KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN THẤT BẠI LÀM TỔ LIÊN TIẾP BẰNG HUYẾT TƯƠNG GIÀU TIỂU CẦU TỰ THÂN

Đoàn Thị Hằng[1], Nguyễn Thanh Tùng[1], Trịnh Thế Sơn[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả bước đầu của huyết tương giàu tiểu cầu (PRP - platelet-rich plasma) trên BN thất bại làm tổ liên tiếp. ***Đối tượng và phương pháp:*** Mô tả tiến cứu 12 bệnh nhân (BN) có tiền sử thất bại làm tổ ít nhất 3 lần. ***Kết quả:*** Độ dày nội mạc tử cung (NMTC) không có sự khác biệt so với chu kỳ không được điều trị PRP, tỷ lệ có thai lâm sàng 83,3%, tỷ lệ làm tổ 41,66%, tỷ lệ sinh sống 83,3%. ***Kết luận:*** PRP làm tăng hiệu quả tiếp nhận của NMTC trên nhóm BN thất bại làm tổ liên tiếp không rõ nguyên nhân.

* Từ khóa: Huyết tương giàu tiểu cầu; Thất bại làm tổ liên tiếp; Chuyển phôi đông lạnh.

Evaluation of Initial Effects of Platelet-Rich Plasma Treatment in Patients with Repeated Implanation Failures

Summary

Objectives: *To evaluate the initial effect of platelet-rich plasma (PRP - platelet-rich plasma) on patients with repeated implantation failures.* ***Subjects and methods:*** *A retrospective study on 12 patients with a history of at least 3 implantation failures were enrolled in the study. The evaluation criteria included: endometrial thickness, implantation rate, clinical pregnancy rate, and live birth rate.* ***Results:*** *Endometrial thickness did not differ from that in period without PRP treatment, the clinical pregnancy rate was 83.3%, the implantation rate was 41.66%, the live birth rate was 83.3%.* ***Conclusion:*** *PRP increases the endometrial receptor efficiency in patients with repeated implantation failures that are found without any cause.*

** Keywords: Platelet-rich plasma (PRP); Repeated implantation failure (RIF); Frozen embryo transfer (FET).*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong một chu kỳ bình thường của người phụ nữ, NMTC có khả năng tiếp nhận phôi trong khoảng giữa pha chế tiết xung quanh ngày 19 - 23, được xem là cửa sổ làm tổ. Trong thời gian này, các cytokine, yếu tố tăng trưởng (Growth factors), các acid béo chưa bão hoà và các phân tử kết dính được biểu hiện, sự không ổn định của các protein này có thể khiến việc làm tổ và có thai thất bại [1]. Sak và CS (2013) phát hiện biểu hiện các yếu tố tăng trưởng trên NMTC của phụ nữ thất bại làm tổ liên tiếp thấp hơn so với phụ nữ sinh sản bình thường [2].

[1]*Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội,* ***Học viện Quân y***

Người phản hồi: Đoàn Thị Hằng (hangdt166@gmail.com)

Ngày nhận bài: 03/02/2021

Ngày bài báo được đăng: 30/3/2021

Coughlan và CS (2014) định nghĩa thất bại làm tổ liên tiếp là không có túi ối trên siêu âm ở tuần thứ 5 sau khi chuyển phôi ít nhất 3 lần ở chu kỳ chuyển phôi đông lạnh hoặc phôi tươi trên phụ nữ < 40 tuổi [3]. Thất bại làm tổ liên tiếp được chia thành 2 nhóm: Có nguyên nhân và không có nguyên nhân. Đối với nhóm BN bị thất bại làm tổ liên tiếp không tìm được nguyên nhân, có nhiều phương pháp khắc phục như chuyển phôi nang, tầm soát di truyền tiền làm tổ, hỗ trợ thoát màng, chuyển phôi liên tục, cào nội mạc, chuyển nhiều phôi, thực hiện chuyển ở chu kỳ tự nhiên, xin trứng, điều trị miễn dịch, phân tích cửa sổ làm tổ của NMTC, nhưng chưa có phương pháp nào hiệu quả nhất và đưa ra được bằng chứng [4, 5].

Huyết tương giàu tiểu cầu được ứng dụng trong nhiều lĩnh vực y học tái tạo như: Chấn thương, thần kinh, xương khớp, y học tái tạo, thẩm mỹ và nha khoa… do chứa nhiều yếu tố tăng trưởng, cytokine, các protein. Trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản, điều trị chuyển phôi thất bại làm tổ liên tiếp bằng huyết tương giàu tiểu cầu tự thân vẫn chưa được ứng dụng nhiều ở Việt Nam. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá hiệu quả của huyết tương giàu tiểu cầu tự thân trên BN thất bại làm tổ liên tiếp.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

12 BN thất bại làm tổ liên tiếp sau chuyển phôi nhiều lần, được tư vấn và đồng ý tham gia nghiên cứu:

** Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- Ít nhất có 3 chu kỳ chuyển phôi thất bại.
- Độ dày NMTC ≥ 7 mm.
- Ít nhất có 1 phôi chất lượng tốt.

