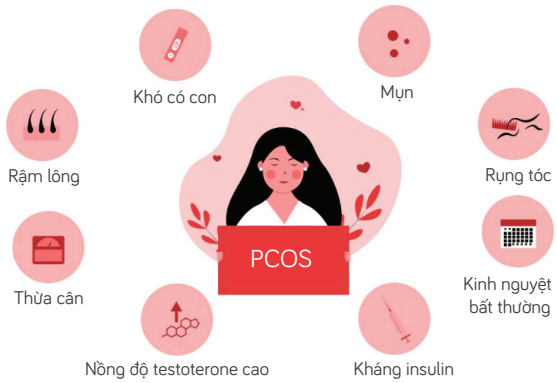
Dù số lượng nang noãn trên buồng trứng rất nhiều nhưng do rối loạn chức năng phóng noãn nên phụ nữ mắc PCOS sẽ khó có thai tự nhiên hơn và cần sự can thiệp của các phương pháp hỗ trợ sinh sản nếu muốn có con sớm.

Bảng 1. Đồng thuận Rotterdam (2003) trong phân loại kiểu hình PCOS[2].

Đặc điểm	PCOS A	PCOS B	PCOS C	PCOS D
Rối loạn phóng noãn (OA)	Có	Có	Không	Có
Cường androgen trên lâm sàng/cận lâm sàng (HA)	Có	Có	Có	Không
Hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm (PCOM)	Có	Không	Có	Có

QUÁ TRÌNH HÌNH THÀNH NOÃN VÀ NGUYÊN NHÂN GÂY KHÔNG PHÓNG NOÃN Ở BỆNH NHÂN PCOS

Quá trình sinh noãn là quá trình phức tạp diễn ra ở buồng trứng, gồm sự phát triển đan xen của noãn và nang noãn (Hình 2).



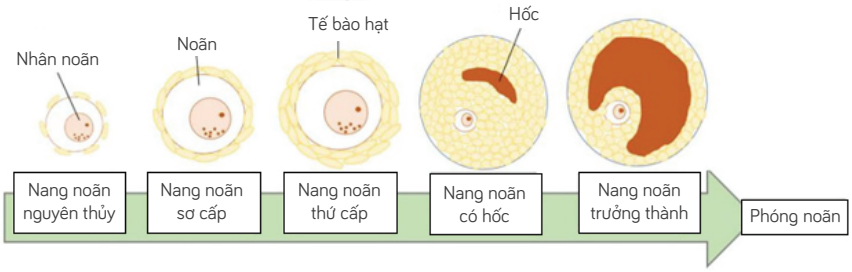
Hình 1. Triệu chứng của bệnh nhân PCOS.

Trong đó, nang noãn được xem là đơn vị cơ bản trong sinh lý sinh sản nữ, mỗi nang noãn có chứa một noãn. Trong độ tuổi sinh sản, mỗi chu kỳ kinh nguyệt sẽ có một noãn được phóng thích từ một nang noãn trưởng thành. Ở giai đoạn trưởng thành, noãn được bao bọc bởi nang noãn có hốc chứa hai loại tế bào, đó là tế bào hạt hình thành ở bề mặt bên trong của nang noãn và tế bào cumulus ở bề mặt bên ngoài, gần noãn hơn. Quá trình tăng trưởng, phát triển nang noãn và phóng noãn bị ảnh hưởng nhiều bởi sự tiếp xúc và trao đổi chất của noãn với các tế bào hạt xung quanh cũng như điều kiện thuận lợi của môi trường vi mô nang noãn.

