

Ảnh hưởng của tuổi trẻ đến thế oxy hóa khử dịch nang và kết quả nuôi cấy phôi ở phụ nữ thực hiện thụ tinh ống nghiệm

Lê Minh Tâm^{1,2,*}, Nguyễn Văn Trung¹, Nguyễn Thị Thái Thanh¹, Đặng Thị Hồng Nhan¹,
Trần Gia Cát Tường¹, Nguyễn Thị Phương Tuyền¹

(1) Trung tâm Nội tiết Sinh sản và Vô sinh, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế

(2) Bộ môn Phụ Sản, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Độ tuổi của người phụ nữ được cho là ảnh hưởng lớn đến số lượng và chất lượng của noãn. nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá sự thay đổi trong thế oxy hóa khử và khả năng hình thành phôi nang ở những người phụ nữ lớn tuổi. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu thu thập số liệu từ tháng 12/2020 đến tháng 10 năm 2023 trên những bệnh nhân được điều trị thụ tinh trong ống nghiệm có dịch nang noãn được khảo sát tại Trung tâm Nội tiết Sinh sản và Vô sinh, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế. **Kết quả:** Tổng số 456 bệnh nhân được chia làm 2 nhóm, nhóm 1 là những phụ nữ dưới 35 tuổi và nhóm 2 là các phụ nữ từ 35 tuổi trở lên. Khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm 1 và nhóm 2 là AMH, liều đầu FSH và tổng liều FSH được sử dụng, với mức trung vị tương ứng là: 3,79 so với 2,10 ng/mL ($P < 0,001$); 225,00 so với 277,50 IU ($P < 0,001$) và 2025,00 so với 2325,00 IU ($P < 0,001$). Mức độ thế oxy hóa khử, tỷ lệ noãn trưởng thành, tỷ lệ noãn thụ tinh và tỷ lệ hình thành phôi nang không khác biệt giữa 2 nhóm tuổi. Khác biệt có ý nghĩa thống kê về thế oxy hóa khử được ghi nhận trong phân nhóm của khả năng đạt tỷ lệ thụ tinh kỳ vọng $\geq 70\%$ trong nhóm 1, theo đó nhóm đạt kỳ vọng có thế oxy hóa khử là 83,00 mV thấp hơn nhóm không đạt kỳ vọng là 96,14 mV với $P = 0,005$. Sự khác biệt về thế oxy hóa khử không được ghi nhận trong nhóm đạt và không đạt ngưỡng hình thành phôi kỳ vọng $\geq 60\%$ ở hai nhóm tuổi. **Kết luận:** Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về thế oxy hóa khử trong dịch nang dù chức năng buồng trứng đã suy giảm ở phụ nữ lớn tuổi. Khả năng thụ tinh và hình thành phôi nang của noãn thu nhận ở hai nhóm tuổi của người phụ nữ không có sự khác biệt. Thế oxy hóa khử của dịch nang không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các chu kỳ đạt và không đạt ngưỡng kỳ vọng hình thành phôi nang $\geq 60\%$ ở hai nhóm tuổi của người phụ nữ.

Từ khóa: phôi nang, phụ nữ lớn tuổi, thế oxy hóa khử, thụ tinh trong ống nghiệm.

Impact of maternal age on oxidation-reduction potential in follicular fluid and assisted reproductive technology treatment outcomes

Le Minh Tam^{1,2,*}, Nguyen Van Trung¹, Nguyen Thi Thai Thanh¹, Dang Thi Hong Nhan¹,
Tran Gia Cat Tuong¹, Nguyen Thi Phuong Tuyen¹

(1) Center for Reproductive Endocrinology and Infertility (HUECREI),

Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital

(2) Department of Obstetrics and Gynecology, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Abstract

Background: Maternal age influenced the quantity and quality of oocytes. The composition of follicular fluid was changed in advanced maternal age. This study was conducted to evaluate changes in redox potential and blastocyst formation potential in older women. **Methods and materials:** Retrospective study collected data from December 2020 to October 2023 on patients treated with in vitro fertilization with follicular fluid surveyed at the Center for Reproductive Endocrinology and Infertility (HUECREI), Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue. **Results:** Two cohorts comprised the 456 patients: Group 1, consisting of individuals younger than 35 years of age, and Group 2, comprising those 35 years or older. Anti-Müllerian hormone (AMH), initial follicle-stimulating hormone (FSH), and total FSH dose utilized differed significantly between Groups 1 and 2, with median values of 3.79 versus 2.10 ng/mL (P value < 0.001), 225.00 versus 277.50 IU/L (P value < 0.001), and 2025.00 versus 2325.00 IU/L (P value < 0.001), respectively. However, there were no significant differences in ORP, maturation rate, fertilization rate, or blastocyst formation rate between the two age groups. Variations in ORP were only observed among subgroups of patients with the ability to achieve

Tác giả liên hệ: Lê Minh Tâm; Email: leminhtam@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 12/4/2024; Ngày đồng ý đăng: 10/6/2024; Ngày xuất bản: 20/6/2024

DOI: 10.34071/jmp.2024.3.8

an expected fertilization rate of $\geq 70\%$ in Group 1. Specifically, the subgroup meeting expectations had a lower ORP of 83.00 ± 83.00 mV, in contrast to the non-expectation group which had an ORP of 96.14 ± 83.00 mV, accompanied by a P value of 0.005. The difference of ORP was not observed in the group that reached and did not reach the benchmark embryo formation $\geq 60\%$ in the two age groups. **Conclusions:** Advanced maternal age have declined in ovarian function but no statistically significant difference in redox potential in follicular fluid has been observed. The fertilization rate and blastocyst formation rate were equivalent across the two age groups of women. The redox potential of follicular fluid was not statistically significant difference between cycles that reached and did not reach the benchmark of blastocyst formation $\geq 60\%$ in the two age groups of women.

Keywords: Blastocyst, advanced maternal age, oxidative-reduction potential (ORP), in vitro fertilization.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hỗ trợ sinh sản đã được sử dụng rất rộng rãi trong việc điều trị vô sinh và giải quyết được hầu hết các nguyên nhân khác nhau giúp các cặp vợ chồng đạt được mong ước làm cha mẹ của mình. Tuy nhiên, hiệu quả hỗ trợ sinh sản phụ thuộc vào nhiều yếu tố của người phụ nữ. Theo y văn, khi độ tuổi của người phụ nữ tăng lên thì cơ hội thành công sau điều trị sẽ càng giảm [1-3].

