Tiêm tinh tử tròn vào bào tương noãn và các thách thức ở nam giới vô tinh

Hồ Lan Trâm
Đơn vị Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Đa Khoa Mỹ Đức

doi: 10.46755/vjog.2025.4.1850
Tác giả liên hệ (Corresponding author): Hồ Lan Trâm, Email: tram.hl@myduchospital.vn
Nhận bài (received): 27/7/2025 - Chấp nhận đăng (accepted): 15/12/2025

Tóm tắt

Tiêm tinh tử tròn vào bào tương noãn là một kỹ thuật hỗ trợ sinh sản dành cho nam giới mắc vô tinh không do tắc, khi không thể thu nhận được tinh trùng trưởng thành. Đây có thể là lựa chọn duy nhất mang lại cơ hội có con sinh học của chính bệnh nhân. Về mặt lý thuyết, tinh tử tròn mang bộ nhiễm sắc thể đơn bội có thể kết hợp với noãn để tạo thành hợp tử. Tuy nhiên, hiệu quả lâm sàng của kỹ thuật tinh tử tròn tiêm vào bào tương noãn (Round spermatid injection - ROSI) hiện nay vẫn còn nhiều hạn chế. Bài tổng quan này nhằm mục đích làm rõ về tình hình phát triển và những thách thức lớn mà kỹ thuật ROSI đang phải đối mặt, bao gồm khó khăn trong việc nhận diện chính xác tinh tử tròn, khả năng hoạt hóa noãn kém của tinh tử tròn và nguy cơ bất thường thượng di truyền có thể ảnh hưởng đến sự phát triển phôi. Việc hiểu rõ các rào cản này là cơ sở để tiếp tục cải tiến kỹ thuật và đánh giá đúng tiềm năng ứng dụng ROSI trong điều trị vô sinh nam.

Từ khoá: *Vô sinh nam, tinh tử tròn, tiêm tinh tử tròn vào bào tương noãn, vô tinh.*

Round Spermatid Injection (ROSI): Challenges in the Treatment of azoospermic men

Ho Lan Tram
Assisted Reproduction Unit, My Duc General Hospital

Abstract

Round Spermatid Injection (ROSI) is an assisted reproductive technology designed for men with non-obstructive azoospermia when mature spermatozoa cannot be retrieved. It may represent the only viable option, offering these patients the opportunity to have genetically related offspring. Theoretically, round spermatids, which carry a haploid set of chromosomes, can fuse with an oocyte to form a zygote. However, the current clinical efficacy of ROSI remains limited. This review aims to provide an updated understanding of the development and major challenges associated with ROSI, including the difficulty in accurately identifying round spermatids, their poor oocyte activation potential, and the risk of epigenetic abnormalities that may affect embryonic development. A thorough understanding of these barriers is essential for future improvements and for properly assessing the clinical potential of ROSI in male infertility treatment.

Keywords: *Male infertility, round spermatid, ROSI, azoospermia.*

1. TỔNG QUAN KỸ THUẬT ROSI

Vô tinh là tình trạng không có tinh trùng trong mẫu tinh dịch. Trong đó, ở nhóm vô tinh không do tắc, bệnh nhân không có bất thường về cấu trúc giải phẫu nhưng chức năng sinh tinh bị suy giảm. Với những trường hợp này, bệnh nhân cần thực hiện phẫu thuật tinh hoàn để tìm những ổ sinh tinh hiếm hoi còn hoạt động. Tuy nhiên, nếu không tìm thấy tinh trùng, bệnh nhân sẽ mất đi cơ hội làm cha sinh học và chỉ còn lựa chọn sử dụng ngân hàng tinh trùng hoặc xin con nuôi. Để khắc phục điều này, các nhà nghiên cứu đã sử dụng tinh trùng ở giai đoạn sớm hay tinh tử tròn tiêm vào bào tương noãn (Round spermatid injection – ROSI).