Một dấu hiệu đặc biệt nhận biết sự phát triển nang noãn là sự tăng trưởng và tăng sinh nhanh chóng của tế bào hạt, trong khi chứng teo nang noãn gây không phóng noãn chủ yếu là do quá trình tự hủy của tế bào hạt. Nguyên nhân chủ yếu là do các gốc oxy hóa tự do làm thay đổi chức năng của tế bào hạt và noãn, đồng thời ảnh hưởng đến vi môi trường dịch nang, cũng như các hoạt động sinh học của buồng trứng, chẳng hạn như tín hiệu nội tiết tố, sự trưởng thành của noãn và quá trình tạo steroid của buồng trứng và cuối cùng có tác động tiêu cực đến kết quả sinh sản[3]. Ở những phụ nữ có PCOS, nồng độ ROS tăng trong tế bào hạt có thể làm suy giảm chức năng chuyển hóa oxy của ty thể, dẫn đến hình thái bất thường của tế bào hạt, hệ quả là cung cấp năng lượng không đủ gây ra hiện tượng tế bào chết theo chương trình (apoptosis). Ty thể đóng vai trò rất quan trọng trong việc sản xuất năng lượng và bài tiết insulin và là yếu tố điều hòa thiết yếu của quá trình apoptosis vì chúng cung cấp năng lượng cho các chức năng tế bào bình thường. Theo nghiên cứu của Y Gong và cộng sự (2020) quan sát thấy nồng độ estradiol trong huyết thanh và dịch nang ở những bệnh nhân PCOS giảm đáng kể, điều này có liên quan đến việc giảm chất lượng ty thể. Khi chức năng ty thể giảm dẫn đến giảm chức năng tế bào hạt, từ đó gây ra tác động tiêu cực đến chức năng sinh sản, điển hình là hiện tượng không phóng noãn[4].

ẢNH HƯỞNG CỦA KIỂU HÌNH PCOS LÊN HÌNH THÁI NOÃN VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

Trong buồng trứng phụ nữ PCOS, hầu hết các nang noãn đều không trưởng thành, điều này dẫn đến giảm tỷ lệ có thai và tăng khả năng sẩy thai[5]. Vì sự phát triển của nang noãn bị gián đoạn nên trong quá trình kích thích buồng trứng có kiểm soát, số lượng, chất lượng noãn thu được và kết quả phôi trong các chu kỳ hỗ trợ sinh sản là một vấn đề cần lưu ý. Chất lượng noãn chủ yếu được phản ánh qua các đặc điểm hình thái của nó, như các hạt tế bào chất nằm ở trung tâm có liên quan đến tỷ lệ thụ tinh thấp, kết quả thai kỳ kém, tỷ lệ sinh sống và sẩy thai cao trong quy trình ICSI[6]. Tuy nhiên, người ta biết rất ít về mối quan hệ giữa hình thái noãn và kiểu hình



Hình 2. Các giai đoạn của quá trình hình thành noãn và nang noãn[3].

PCOS. Chính vì vậy, Audrey Anh và cộng sự (2022) đã tiến hành nghiên cứu xác định liệu kiểu hình của PCOS có ảnh hưởng đến chất lượng noãn trong ICSI hay không. Đây là nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu tại Trung tâm Y tế Đại học Lille ở Pháp từ năm 2006 đến 2015 trên tổng 1.496 noãn MII được đánh giá (n = 602 ở nhóm bệnh nhân PCOS kiểu hình A, n = 462 ở nhóm PCOS kiểu hình C và n = 432 ở nhóm PCOS kiểu hình D). Kiểu hình B được loại trừ do chỉ có một bệnh nhân (lý do mang tính đại diện). Kết quả cho thấy, không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm về hình thái noãn (Bảng 2). Kết quả ICSI trên 109 phụ nữ PCOS được đưa vào phân tích (PCOS A với 41 bệnh nhân và 77 chu kỳ; PCOS C với 31 bệnh nhân và 57 chu kỳ; PCOS D với 37 bệnh nhân và 55 chu kỳ) cũng cho thấy không có sự khác biệt đáng kể liên quan đến ba nhóm kiểu hình, chẳng hạn như:

– Tỷ lệ thụ tinh: A, C và D tương ứng 61,8%; 59,1%; 59,2% (p = 0,93).

– Số phôi trung bình ngày 2 – 3: A, C và D tương ứng 4,6; 4,6; 4,8 (p = 0,84).