Các chất oxy hóa trong dịch nang là nhân tố quan trọng quyết định đến sự trưởng thành về nhân và bào tương của noãn. Dịch nang là loại dịch sinh học được hình thành trong quá trình sinh noãn thông qua sự phát triển của các nang noãn trước khi hiện tượng phóng noãn xảy ra. Dịch nang cung cấp một môi trường vi mô cho noãn trưởng thành nhờ sự điều tiết quá trình chuyển hóa và sự chế tiết của hormone [4]. Sự phát triển của noãn được điều chỉnh qua các chất oxy hóa khử của oxy và ni tơ bên trong dịch nang. Khi có sự mất cân bằng của các chất oxy hóa khử trong dịch nang, thế oxy hóa khử (ORP - oxidative reduction potential) bị thay đổi. Sự thay đổi của thế oxy hóa khử dẫn đến các tín hiệu dẫn truyền tế bào thay đổi theo. Sự trưởng thành của noãn bị tác động tiêu cực khi các tín hiệu dẫn truyền giữa các tế bào bị thiếu hụt [4]. Vì vậy, đánh giá các thông số oxy hóa khử của dịch nang có thể sẽ cung cấp yếu tố tiên lượng khả năng thụ tinh, sự phát triển của phôi và khả năng có thai sau điều trị thụ tinh trong ống nghiệm (IVF - *in vitro* fertilization) [5].

Các nghiên cứu trước đây có những kết quả không nhất quán về mức độ các gốc oxy hóa khử ở dịch nang liên quan đến kết quả điều trị thụ tinh trong ống nghiệm. Cụ thể trong nghiên cứu của Agarwal và cộng sự cho thấy khi nồng độ các chất oxy hóa tăng cao sẽ gây stress oxy hóa khử (ROS - Reactive Oxygen Species) ảnh hưởng đến chất lượng noãn. Tình trạng ROS nặng sẽ làm giảm khả năng thụ tinh và tạo phôi [6]. Điều này tiếp tục được khẳng định trong nghiên cứu tiếp theo của Das và cộng sự, khi dịch nang có sự ghi nhận các chất oxy hóa cao

đã cho thấy sự suy giảm của chất lượng phôi. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Das và cộng sự không tìm thấy yếu tố liên quan giữa tình trạng oxy hóa khử dịch nang và chất lượng noãn cũng như khả năng thụ tinh [5]. Bên cạnh các chất oxy hóa, các chất chống oxy hóa trong dịch nang cũng góp phần tạo độ cân bằng và ảnh hưởng đến sự thụ tinh. Nghiên cứu của Oyawoye và cộng sự đã cho thấy sự suy giảm của tổng khả năng chống oxy hóa (TAC - Total antioxidant capacity) có liên quan đến sự suy giảm khả năng thụ tinh [7].

Tỷ lệ mang thai tự nhiên cộng dồn bắt đầu giảm ở độ tuổi 35 - 39 và gần như bằng không khi phụ nữ bước vào 45. Thực hiện điều trị IVF thì các báo cáo cũng cho thấy, tỷ lệ mang thai và sinh sản giảm có tương quan với độ tuổi tăng. Tuổi người phụ nữ lớn được cho là có liên quan đến việc giảm cả số lượng và chất lượng tế bào noãn. Phụ nữ càng lớn tuổi càng cho thấy tỷ lệ lệch bội nhiễm sắc thể tăng lên, tương ứng với đó tỷ lệ thụ tinh giảm đi, phôi phát triển kém hơn, giảm khả năng làm tổ và mang thai so với những người phụ nữ ở độ tuổi trẻ hơn [8]. Vai trò quan trọng của chất lượng noãn một lần nữa được khẳng định trong các nghiên cứu sử dụng noãn của những người hiến tặng trẻ tuổi. Trong các nghiên cứu này, người nhận noãn ở các nhóm tuổi khác nhau nhưng không có sự khác biệt về tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ sẩy thai và tỷ lệ trẻ sinh sống. Như vậy, khả năng sinh sản giảm ở người phụ nữ lớn tuổi chủ yếu là do chất lượng tế bào noãn hơn là do lão hóa tử cung/nội mạc tử cung [1,9].

Người phụ nữ lớn tuổi thường có khả năng dự trữ buồng trứng thấp nên số lượng noãn trưởng thành để thực hiện các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART - Assisted Reproductive Technologies) là thấp [8]. Do đó, những người phụ nữ lớn tuổi cần có quy trình kích thích buồng trứng sử dụng hormone liều cao để thu nhận được số lượng noãn mong đợi so với số nang noãn đầu chu kỳ. Những đặc điểm của buồng trứng cũng như quá trình kích thích buồng trứng ở các phụ nữ lớn tuổi có thể làm thay đổi thành phần

vi mô trong dịch nang noãn và tác động trực tiếp lên chất lượng của noãn. Trong các nang trội, sự chế tiết của các tế bào hạt xung quanh noãn là có tác động lớn đến sức sống và phát triển của noãn. Người phụ nữ lớn tuổi đã được ghi nhận có những thay đổi về nồng độ của các carbohydrate (glucose, pyruvate, lactate) và các hormone (Progesteron, E2, AMH) [10]. Một điều đáng lưu ý, dịch nang không đơn thuần là huyết thanh thẩm vào mà một tập hợp của các ion đã được lọc từ huyết thanh và sản phẩm của hoạt động tổng hợp của các tế bào của nang noãn. Do đó stress oxy hóa khử có thể không được phát hiện khi xét nghiệm máu ở những người phụ nữ lớn tuổi nhưng nó lại có tác động đến chất lượng của noãn [11].

Vì những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu sự thay đổi tình trạng oxy hóa dịch nang ở người phụ nữ lớn tuổi và kết quả nuôi cấy phôi trong các trường hợp thực hiện kỹ thuật thụ tinh ống nghiệm, nhằm mục tiêu khảo sát tình trạng oxy hóa dịch nang và mối tương quan của nó với kết quả nuôi cấy phôi ở các nhóm tuổi của người phụ nữ khác nhau.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện trên 456 chu kỳ điều trị thụ tinh trong ống nghiệm được nuôi cấy đến giai đoạn phôi nang của các cặp vợ chồng vô sinh thỏa mãn các điều kiện lựa chọn bệnh, bao gồm: người vợ trong độ tuổi sinh sản (không quá 45 tuổi), người chồng có mật độ tinh trùng lớn hơn 5 triệu/ml.

Tiêu chuẩn loại trừ gồm những trường hợp người vợ có lạc nội mạc tử cung, dính vùng chậu hoặc bệnh viêm vùng chậu, xin noãn, người chồng thiếu tinh nặng hoặc vô tinh, xin tinh trùng, nguồn tinh trùng từ lạnh.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: chúng tôi tiến hành nghiên cứu hồi cứu các chu kỳ và phân nhóm theo độ tuổi người vợ với nhóm 1 bao gồm các cặp vợ chồng mà người vợ nhỏ hơn 35 tuổi và nhóm 2 bao gồm các cặp vợ chồng với người vợ trên 35 tuổi.