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

- Bất thường về yếu tố đông máu, yếu tố miễn dịch, antiphospholipid.
- Bất thường nhiễm sắc thể.
- Ứ nước vòi trứng, u xơ tử cung, ứ dịch lòng tử cung.
- Nguyên nhân vô sinh do tinh trùng.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Mô tả tiến cứu.

** Các kỹ thuật áp dụng:*

- Chuẩn bị NMTC: Sử dụng liệu pháp thay thế hormon bằng estradiol (progynova) (hãng Bayer Schering Pharma, Đức). BN được dùng progynova 6 - 8 mg/ngày từ ngày bắt đầu vào ngày thứ 2 hoặc thứ 3 của chu kỳ kinh nguyệt. Siêu âm theo dõi nếu NMTC đủ dày (≥ 7 mm) thì thực hiện bơm PRP 1 lần duy nhất vào ngày cho thuốc chuyển dạng NMTC. Phác đồ chuẩn bị chuyển dạng NMTC bằng progesterone 800 mg đặt âm đạo (cyclogest hoặc utrogestan) và dydrogesterone 20 mg (duphaston) trước chuyển phôi 3 hoặc 5 ngày tùy thuộc vào tuổi phôi. Sau chuyển phôi, tiếp tục duy trì estradiol và progesterone trong 2 tuần. Xét nghiệm βhCG, nếu có thai, tiếp tục duy trì progesterone đến khi thai được 12 tuần.

- Kỹ thuật tách PRP: Theo hướng dẫn kít tách tiểu cầu của công ty Genenew World Việt Nam: Lấy 8 ml máu tĩnh mạch tự thân của BN đưa vào ống đã có 2,5 ml dung dịch chống đông máu acid citrate, ly tâm 1.200 vòng/phút trong 12 phút để tách huyết tương. Huyết tương tiếp tục được ly tâm lần 2, tốc độ 3.300 vòng/phút trong 7 phút, bỏ dịch nổi ở trên, lấy 1,5 ml huyết tương ở đáy cho vào lọ PRP, trộn

nhẹ trong 5 - 7 phút đến khi khối huyết tương đông đặc. Sử dụng pipette tách khối đông ra khỏi thành ống, ép lấy dịch được sản phẩm tiểu cầu hoạt hóa, loại bỏ phần đông vón còn lại. Sau đó, thu 0,5 ml PRP để bơm vào buồng tử cung bằng catheter bơm tinh trùng (Hãng Gynetic).

** Các chỉ tiêu chính đánh giá:*

- Số chu kỳ thất bại làm tổ.
- NMTC: trước và sau điều trị PRP.
- Tỷ lệ phôi làm tổ.
- Tỷ lệ có thai lâm sàng.
- Tỷ lệ thai sinh sống.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm BN thất bại làm tổ liên tiếp trước điều trị PRP.

Đặc điểm	X ± SD
Tuổi	34,0 ± 3,25
Số năm sô sinh	3,6 ± 2,9
Độ dày NMTC (mm)	7,66 ± 1,72 (min: 7, max: 11)
Số chu kỳ thất bại làm tổ	3,5 ± 0,79 (min: 3, max: 5) 3 lần: 8 ca 4 lần: 2 ca 5 lần: 2 ca
Nguyên nhân	Không rõ

Số chu kỳ thất bại làm tổ liên tiếp chưa rõ nguyên nhân là 3,5 ± 0,79 lần (ít nhất 3 lần, nhiều nhất 5 lần). Độ dày NMTC 7,66 ± 1,72 mm.

Bảng 2: Kết quả lâm sàng BN được điều trị bằng PRP.

Chỉ tiêu	BN thất bại làm tổ
Độ dày NMTC (mm)	8,5 ± 1,1
Số phôi chuyển	1,75 ± 0,45 (min: 1, max: 3)
Tỷ lệ có thai n (%)	10/12 (83,33)
Tỷ lệ thai lâm sàng n (%)	10/12 (83,33)
Tỷ lệ làm tổ n (%)	10/24 (41,66)
Tỷ lệ sinh sống n (%)	10/12 (83,33)

Độ dày NMTC của chu kỳ điều trị PRP (8,5 ± 1,1 mm) không khác biệt so với chu kỳ thất bại làm tổ (7,66 ± 1,72 mm), với p > 0,05. Tỷ lệ thai lâm sàng 83,33%, tỷ lệ làm tổ 41,66%, tỷ lệ sinh sống 83,33%, cả 10 trường hợp là đơn thai.