– Tỷ lệ phôi chất lượng tốt: A, C và D lần lượt là 49,8%; 50,9%; 51,7% (p = 0,86).

– Tỷ lệ phôi chất lượng kém: A, C và D lần lượt là 40,8%; 40,1%; 37,3% (p = 0,58).

Từ kết quả trên cho thấy kết quả ICSI không liên quan đáng kể đến kiểu hình PCOS[7].

Theo nghiên cứu hồi cứu của Nikbakht và cộng sự (2021) trên 135 bệnh nhân bao gồm 45 bệnh nhân PCOS và 90 bệnh nhân không PCOS. Kết quả ghi nhận, số lượng noãn thu được cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân PCOS (p = 0,024), nhưng không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ các noãn MII, MI, GV thu nhận giữa hai nhóm. Tỷ lệ thai lâm sàng thấp hơn không có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân PCOS (28,9% so với 45,6%, p = 0,066) (Bảng 3). Nghiên cứu đã cho thấy, mặc dù số lượng noãn ở nhóm bệnh nhân PCOS cao hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân không PCOS, nhưng chất lượng noãn, số lượng phôi và chất lượng phôi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm[8].

Mặt khác, nhóm phụ nữ mắc PCOS khi điều trị thụ tinh trong ống nghiệm có nguy cơ xuất hiện hội chứng quá kích buồng trứng nhiều hơn các nhóm bệnh nhân khác. Do đó, có thể sử dụng kỹ thuật nuôi trưởng thành noãn non trong ống nghiệm (in vitro maturation – IVM) để phòng ngừa hội chứng quá kích buồng trứng vì kỹ thuật này không cần sử dụng hoặc sử dụng rất ít thuốc kích thích buồng trứng. Theo nghiên cứu hồi cứu của Zheng và cộng sự (2022) trên 351 phụ nữ PCOS từ 20 – 38 tuổi, điều trị IVF lần đầu và

Bảng 2. Chất lượng hình thái noãn theo kiểu hình PCOS[7].

	PCOS A	PCOS C	PCOS D	Giá trị p đã hiệu chỉnh (KTC 95%)
Số lượng noãn MII (n)	602	462	432	
Noãn MII bình thường n (%)	212 (35,2%)	119 (25,8%)	147 (34%)	0,13
Thể cực bị phân mảnh hoặc bất thường n (%)	299 (49,7%)	245 (53%)	241 (55,8)	0,15
Màng trong suốt bất thường n (%)	8 (1,3%)	6 (1,3%)	3 (0,7%)	0,75
Khoang quanh noãn rộng n (%)	49 (8,1%)	56 (12,1%)	29 (6,7%)	0,34
Phân mảnh trong khoang quanh noãn n (%)	68 (11,3%)	52 (11,3%)	41 (9,5%)	0,8
Hình dạng noãn bất thường n (%)	19 (3,2%)	14 (3%)	9 (2,1%)	0,39
Tế bào chất dạng hạt n (%)	21 (3,5%)	16 (3,5%)	16 (3,7)	0,8
Không bào n (%)	12 (2%)	15 (3,3%)	3 (0,7)	0,05

Bảng 3. So sánh noãn, phôi và tỷ lệ thai lâm sàng ở bệnh nhân PCOS và không PCOS.[8]

	PCOS (N = 45)	Không PCOS (N = 90)	Giá trị P
Số lượng noãn	13,91 ± 11,54	8,96 ± 6,6	0, 024
Noãn MII	9 ± 8,6	6,21 ± 5,2	0,087
Noãn MI	1,6 ± 3,03	1,06 ± 1,7	0,184
Noãn GV	2,04 ± 4	1,14 ± 1,5	0,117
Tỷ lệ noãn MII (MII/ Tổng)	0,75	0,69	0,051
Tổng số phôi	6,91	4,6	0,147
Phôi loại A	0,11	0,11	0,759
Phôi loại B	1,25	1,82	0,337
Phôi loại C	3,67	2,4	0,123
Phôi loại D	0,69	0,31	0,271
Tỷ lệ thai lâm sàng	13 (28,9%)	41 (45,6%)	0,066