2.3. Thời gian nghiên cứu: nghiên cứu được thực hiện từ tháng 12/2020 đến tháng 10 năm 2023.

2.4. Địa điểm nghiên cứu: nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Nội tiết Sinh sản và Vô sinh, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế.

2.5. Quy trình thụ tinh trong ống nghiệm và phân tích tình trạng oxy hóa khử dịch nang

2.5.1. Kích thích buồng trứng: bệnh nhân được kích thích buồng trứng bằng phác đồ GnRH antagonist. Vào ngày 2 của chu kỳ kinh, người vợ được tiêm liều FSH tái tổ hợp (Gonal F, Merck, Đức) với liều lượng từ 150 - 300 IU dựa vào AFC (antral

follicle count). Quá trình kích thích buồng trứng được theo dõi dựa trên kích thước nang noãn phát triển bởi hình ảnh siêu âm đầu dò âm đạo. Trong quá trình siêu âm, nếu có ít nhất một nang noãn có đường kính ≥ 18 mm thì kích thích trưởng thành noãn được tiến hành. Kích thích trưởng thành noãn được thực hiện với human chorionic gonadotropin (Ovitrelle, Merck KGaA, Darmstadt, Đức) hoặc GnRHagonist 0,2 mg tiêm dưới da (Dipherelin 0,1 mg, Ipsen Pharma Biotech, Pháp) khi nồng độ estradiol (E2) ≥ 4000 pg/mL.

2.5.2. Thu dịch nang noãn và đánh giá tình trạng oxy hóa khử dịch nang: sau khi tiêm trưởng thành noãn 36 giờ, các nang được chọc hút để thu hồi noãn bên trong. Kim chọc hút nòng đơn (Kitazato, Nhật) dưới hướng dẫn của siêu âm đầu dò âm đạo được sử dụng để thu dịch nang noãn. Noãn thu hồi cùng dịch nang được chứa trong tube Facol 14 mL. Dịch nang noãn đầu tiên với kích thước nang trội lớn hơn 18 mm được thu nhận với thể tích khoảng 2 mL, không chứa môi trường và không lẫn máu sẽ được sử dụng để phân tích tình trạng oxy hóa khử. Các nang noãn tiếp theo được thu hồi vào tube 14 mL chứa G-MOPS (Vitrolife, Västra Frölunda, Thụy Điển) có bổ sung 7 IU heparin.

- Đánh giá mức độ oxy hóa khử dịch nang noãn: Mức độ oxy hóa được đánh giá bằng cách đo ORP của hệ thống MiOXSYS (Aytu Biosciatics, Englewood, CO, USA). Nạp 30 μ L dịch nang noãn đầu không chứa máu vào cảm biến, sau đó đưa vào máy phân tích. Kết quả đo oxy hóa được hiển thị, phản ánh sự cân bằng giữa các loại oxy phản ứng và khả năng chống oxy hóa trong mẫu được phân tích và được biểu thị bằng milivolt. Việc phân tích mẫu được hoàn thành trong khoảng 2 phút.

2.5.3. Xử lý noãn: noãn thu nhận sẽ được rửa bằng 2 mL dung dịch G-MOPS PLUS (Vitrolife, Västra Frölunda, Thụy Điển) và cấy ủ 2 giờ trong môi trường G-IVF plus (Vitrolife, Thụy Điển) với điều kiện của tủ cấy Galaxy 170S (Eppendorf, Anh) được cài đặt ở 37°C, 6% CO₂. Quá trình bóc tách tế bào hạt quanh noãn được thực hiện sau khi cấy ủ. Các tế bào hạt được tách ra bởi tác động của enzyme HYASE 80 IU (Vitrolife, Västra Frölunda, Thụy Điển) và cơ học bằng pipette thủy tinh có kích thước giảm dần từ 1,5 mm đến 200 μ m và 140 μ m. Sau khi tách, những noãn có biểu hiện thể cực thứ nhất được xem là noãn trưởng thành và sẽ được sử dụng cho bước IVCSI.

2.5.4 Xử lý tinh trùng: đồng thời với quá trình xử lý noãn, phương pháp lọc rửa theo phương pháp thang nồng độ với môi trường lọc rửa Sil- Select PlusTM (45% - 90% SIP050, Fertipro, Beernem - Bỉ) được sử dụng để thu nhận tinh trùng. Phần dịch nổi

sau ly tâm được loại bỏ cho đến khi trong tube còn lại 0,5 mL dung dịch và cặn lắng.

2.5.5. Kỹ thuật ICSI và nuôi cấy phôi: thực hiện kỹ thuật ICSI trên hệ thống vi thao tác của kính hiển vi đảo ngược. Sau khi tiến hành tiêm, các noãn được cấy trong các giọt có thể tích là 20 μ L môi trường G-TL (Vitrolife, Västra Frölunda, Thụy Điển), được phủ 3 mL OVOIL (Vitrolife, Västra Frölunda, Thụy Điển), và được nuôi cấy 5 ngày với kiện 37°C, 6% CO₂, 5% O₂ của tủ IVFtech - Benchtop Incubator. 6C (IVFtech, Đan Mạch).

2.6. Thu thập số liệu

Biểu hiện thừa cân được xác định khi BMI ≥ 23 kg/m² theo Hiệp hội đái đường các nước châu Á (IDI & WPRO).

Tinh dịch đồ được xem là bình thường khi thỏa mãn cả 3 điều kiện: Mật độ tinh trùng ≥ 15 triệu/mL; Tỷ lệ tinh trùng di động tiến tới $\geq 32\%$; Tỷ lệ tinh trùng có hình dạng bình thường $\geq 4\%$ theo hướng dẫn của WHO 2010 [12].

Các thông số quan trọng được thu thập là tỷ lệ noãn trưởng thành, tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ hình thành phôi nang, và tỷ lệ phôi nang tốt được khảo sát. Tỷ lệ noãn trưởng thành: được định nghĩa là số noãn có sự hiện diện của thể cực thứ nhất vào thời điểm ICSI chia cho số noãn thu hồi được vào thời điểm chọc hút noãn. Tỷ lệ thụ tinh: được định nghĩa là số hợp

tử có biểu hiện hai tiền nhân vào thời điểm 16-18 giờ sau ICSI chia cho số noãn trưởng thành được ICSI. Tỷ lệ phôi nang được hình thành được định nghĩa là: số phôi có khoang phôi được tạo thành vào thời điểm 116 giờ sau ICSI chia cho số noãn thụ tinh. Tỷ lệ phôi nang tốt hình thành được định nghĩa là: số phôi nang chất lượng tốt theo thang điểm của Gardner chia cho số noãn thụ tinh, theo đó độ nở của khoang phôi ở cấp độ 3 trở lên, hình thái tế bào nù phôi và tế bào nuôi phôi đều được đánh giá là cấp độ A được ghi nhận là phôi nang chất lượng tốt. Ngưỡng thụ tinh kỳ vọng và ngưỡng hình thành phôi nang kỳ vọng được xác định tương ứng là $\geq 70\%$ và $\geq 60\%$ theo đồng thuận [13].