BÀN LUẬN

PRP là huyết tương được điều chế từ máu tĩnh mạch tách lấy phần huyết tương giàu tiểu cầu gấp 4 - 5 lần số lượng tiểu cầu so với máu lưu thông cùng một thể tích. Bên trong tiểu cầu có các cấu trúc nội bào chứa glycogen, lysosome và các loại hạt chứa ADP, ATP, serotonin, canxi và α-granule chứa các yếu tố đông máu, yếu tố tăng trưởng, cytokine và protein. Các yếu tố tăng trưởng được lưu trữ và phóng thích bởi tiểu cầu là PDGF (yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu), EGF (yếu tố tăng trưởng biểu mô), IGF-I (yếu tố tăng trưởng giống insulin), VEGF (yếu tố tăng sinh nội mô mạch máu) và FGF (yếu tố tăng sinh nguyên bào sợi). Trong quá trình làm lành vết thương, các tiểu cầu tự hoạt hóa, giải phóng các thành phần trong hạt α để thúc đẩy quá trình này [6].

Lần đầu tiên, Chang và CS (2015) báo cáo hiệu quả thử nghiệm bơm PRP vào buồng tử cung cho 5 phụ nữ có NMTC mỏng ở các chu kỳ trước đó. Kết quả: NMTC được cải thiện về độ dày, 5/5 BN có thai lâm sàng, 4/5 BN có thai diễn tiến [6]. Hiệu quả của PRP trên BN thất bại

làm tổ liên tiếp được thể hiện ở một số nghiên cứu. Nghiên cứu của Nazari và CS (2016) cho kết quả 18/20 BN có thai sau khi sử dụng PRP trước khi chuyển phôi đông lạnh, trước đó các BN này thất bại làm tổ liên tiếp từ 3 - 7 lần chuyển phôi [1]. Leila Nazari và CS (2019) nghiên cứu đánh giá hiệu quả của PRP tự thân trong việc cải thiện tỷ lệ mang thai ở 235 BN thất bại làm tổ sau ít nhất 3 lần chuyển phôi với phôi chất lượng tốt. Trong đó, 138 BN được bơm PRP vào buồng tử cung và nhóm chứng gồm 97 BN, không có khác biệt đáng kể về độ tuổi, chỉ số BMI và số lần chuyển phôi trước đó giữa 2 nhóm. Kết quả: Tỷ lệ có thai lâm sàng ở nhóm PRP cao hơn nhóm đối chứng (44,89% so với 16,66%; p = 0,003) [7]. Nghiên cứu của chúng tôi, do tiêu chuẩn lựa chọn chỉ chọn những BN thất bại làm tổ liên tiếp từ 3 lần trở lên và có ít nhất một phôi tốt nên số lượng BN chưa nhiều và không có nhóm chứng. Tuy nhiên, kết quả bước đầu cho thấy 12 BN có ít nhất 3 chu kỳ chuyển phôi tươi hoặc đông lạnh trước đó thất bại làm tổ, có hiệu quả rõ rệt ở chu kỳ bơm PRP với 83,33% có thai lâm sàng. Không trường hợp nào có tác dụng phụ toàn thân và tại chỗ.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 12 BN thất bại làm tổ liên tiếp bằng huyết tương tiểu cầu tự thân, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Kỹ thuật tách PRP là một quy trình an toàn, dễ thực hiện, với rủi ro tối thiểu, tránh được các bệnh truyền nhiễm và phản ứng miễn dịch vì PRP được tách chiết từ các mẫu máu tự thân.

- PRP không làm tăng độ dày NMTC, nhưng có thể làm tăng sự tiếp nhận phôi làm tổ ở nhóm BN thất bại làm tổ liên tiếp không rõ nguyên nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nazari L, Salehpour S, Hoseini S, Zadehmodarres S, Ajori L. Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: A pilot study. Int J Reprod Biomed (Yazd) 2016; 14(10):625-628.

2. Sak ME, Gul T, Evsen MS, Soydinc HE, Sak S, Ozler A, et al. Fibroblast growth factor-1 expression in the endometrium of patients with repeated implantation failure after in vitro fertilization. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013; 17(3):398-402.

3. Coughlan C, Ledger W, et al. Recurrent implantation failure: Definition and management. Reprod Biomed Online 2014; 28:14-38. PMID: 2426908DOI: 10.1016/j. rbmo. 2013.08.011.

4. Choi Y, Kim HR, Lim EJ, Park M, Yoon JA, Kim YS, et al. Integrative analyses of uterine transcriptome and microRNAome reveal compromised LIF-STAT3 signalingand progesterone response in the endometrium of patients with recurrent/repeated implantation failure (RIF). PloSone 2016; 11:e0157696.

5. Katzorke N, Vilella F, Ruiz M, Krussel JS, Simon C. Diagnosis of endometrial-actor infertility: Current approaches and new avenues for research. Geburtshilfe Frauenheilkunde 2016; 76:699-703.

6. Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. Int J Clin Exp Med 2015; 8(1):1286-1290.

7. Nazari L, Salehpour S, Hoseini S, Zadehmodarres S, Azargashb E. Effects of autologous platelet-rich plasma on endometrial expansion in patients undergoing frozen-thawed embryo transfer: A double-blind RCT. Int J Reprod Biomed (Yazd) 2019; 17(6):443-448.