Cơ sở sinh học của kỹ thuật ROSI

Sự sinh tinh là một quá trình phức tạp và kéo dài, trong đó các tinh nguyên bào vừa phân chia làm mới vừa sản xuất các tế bào để biến đổi thành tinh trùng có chức năng. Quá trình giảm phân bắt đầu từ các tinh bào sơ cấp cho đến khi hình thành tinh tử. Sau giảm phân I, mỗi tế bào con chứa một phần của cặp nhiễm sắc thể tương đồng và được gọi là tinh bào thứ cấp với bộ nhiễm sắc thể lưỡng bội (2n). Kì đầu của giảm phân II diễn ra rất ngắn, hai nhiễm sắc tử của mỗi nhiễm sắc thể tách riêng và di chuyển đến các cực. Đến cuối kì cuối, các tinh tử tròn không tách rời hoàn toàn mà vẫn kết nối với nhau bằng cầu nối liên bào để đảm bảo cho sự phát triển đồng bộ. Về mặt lý thuyết, mỗi tinh bào sơ cấp lưỡng bội sẽ tạo ra bốn tinh tử tròn đơn bội. Tuy nhiên, trên thực tế số lượng tinh tử tạo ra ít hơn do sự phức tạp của quá trình giảm phân và có sự mất đi của một số tế bào mầm. Những tinh tử tròn được tạo ra có bộ nhiễm sắc thể 22,X hoặc 22,Y và tiếp tục trải qua quá trình biệt hoá thành tinh tử kéo dài và sau đó là tinh trùng trưởng thành. Vì vậy, khi tinh tử tròn được tiêm trực tiếp vào noãn bằng kỹ thuật tương tự như tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (Intracytoplasmic Sperm Injection - ICSI) thì vẫn có khả

năng thụ tinh được với noãn và tạo thành phôi do tinh tử tròn có cùng số lượng nhiễm sắc thể và phân tử DNA như tinh trùng trưởng thành.

Tỷ lệ tinh tử tròn được tìm thấy trong 30-40% trường hợp không thu nhận được tinh trùng trưởng thành sau kỹ thuật vi phẫu tìm tinh trùng từ tinh hoàn (Microsurgical Testicular Sperm Extraction - mTESE) [1]. Bên cạnh đó, trong quá trình sinh tinh, tinh tử tròn xuất hiện ở giai đoạn sớm ngay sau giảm phân II, trong khi tinh tử kéo dài chỉ hình thành ở giai đoạn muộn hơn và đã trải qua quá trình biệt hóa hình thái, ngưng tụ nhiễm sắc chất. Ở bệnh nhân vô tinh không do tắc, sự dừng lại sớm của quá trình sinh tinh khiến tinh tử kéo dài hiếm gặp hơn tinh tử tròn [2], nên kỹ thuật tiêm tinh tử kéo dài vào bào tương noãn (Elongated Spermatid Injection - ELSI) ít được áp dụng. Trong những trường hợp không thu nhận được cả tinh tử kéo dài và tinh trùng trưởng thành, ROSI trở thành lựa chọn cuối cùng cho bệnh nhân.

Quá trình hình thành và sự phát triển của kỹ thuật ROSI

Kỹ thuật ROSI được thực hiện thành công trên mô hình động vật vào năm 1994 [3]. Năm 1994, Edwards và cộng sự đã đề xuất ý tưởng sử dụng các tế bào ở bất kỳ giai đoạn nào của quá trình sinh tinh được phân lập từ bệnh nhân bị ngừng sinh tinh giữa chừng để thay thế cho tinh trùng trưởng thành [4]. Báo cáo về trẻ sinh sống đầu tiên được thực hiện bởi Tesarik từ tinh tử trong mẫu xuất tinh vào năm 1996 [5]. Các nghiên cứu sau đó trong khoảng từ năm 1996 - 2000, có 9 trẻ sinh sống được công bố. Tuy nhiên, trong 15 năm tiếp theo, không có trường hợp trẻ sinh sống nào được báo cáo [6], kết quả ROSI lúc này rất thấp và gần như không thành công. Năm 2009, Ủy ban Thực hành của Hiệp hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ nhận định kỹ thuật ROSI là một phương pháp thử nghiệm và không được khuyến nghị [1]. Vì vậy, các bác sĩ lâm sàng nghi ngờ về tính hữu ích của kỹ thuật ROSI và nó gần như biến mất khỏi lĩnh vực hỗ trợ sinh sản.

Đến năm 2015, Tanaka và cộng sự báo cáo về 14 trẻ sinh sống khoẻ mạnh từ kỹ thuật ROSI [7]. Tiếp sau đó vào năm 2018, Tanaka tiếp tục công bố dữ liệu lâm sàng của 90 trẻ sinh ra từ kỹ thuật ROSI, kết quả cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về thể chất và khả năng nhận thức so với trẻ sinh ra từ thụ thai tự nhiên [8]. Đây là dấu hiệu khởi sắc cho sự phát triển của kỹ thuật ROSI.