Phần mềm SPSS 20 for Windows (SPSS, Chicago, Mỹ) được sử dụng để xử lý các dữ liệu và thống kê. Các biến định lượng được kiểm tra phân phối chuẩn bởi Kolmogorov-Smirnov test. Các biến định lượng có phân phối chuẩn sẽ được so sánh trung bình $\pm$ SD bởi t-test, các biến không theo phân phối chuẩn được so sánh trung vị và khoảng tứ phân vị (interquartile ranges) bằng phương pháp Mann-Whitney U. Các biến phân loại và biến tỷ lệ được so sánh với chi-squared test. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ

Tổng số 456 chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm đã được khảo sát về tình trạng oxy hóa ở dịch nang bởi hệ thống MiOXSYS và theo dõi kết quả nuôi cấy phôi, trong đó nhóm 1 gồm 290 chu kỳ với bệnh nhân nữ nhỏ hơn 35 tuổi và nhóm 2 gồm 166 chu kỳ với bệnh nhân nữ từ 35 tuổi trở lên. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của 2 nhóm bệnh nhân được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở các nhóm độ tuổi khác nhau

Đặc điểm	Nhóm 1 (n = 290) trung bình $\pm$ SD (trung vị - IQR)	Nhóm 2 (n = 166) trung bình $\pm$ SD (trung vị - IQR)	Giá trị P
Độ tuổi vợ (năm)	30,35 $\pm$ 2,55 (31,00 - 3,00)	38,18 $\pm$ 2,72 (37,50 - 4,00)	< 0,001
Thời gian vô sinh (năm)	4,60 $\pm$ 2,18 (4,50 - 3,00)	5,86 $\pm$ 3,20 (5,00 - 5,00)	< 0,001
BMI (kg/m ²)	20,86 $\pm$ 2,44 (20,32 - 2,66)	21,02 $\pm$ 2,15 (20,86 - 2,45)	0,095
Biểu hiện thừa cân	41,00 (14,1%)	24 (14,5%)	0,925
AMH (ng/mL)	4,53 $\pm$ 3,28 (3,79 - 3,72)	2,63 $\pm$ 1,85 (2,10 - 2,42)	< 0,001
FSH ngày 2 (IU/L)	8,97 $\pm$ 6,36 (7,00 - 4,33)	8,43 $\pm$ 5,19 (7,00 - 4,49)	0,484
E2 ngày 2 (pg/mL)	56,75 $\pm$ 509,38 (23,83 - 27,71)	22,29 $\pm$ 17,92 (18,88 - 32,82)	0,214

LH (IU/L)	7,05 ± 5,09 (6,00 - 4,46)	5,96 ± 4,56 (5,00 - 3,24)	0,008
Độ tuổi chồng (năm)	33,40 ± 3,92 (33,00 - 5,00)	40,77 ± 4,38 (40,00 - 25,00)	< 0,001
Tình dịch đồ bình thường	33 (11,4%)	21 (12,7%)	0,686

Dữ liệu các biến số liên tục được trình bày theo giá trị trung bình $\pm$ SD; trung vị và khoảng tứ phân vị (IQR); Các biến phân loại được trình bày theo số lượng (phần trăm). BMI: Body mass index; AMH: anti-Müllerian hormone; FSH: follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; E2, estradiol.

Các biến so sánh trung vị và khoảng tứ phân vị (interquartile ranges) bằng phương pháp Mann-Whitney U. Các biến phân loại và biến tỷ lệ được so sánh với chi-squared test

Độ tuổi của người phụ nữ và độ tuổi của chồng khác nhau giữa 2 nhóm tuổi, nhóm 1 có tuổi trung vị là 31,00 và 33,00 tuổi trong khi đó nhóm 2 là 37,50 tuổi và 40,00 tương ứng với $P < 0,001$. Kết quả ghi nhận khác biệt về thời gian vô sinh và mức dự trữ buồng trứng được đánh giá bằng AMH và LH. Thời gian vô sinh ở nhóm 1 có trung vị thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 2 (4,50 so với 5,00 năm; $P < 0,001$). Khả năng dự trữ buồng trứng của nhóm 1 cao hơn nhóm 2 thể hiện qua giá trị AMH có mức trung vị cao hơn có ý nghĩa thống kê (3,79 so với 2,1 ng/mL; $P < 0,001$). Các đặc điểm nội tiết (FSH; E2) và chỉ số khối cơ thể không ghi nhận sự khác biệt của hai nhóm.

Bảng 2. Đặc điểm quá trình kích thích buồng trứng và kết quả nuôi cấy phôi ở hai nhóm theo độ tuổi

Đặc điểm	Nhóm 1 (n = 290)	Nhóm 2 (n = 166)	Giá trị P
Liều đầu FSH (IU)	241,69 ± 126,19 (225,00 - 25,00)	262,18 ± 46,52 (277,50 - 75,00)	< 0,001
Tổng liều FSH (IU)	2092,14 ± 515,21 (2025,00 - 525,00)	2350,27 ± 603,37 (2325,00 - 675,00)	< 0,001
Số ngày kích trứng (ngày)	8,80 ± 0,97 (9,00 - 1,00)	8,94 ± 1,35 (9,00 - 1,00)	0,377
pH dịch nang	7,64 ± 0,29 (7,68 - 0,41)	7,64 ± 0,29 (7,71 - 0,40)	0,859
ORP dịch nang (mV)	89,81 ± 26,46 (90,28 - 33,67)	87,92 ± 25,77 (88,09 - 35,55)	0,501
Số noãn thu hồi	17,25 ± 10,28 (15,00 - 10,50)	11,34 ± 7,39 (10,00 - 9,25)	< 0,001
Số noãn trưởng thành	13,35 ± 8,71 (11,00 - 10,25)	9,05 ± 6,31 (7,00 - 9,00)	< 0,001
Số hợp tử bình thường	9,73 ± 7,05 (8,00 - 8,00)	6,57 ± 5,00 (5,00 - 6,00)	< 0,001
Số phôi nang hình thành	5,97 ± 5,44 (5,00 - 6,00)	3,58 ± 3,36 (3,00 - 4,00)	< 0,001
Số phôi nang tốt	3,81 ± 4,12 (3,00 - 4,00)	2,21 ± 2,53 (1,00 - 3,00)	< 0,001
Tỷ lệ noãn trưởng thành (%)	77,63 ± 17,82 (80,00 - 25,00)	80,28 ± 17,69 (83,33 - 29,76)	0,105
Tỷ lệ noãn thụ tinh (%)	73,18 ± 19,19 (75,00 - 28,24)	73,20 ± 21,96 (75,00 - 32,08)	0,738

Tỷ lệ hình thành phôi nang (%)	62,14 ± 27,70 (66,67 - 40,47)	56,88 ± 31,85 (59,41 - 48,69)	0,109
Tỷ lệ phôi nang tốt (%)	38,79 ± 25,84 (40,00 - 36,68)	33,54 ± 28,71 (33,33 - 50,00)	0,017

Các biến định lượng được so sánh trung vị và khoảng tứ phân vị (interquartile ranges) bằng phương pháp Mann-Whitney U.