được chia làm hai nhóm. Nhóm 1 điều trị chu kỳ IVM không kích thích (n = 175) và nhóm 2 điều trị chu kỳ IVF thông thường theo phác đồ GnRH đối vận và sử dụng hCG gây phóng noãn (n = 176). Chiến lược trữ phôi toàn bộ và chuyển phôi trữ đơn phôi nang đã được sử dụng ở cả hai nhóm. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ làm tổ của phôi nang có nguồn gốc từ IVM và phôi nang có nguồn gốc từ IVF (39,4% so với 47,4%, p = 0,14). Tỷ lệ thai diễn tiến ở nhóm IVM là 39/175 (22,3%) thấp hơn so với nhóm IVF thông thường 89/176 (50,6%) (p < 0,001). Về biến chứng thì trong nhóm IVF có 10 phụ nữ (5,7%) biểu hiện hội chứng quá kích buồng trứng vừa phải và 01 phụ nữ (0,6%) biểu hiện hội chứng quá kích buồng trứng nặng. Còn ở nhóm IVM không trường hợp nào có hội chứng quá kích buồng trứng. Ngoài ra, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự xuất hiện của các biến chứng sản khoa và chu sinh, bao gồm đái tháo đường thai kỳ, rối loạn tăng huyết áp khi mang thai, băng huyết sau sinh và tử vong chu sinh. Có thể nói, kỹ thuật IVM giúp tránh được hoàn toàn các biến chứng của hội chứng quá kích buồng trứng nhưng kết quả điều trị tương đương IVF thông thường, đồng thời giúp giảm chi phí cho bệnh nhân do không dùng thuốc kích thích buồng trứng[9].

Tóm lại, bệnh nhân PCOS, bên cạnh các bất thường trong chuyển hóa, nội tiết, còn có rối loạn hoạt động tế bào hạt và ty thể của nang noãn, dẫn đến rối loạn phóng noãn. Phác đồ IVF thông thường có thể điều trị hiếm muộn cho nhóm bệnh nhân này nhưng cần lưu ý nguy cơ quá kích buồng trứng. Ứng dụng kỹ thuật IVM đang dần trở thành xu thế trong hỗ trợ sinh sản hiện nay, đặc biệt trên nhóm bệnh nhân PCOS, nhờ tính an toàn, hiệu quả và tiết kiệm chi phí.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rao, P. and P. Bhide, Controversies in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. Therapeutic Advances in Reproductive Health, 2020. 14: p. 2633494120913032.
2. Onal, M. and M. Agar, Follicular fluid redox balance and DNA damage according to PCOS phenotype. European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 2023. 27(12).
3. Sayutti, N., M.A. Abu, and M.F. Ahmad, PCOS and role of cumulus gene expression in assessing oocytes quality. Frontiers in Endocrinology, 2022. 13: p. 843867.
4. Gong, Y., et al., Growth hormone alleviates oxidative stress and improves oocyte quality in Chinese women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. Scientific reports, 2020. 10(1): p. 18769.
5. Azziz, R., et al., Polycystic ovary syndrome. Nature reviews Disease primers, 2016. 2(1): p. 1 – 18.
6. Merviel, P., et al., Impact of oocytes with CLCG on ICSI outcomes and their potential relation to pesticide exposure. Journal of ovarian research, 2017. 10: p. 1 – 10.
7. Uk, A., et al., Polycystic ovary syndrome phenotype does not have impact on oocyte morphology. Reproductive Biology and Endocrinology, 2022. 20: p. 1 – 13.
8. Nikbakht, R., et al., Evaluation of oocyte quality in Polycystic ovary syndrome patients undergoing ART cycles. Fertility research and practice, 2021. 7: p. 1 – 6.
9. Zheng, X., et al., In vitro maturation without gonadotropins versus in vitro fertilization with hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome: a non – inferiority randomized controlled trial. Human Reproduction, 2022. 37(2): p. 242 – 253.