Tuy nhiên, nhìn chung tỷ lệ thành công kỹ thuật ROSI vẫn còn rất hạn chế. Theo một phân tích tổng hợp về kỹ thuật ROSI của Hanson với cộng sự vào từ 22 nghiên cứu trong đó có 1099 cặp bệnh nhân và 4218 phôi chuyển cho thấy tỷ lệ thụ tinh là 38,7%, thai lâm sàng là 3,7% và trẻ sinh sống là 4,3% [9]. Khi so sánh với các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản khác như ICSI và ELSI, tỷ lệ thành công kỹ thuật ROSI thấp hơn đáng kể. Theo một nghiên cứu gần đây khi so sánh với kỹ thuật ICSI, tỷ lệ sinh sống chỉ đạt 8,3%, trong khi ICSI là 30,8%, chênh lệch có ý nghĩa thống kê [10]. Một nghiên cứu hồi cứu của Sousa và cộng sự ghi nhận tỷ lệ thụ tinh lần lượt là 71,4%, 53,6% và 17% ở các bệnh nhân thực hiện ICSI, ELSI và ROSI; tỷ lệ thai lâm sàng tương ứng là 31,7%, 26,3% và 0% [11].

Tình hình nghiên cứu ROSI tại Việt Nam

Kỹ thuật ROSI đã được tìm hiểu và thực hiện tại một số trung tâm thụ hỗ trợ sinh sản ở nước ta. Gần đây, nghiên cứu đăng tải trên Tạp chí Y học Việt Nam đã công bố dữ liệu đầu tiên kỹ thuật ROSI tại Việt Nam. Trong đó báo cáo về 66 chu kỳ thực hiện ROSI với tỷ lệ thụ tinh 35,1%, tuy nhiên tỷ lệ thai lâm sàng chỉ đạt 1,3% và 1 trẻ sinh sống khoẻ mạnh ra đời [12]. Mặc dù kết quả hạn chế, nhưng đây là bằng chứng lâm sàng đầu tiên tại Việt Nam cho thấy ROSI có thể thực hiện được trong bệnh nhân vô tinh không do tắc.

2. THÁCH THỨC GẶP CỦA KỸ THUẬT ROSI

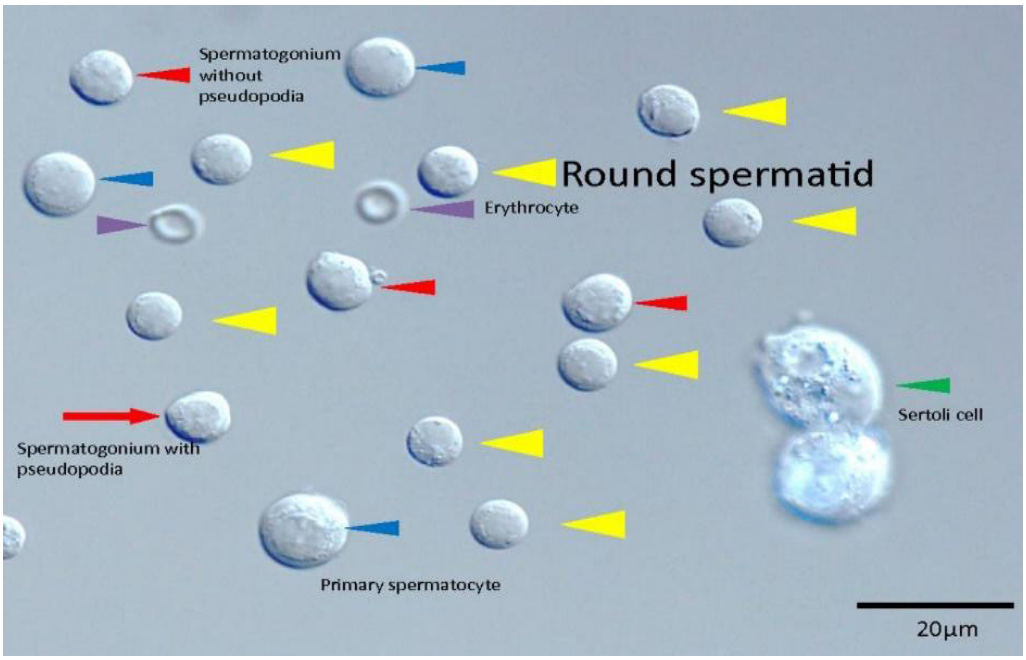
Những thách thức trong việc xác định tinh tử tròn, hoạt hóa noãn và vấn đề di truyền biểu sinh là nguyên nhân chính dẫn đến kết quả của kỹ thuật ROSI còn hạn chế.