Đặc điểm quá trình kích thích buồng trứng và nuôi cấy phôi của hai nhóm tuổi của người phụ nữ được thể hiện trong bảng 2. Theo đó, nhóm 1 sử dụng liều FSH và tổng liều FSH thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 2, mức trung vị tương ứng là 225,00 và 2025,00 IU so với 277,50 và 2325,00 IU; $P < 0,001$. Kết quả cho thấy, hai nhóm độ tuổi của người phụ nữ có khác biệt về số noãn thu hồi, số noãn trưởng thành, số noãn thụ tinh, số phôi nang hình thành và số phôi nang tốt ở hai nhóm tuổi của người phụ nữ; các khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$. Cụ thể nhóm 1 có số noãn thu hồi, số noãn thụ tinh, số phôi

nang hình thành, số phôi nang tốt với giá trị trung vị tương ứng là: 15,00 và 11,00 và 8,00 và 5,0 và 3,00 cao hơn so với nhóm 2 là: 10,00 và 7,00 và 5,00 và 3,00 và 1,00. Kết quả nghiên cứu này không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị mức oxy hóa khử của dịch nang giữa 2 nhóm tuổi của người phụ nữ. Các tỷ lệ liên quan đến khả năng của noãn như tỷ lệ noãn thụ tinh, tỷ lệ hình thành phôi nang không ghi nhận có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm tuổi của người phụ nữ. Tuy nhiên, tỷ lệ phôi nang tốt ở nhóm 1 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 2, trung vị là 40,00 so với 33,33%, tương ứng với $P = 0,017$.

Bảng 3. Đặc điểm các chu kỳ đạt ngưỡng kỳ vọng trong điều trị ở nhóm 1

Nhóm 1 (n = 290)	Ngưỡng thụ tinh kỳ vọng			Ngưỡng hình thành phôi nang kỳ vọng		
	≥ 70% (n = 172)	< 70% (n = 118)	Giá trị P	≥ 60% (n = 202)	< 60% (n = 139)	Giá trị P
Tuổi vợ (năm)	30,30 ± 2,64 (31,00 - 3,00)	30,43 ± 2,42 (31,00 - 3,25)	0,855	30,25 ± 2,60 (30,00 - 3,00)	30,50 ± 2,47 (31,00 - 4,00)	0,453
Số nang trội	16,83 ± 11,15 (14,00 - 12,75)	17,96 ± 12,31 (15,50 - 13,00)	0,421	17,24 ± 10,88 (16,00 - 11,50)	17,37 ± 12,70 (14,00 - 12,50)	0,603
ORP dịch nang (mV)	86,42 ± 26,10 (83,00 - 34,56)	94,74 ± 26,32 (96,14 - 31,21)	0,005	90,19 ± 27,13 (89,11 - 35,22)	89,23 ± 25,53 (91,39 - 32,40)	0,857
pH dịch nang	7,62 ± 0,30 (7,68 - 0,44)	7,67 ± 0,28 (7,69 - 0,41)	0,268	7,64 ± 0,28 (7,69 - 0,42)	7,64 ± 0,30 (7,68 - 0,42)	0,992
Số noãn thu hồi	17,08 ± 10,67 (15,00 - 11,00)	17,50 ± 9,74 (16,00 - 11,00)	0,610	17,54 ± 10,51 (16,00 - 12,00)	16,83 ± 9,96 (15,00 - 10,00)	0,411
Số noãn trưởng thành	13,47 ± 9,66 (11,00 - 10,75)	13,18 ± 7,13 (12,00 - 9,25)	0,602	13,96 ± 9,22 (12,00 - 10,00)	12,44 ± 7,84 (11,00 - 8,00)	0,131
Số noãn thụ tinh	11,28 ± 7,81 (10,00 - 9,00)	7,46 ± 4,97 (6,00 - 6,00)	< 0,001	10,46 ± 7,35 (9,00 - 8,00)	8,64 ± 6,46 (7,00 - 7,00)	0,008
Số phôi nang hình thành	6,92 ± 6,02 (5,00 - 6,00)	4,57 ± 4,11 (3,00 - 4,00)	< 0,001	7,83 ± 5,84 (7,00 - 6,00)	3,21 ± 3,21 (2,00 - 3,00)	< 0,001
Số phôi nang tốt	4,47 ± 4,64 (4,00 - 4,00)	2,85 ± 3,01 (2,00 - 3,00)	< 0,001	5,24 ± 4,58 (4,00 - 5,00)	1,68 ± 1,92 (1,00 - 2,00)	< 0,001

Các biến so sánh trung vị và khoảng tứ phân vị (interquartile ranges) bằng phương pháp Mann-Whitney U.

Phân tích sâu hơn đặc điểm thụ tinh và hình thành phôi nang ở hai nhóm tuổi của người phụ nữ được thực hiện và mô tả trong bảng 3 và bảng 4. Trong nhóm 1, kết quả ghi nhận phân nhóm phụ không đạt tỷ lệ thụ tinh kỳ vọng ≥ 70% có mức oxy

hóa dịch nang ở mức trung vị là 96,14 mV cao hơn nhóm đạt ngưỡng thụ tinh kỳ vọng, khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $P = 0,005$. Tuy nhiên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức oxy hóa dịch nang giữa 2 phân nhóm phụ đạt và không đạt ngưỡng

hình thành phôi nang kỳ vọng $\geq 60\%$ đã không được ghi nhận. Khi người phụ nữ lớn tuổi (nhóm 2) được tiến hành khảo sát khả năng thụ tinh cũng như hình thành phôi nang, chúng tôi cũng không ghi nhận sự

khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các đặc điểm của người vợ ở các phân nhóm phụ đạt hay không đạt ngưỡng kỳ vọng.

Bảng 4. Đặc điểm các chu kỳ đạt ngưỡng kỳ vọng trong điều trị ở nhóm 2

Nhóm 2 (n = 166)	Ngưỡng thụ tinh kỳ vọng		Giá trị P	Ngưỡng hình thành phôi nang kỳ vọng		Giá trị P
	$\geq 70\%$ (n = 97)	$< 70\%$ (n = 69)		$\geq 60\%$ (n = 83)	$< 60\%$ (n = 83)	
Tuổi vợ (năm)	38,21 $\pm$ 2,76 (37,00 – 4,00)	38,14 $\pm$ 2,69 (38,00 - 4,00)	0,901	37,95 $\pm$ 2,64 (37,00 - 3,00)	38,41 $\pm$ 2,80 (38,00 - 4,00)	0,287
Số nang trội	10,88 $\pm$ 7,13 (9,00 - 10,00)	9,8261 $\pm$ 6,55 (8,00 - 8,50)	0,366	10,28 $\pm$ 7,12 (9,00 - 8,00)	10,60 $\pm$ 6,69 (9,00 - 10,00)	0,579
ORP dịch nang (mV)	89,98 $\pm$ 26,29 (87,97 - 36,89)	85,03 $\pm$ 24,92 (88,22 - 37,45)	0,375	85,53 $\pm$ 24,57 (81,19 - 34,52)	90,31 $\pm$ 26,85 (91,01 - 36,92)	0,306
pH dịch nang	7,63 $\pm$ 0,30 (7,72 - 0,42)	7,66 $\pm$ 0,28 (7,70 - 0,37)	0,620	7,63 $\pm$ 0,29 (7,70 - 0,40)	7,66 $\pm$ 0,29 (7,71 - 0,41)	0,494
Số noãn thu hồi	11,94 $\pm$ 7,90 (10,00 - 10,50)	10,50 $\pm$ 6,57 (10,00 - 9,00)	0,321	10,82 $\pm$ 6,81 (10,00 - 9,00)	11,87 $\pm$ 7,92 (11,00 - 9,00)	0,441
Số noãn trưởng thành	9,45 $\pm$ 6,81 (8,00 - 8,50)	8,49 $\pm$ 5,52 (7,00 - 8,50)	0,518	8,81 $\pm$ 6,01 (7,00 - 8,00)	9,30 $\pm$ 6,62 (7,00 - 9,00)	0,674
Số noãn thụ tinh	8,07 $\pm$ 5,52 (7,00 - 7,00)	4,45 $\pm$ 3,15 (4,00 - 5,00)	$< 0,001$	6,22 $\pm$ 4,46 (5,00 - 5,00)	6,92 $\pm$ 5,50 (6,00 - 6,00)	0,624
Số phôi nang hình thành	4,28 $\pm$ 3,71 (3,00 - 4,00)	2,59 $\pm$ 2,49 (2,00 - 3,00)	0,001	4,64 $\pm$ 3,39 (4,00 - 4,00)	2,52 $\pm$ 2,99 (2,00 - 4,00)	$< 0,001$
Số phôi nang tốt	2,66 $\pm$ 2,79 (2,00 – 3,00)	1,58 $\pm$ 1,94 (1,00 – 2,00)	0,002	3,01 $\pm$ 2,67 (2,00 - 3,00)	1,41 $\pm$ 2,11 (1,00 - 2,00)	$< 0,001$

Các biến so sánh trung vị và khoảng tứ phân vị (interquartile ranges) bằng phương pháp Mann-Whitney U.

4. BÀN LUẬN

Các nghiên cứu trước đây cho thấy người phụ nữ khi bắt đầu bước qua tuổi 30, buồng trứng sẽ là cơ quan đầu tiên bước vào giai đoạn lão hóa. Sự lão hóa của buồng trứng được cho là nguyên nhân tác động lên chức năng của buồng trứng và gây giảm số lượng cũng như chất lượng của noãn [3]. Những người phụ nữ lớn tuổi, nguy cơ sản sinh ROS có tăng lên và có thể ảnh hưởng đến các thông số kết quả IVF như thụ tinh, khả năng tạo phôi nang hay không? Nghiên cứu này của chúng tôi thực hiện để khảo sát sự thay đổi về ROS dịch nang và kết quả nuôi cấy phôi nang ở người phụ nữ với hai độ tuổi dưới 35 tuổi và từ 35 tuổi trở lên.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, sự khác biệt về độ tuổi đã dẫn đến những khác biệt có ý nghĩa thống kê liên quan thời gian vô sinh, chỉ số AMH và chỉ số LH tương ứng ở nhóm 1 (người phụ nữ dưới 35 tuổi) và nhóm 2 (người phụ nữ từ 35 tuổi trở lên) với trung vị là 4,50 năm và 3,79 ng/mL và 6,00 IU/L so với 5,00 năm và 2,10 ng/mL và 5,00 IU/L. Như vậy, những

đặc điểm về yếu tố nội tiết thể hiện chức năng của buồng trứng khác nhau đã được ghi nhận ở nghiên cứu của chúng tôi. Điều này phù hợp với những ghi nhận trước đây về những thay đổi trong các đặc điểm lâm sàng liên quan đến chức năng buồng trứng đã được đề cập ở người phụ nữ lớn tuổi [14]. Những khác biệt này có thể dẫn đến những thay đổi trong khả năng thụ tinh cũng như hình thành phôi nang của noãn ở nhóm phụ nữ lớn tuổi.

Dựa vào đánh giá số nang noãn ban đầu và đánh giá dự trữ buồng trứng quá trình kích thích buồng trứng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Nhóm 2 sử dụng liều đầu FSH và tổng liều FSH cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 1. Kết quả điều trị cho thấy rằng số noãn thu hồi, số lượng noãn trưởng thành, số noãn thụ tinh, số phôi nang hình thành và số lượng phôi nang tốt có sự khác biệt rất lớn ở 2 nhóm tuổi với $P < 0,001$. Cụ thể số noãn thu hồi, số noãn trưởng thành, số phôi nang hình thành ở nhóm 1 có trung vị là 15,00; 9,73; 5,97; 3,81 cao hơn so với nhóm 2 là 10,00; 7,00; 5,00; 3,00; 2,21, tương

ứng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, năng lực thụ tinh và hình thành phôi nang của noãn ít thay đổi khi độ tuổi của người phụ nữ tăng. Các tỷ lệ liên quan đến chất lượng của noãn như tỷ lệ trưởng thành, tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ hình thành phôi nang không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm tuổi vợ. Kết quả này trái ngược với các nhận định trước đây. Khi tuổi của người phụ nữ lớn sẽ kéo theo nhiều thay đổi thành phần môi trường bên trong mô buồng trứng và đặc biệt là trong dịch nang. Nhiều nghiên cứu cho thấy có sự thay đổi tiêu cực bên trong buồng trứng có liên quan đến độ tuổi của người phụ nữ. Tuổi người phụ nữ lớn dẫn đến buồng trứng xuất hiện nhiều phản ứng viêm, tăng cao tình trạng xơ hóa, thay đổi hoạt động chuyển hóa của lớp tế bào hạt. Những thay đổi này dẫn đến sự hình thành giao tử có chất lượng kém hơn và giảm các tỷ lệ trong điều trị vô sinh hiếm muộn [3]. Năng lực phát triển của noãn trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt ở 2 nhóm tuổi có thể được giải thích thông qua kết quả đo ROS của dịch nang. Giá trị ROS của dịch nang mà chúng tôi ghi nhận ở nhóm 1 với trung vị là 90,28 mV và nhóm 2 là 88,09 mV, tương ứng với mức 90 mV được tìm thấy cho việc tiên lượng có thai sau điều trị được tìm thấy trong nghiên cứu của Sallam và cộng sự năm 2021 [11]. Những kết quả này cho thấy, những người phụ nữ lớn tuổi số lượng noãn có giảm nhưng nếu không ghi nhận sự gia tăng của RO, chất lượng của noãn có thể không bị ảnh hưởng.

Khác biệt về chất lượng noãn chỉ được ghi nhận khi tỷ lệ hình thành phôi nang tốt ở nhóm 1 có trung vị là 40,00 cao hơn nhóm 2 là 33,33 và khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $P = 0,017$. Việc tích lũy các gốc oxy hóa là nguyên nhân gây ra tình trạng lão hóa. Độ tuổi người phụ nữ càng tăng tình trạng lão hóa ở buồng trứng càng nhanh. Môi trường dịch nang ở nhóm người phụ nữ lớn tuổi có khả năng tích trữ quá mức các chất oxy hóa và dẫn đến các tác động tiêu cực lên quá trình điều trị thụ tinh trong ống nghiệm. Sự gia tăng các gốc oxy hóa có thể do yếu tố bẩm sinh hoặc do các tác động của môi trường lên người phụ nữ đến DNA thông qua sự hiện diện histone γ -H2AX. Ngoài ra, hai nghiên cứu trước đây của Zhang và Tamura công bố vào năm 2020 đã ghi nhận thai vô sắc bị ảnh hưởng, gây ra sự chậm trễ của việc tổng xuất thể cực, sự gắn kết lỗi của các nhiễm sắc thể và dẫn đến lỗi lệch bội thể ở phôi [15,16].

Một số nghiên cứu trước đây cho thấy tính chất môi trường bên trong dịch nang có liên quan đến khả năng thụ tinh và hình thành phôi. Dịch nang là sản phẩm chế tiết của tế bào hạt và tế bào vỏ kết

hợp với dịch tiết huyết tương. Sự thay đổi của chức năng buồng trứng có thể ảnh hưởng đến tính chất oxy hóa của dịch nang. Những thay đổi của steroid hướng sinh dục ảnh hưởng đến quá trình hình thành nang noãn ở buồng trứng. Quá trình hình thành và phát triển của nang noãn bao gồm sự tăng sinh tế bào, quá trình apoptosis và sự hình thành mạch trong nang noãn [4,17,18]. Trong các yếu tố của dịch nang, sự hiện diện của các hoạt chất có tính chất oxy hóa và chất chống oxy hóa có tác động mạnh mẽ nhất đến kết quả nuôi cấy phôi. Các hoạt chất được ghi nhận là malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) và TAC có tác động tích cực lên quá trình sinh noãn và đem lại kết quả tạo phôi tốt [11]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, mức oxy hóa dịch nang tăng đã ảnh hưởng đến khả năng đạt ngưỡng thụ tinh kỳ vọng trong nhóm 1. Cụ thể ở phân nhóm phụ có tỷ lệ thụ tinh < 70% cho thấy mức oxy hóa dịch nang đo được ở mức trung vị là 96,14 mV, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đạt được ngưỡng thụ tinh kỳ vọng là 83,00 mV với $P < 0,001$. Sự khác biệt này đã kéo theo sự giảm về số lượng phôi nang hình thành và số phôi nang tốt trong quá trình điều trị thụ tinh trong ống nghiệm. Nghiên cứu này cũng cho thấy rằng độ tuổi của người phụ nữ không phải là yếu tố gây ra sự khác biệt về mức độ cân bằng oxy hóa khử được đo bởi hệ thống MiOXSYS. Trong nhóm 2, sự khác biệt về mức oxy hóa khử đã không được ghi nhận giữa phân nhóm phụ với ngưỡng thụ tinh $\geq 70\%$. Như vậy, sự khác biệt về mức độ oxy hóa khử có thể ảnh hưởng đến quá trình thụ tinh ở nhóm độ tuổi của người phụ nữ dưới 35 tuổi nhưng không được ghi nhận ở nhóm phụ nữ lớn tuổi.

Tình trạng oxy hóa khử của dịch nang tác động đến khả năng hình thành phôi. Nghiên cứu trước đây của Nishihara và cộng sự (2018) cho thấy một số thành phần của dịch nang có tính oxy hóa khử tổng số glutathione (GSH), hay 8- hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) có liên quan đến khả năng đạt được tỷ lệ thụ tinh kỳ vọng. Tuy nhiên, khảo sát ở các giai đoạn tiếp theo như khả năng hình thành phôi phân cắt, chất lượng tốt và tỷ lệ phôi nang hình thành đạt kỳ đã không ghi nhận sự khác biệt của các yếu tố có tính oxy hóa khử trong dịch nang [19]. Điều này tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, ở cả hai nhóm tuổi của người phụ nữ, không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị oxy hóa khử đo được trong dịch nang ở các nhóm đạt và không đạt ngưỡng kỳ vọng tạo phôi nang $\geq 60\%$. Như vậy, tác động của sự mất cân bằng oxy hóa khử có thể chỉ tác động đến giai đoạn thụ tinh vì giai đoạn này năng lực phát triển của noãn chịu sự chi

phôi của rất nhiều yếu tố bên trong nang noãn. Đến giai đoạn hình thành phôi nang, các phôi này đã có năng lực hoạt động của bộ máy di truyền phôi và có khả năng hoạt động độc lập. Những phôi có thể đạt được trạng thái phôi nang có thể được coi là những phôi đã được trải qua quá trình chọn lọc.

Trước đây để khảo sát khả năng sinh ROS ở dịch nang, các nghiên cứu tập trung thực hiện khảo sát các yếu tố riêng biệt liên quan đến stress oxy hóa ở dịch nang như các cytokine tiền viêm hoặc total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS). Các yếu tố này được khảo sát một cách riêng biệt và ghi nhận những tác động khác nhau lên quá trình sinh noãn [20]. Tuy nhiên, để đánh giá các yếu tố riêng lẻ này, dịch nang cần được bảo quản lạnh trước và sau đó sẽ được rã và tiến hành phân tích, do đó nó đòi hỏi thời gian thực hiện dài và chi phí cao. Gần đây, việc thực hiện đo sự hiện diện và mức cân bằng của tình trạng oxy hóa có thể được thực hiện bởi hệ thống MiOXSYS. Hệ thống này cho phép thực hiện việc đo đạt chỉ trong 2 phút với một lượng mẫu rất nhỏ chỉ 30 μ L mẫu và kết quả cho thấy mức cân bằng thể oxy hóa khử ORP được biểu thị bằng mV. Các nghiên cứu đã ứng dụng và kết quả cho thấy có sự liên quan đến kết quả điều trị vô sinh hiếm muộn khi tiến hành khảo sát nguồn tinh dịch cũng như điều chỉnh môi trường nuôi cấy [21]. Nghiên cứu này của chúng tôi một phần nào đó cung cấp cái nhìn

tổng quát về khả năng sử dụng hệ thống MiOXSYS đối với dịch nang để khảo sát tính chất oxy hóa của dịch nang liên quan đến tuổi của người phụ nữ cũng như các kết quả của quá trình nuôi cấy phôi.

Nghiên cứu hồi cứu của chúng tôi vẫn có nhiều hạn chế như thời gian theo dõi trong thời gian khá dài 3 năm với các phác đồ kích thích buồng trứng khác nhau dựa trên các đặc điểm ban đầu của dự trữ buồng trứng và các yếu tố nội tiết. Các chu kỳ được thu thập có các trường hợp được xác định có hội chứng đa nang buồng trứng, các chu kỳ này được xem là có các khác biệt rõ ràng về nội tiết, chuyển hóa và thành phần dịch nang nên gây yếu tố nhiễu khá lớn. Dịch nang thu nhận là dịch nang đầu tiên không chứa máu không phản ánh đầy đủ mức độ thể oxy hóa khử của toàn hệ nang noãn được thu hồi vào ngày chọc hút.

5. KẾT LUẬN

Người phụ nữ lớn tuổi cho thấy sự suy giảm của chức năng buồng trứng nhưng chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thể oxy hóa khử trong dịch nang. Khả năng thụ tinh và hình thành phôi nang là tương đương với hai nhóm tuổi của người phụ nữ. Thể oxy hóa khử của dịch nang không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các chu kỳ đạt và không đạt ngưỡng kỳ vọng hình thành phôi nang $\geq 60\%$ ở hai nhóm tuổi của người phụ nữ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dumesic DA, Meldrum DR, Katz-Jaffe MG, Krisher RL, Schoolcraft WB; 2015, Oocyte environment: follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health; *Fertil Steril*; 103(2);303–16.
2. Huang Y, Tu M, Qian Y, Ma J, Chen L, Liu Y, et al.; 2022, Age-Dependent Metabolomic Profile of the Follicular Fluids From Women Undergoing Assisted Reproductive Technology Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 16;13;1–11
3. Babayev E, Duncan FE; 2022, Age-associated changes in cumulus cells and follicular fluid: the local oocyte microenvironment as a determinant of gamete quality. *Biology of Reproduction*. 106(2);351–65.
4. Zec I, Goldštajn MŠ, Kuna K, Mikuš M, Stabile G, Bianco B, et al.; 2022, Oxidative homeostasis in follicular fluid and reproductive outcomes – from bench to bedside. *Prz Menopauzalny*; 21(4);276–84.
5. Das S, Chattopadhyay R, Ghosh S, Ghosh S, Goswami SK, Chakravarty BN, et al.; 2006, Reactive oxygen species level in follicular fluid - Embryo quality marker in IVF. *Hum Reprod*; 21(9);2403–7.
6. Aggarwal A, Mehta S, Gupta D, Sheikh S, Pallagatti S, Singh R, et al.; 2012, Clinical & immunological erythematosus patient characteristics in systemic lupus Maryam. *J Dent Educ*; 76(11);1532–9.
7. Oyawoye O, Gadir AA, Garner A, Constantinovici N, Perrett C, Hardiman P; 2003, Antioxidants and reactive oxygen species in follicular fluid of women undergoing IVF: relationship to outcome. *Hum Reprod*; 18(11);2270–4.
8. Warshaviak M, Kalma Y, Carmon A, Samara N, Dviri M, Azem F, et al.; 2019, The Effect of Advanced Maternal Age on Embryo Morphokinetics. *Frontiers in Endocrinology*; 10(October);1–8.
9. Igarashi H, Takahashi T, Nagase S; 2015, Oocyte aging underlies female reproductive aging: biological mechanisms and therapeutic strategies. *Reprod Med Biol*; 14(4);159–69.
10. Pacella L, Zander-fox DL, Ph D, Armstrong DT, Ph D, Lane M, et al; 2012, Women with reduced ovarian reserve or advanced maternal age have an altered follicular environment. *Fertil Steril*; 98(4);986–994.
11. Sallam N, Hegab M, Mohamed F, El-Kaffash D; 2021, Effect of oxidative stress in semen, follicular fluid and embryo culture medium on the outcome of assisted

reproduction. *Al-Azhar Int Med J*; 2(7);59–65.

12. World Health Organization - WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen (2010)

13. Embryology EshresIG of, Alpha ScientistsMedicine R; 2017, The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine. *Reprod Biomed Online*.

14. Huang Y, Tu M, Qian Y, Ma J, Chen L, Liu Y, et al; 2022, Age-Dependent Metabolomic Profile of the Follicular Fluids From Women Undergoing Assisted Reproductive Technology Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 16(13);1–11.

15. Zhang M, Lu Y, Chen Y, Zhang Y, Xiong B; 2020, Redox Biology Insufficiency of melatonin in follicular fluid is a reversible cause for advanced maternal age-related aneuploidy in oocytes. *Redox Biol*; 28; 1-11.

16. Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, et al; 2020, Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging. *Int J Mol Sci*; 21(1135); 1-16.

17. Broi MG Da, Giorgi VSI, Wang F, Keefe DL, Albertini D, Navarro PA; 2018, Influence of follicular fluid and cumulus cells on oocyte quality: clinical implications. *J Assist Reprod Genet*; 35;735–751.

18. Moreira M V., Vale-Fernandes E, Albergaria IC, Alves MG, Monteiro MP; 2023, Follicular fluid composition and reproductive outcomes of women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization: A systematic review. *Rev Endocr Metab Disord*; 24(6);1045-1073.

19. Nishihara T, Matsumoto K, Hosoi Y, Morimoto Y, 2018, Evaluation of antioxidant status and oxidative stress markers in follicular fluid for human in vitro fertilization outcome. *Reprod Med Bio*; 17(4);481–486.

20. İlhan G, Bacanakgil BH, Vuruşkan AK, Eken MK, Karasu AFG, Bilgiç BE, et al.; 2023, The effect of individual oocyte matched follicular fluid oxidant, antioxidant status, and pro-and anti-inflammatory cytokines on IVF outcomes of patients with diminished ovarian reserve—Medd (United States); 102(4);e32757.

21. Al-Saleh I, Coskun S, Al-Rouqi R, Al-Rajudi T, Eltabache C, Abduljabbar M, et al. 2021, Oxidative stress and DNA damage status in couples undergoing in vitro fertilization treatment. *Reprod Fertil*; 2(2):117–139.