Xác định tinh tử tròn

Đây là thách thức đầu tiên và lớn nhất khi bắt đầu thực hiện kỹ thuật ROSI. Trong mẫu mô tinh hoàn từ phẫu thuật, nếu không có sự hiện diện của tinh trùng thì tất cả các tế bào đều ở dạng tròn. Bên cạnh đó, tình trạng bệnh lý của bệnh nhân khiến cho việc xác định tinh tử tròn gặp nhiều khó khăn hơn, do đây là những tế bào được hình thành từ quá trình sinh tinh bất thường.

Ở những báo cáo đầu tiên, các đặc điểm sơ khởi về hình dạng đã được đưa ra để nhận diện tinh tử tròn [5]. Sau đó, các đặc điểm chi tiết hơn đã được tác giả Tanaka mô tả, bao gồm kích thước tế bào, đặc điểm về hạch nhân và sự hiện diện của túi acrosome [7].

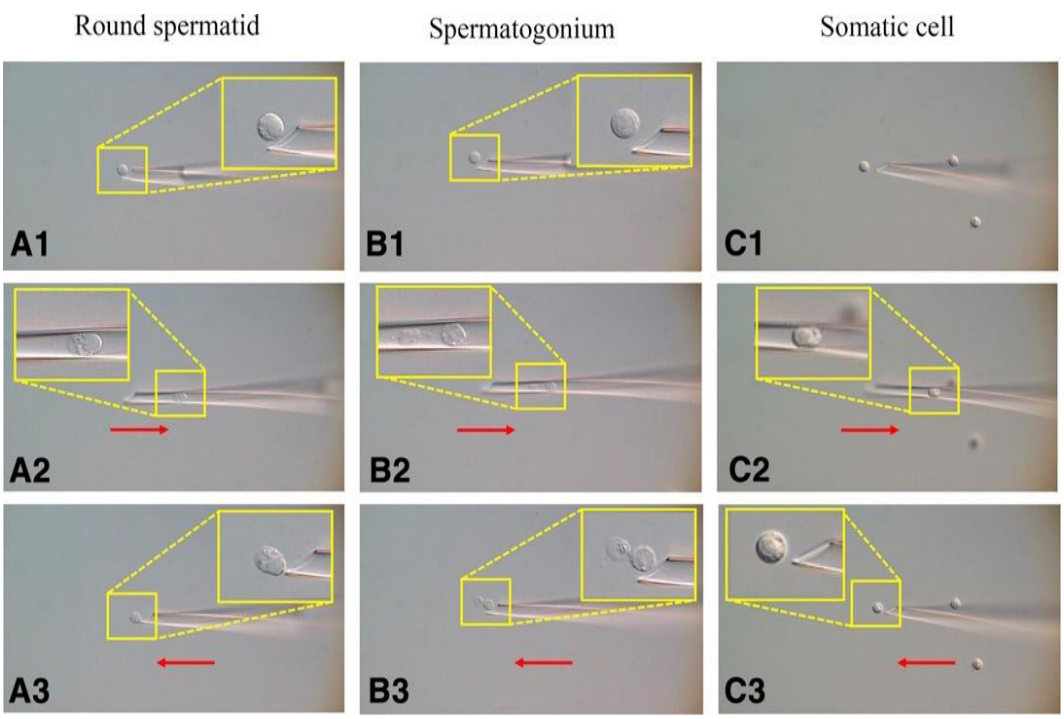
Trong đó, kích thước trung bình của tinh tử tròn là khoảng 6 - 8 µm, nhỏ hơn đáng kể so với kích thước tế bào Sertoli (10 - 12 µm) và tinh bào sơ cấp (13-15 µm), điều này giúp phân biệt dễ dàng chúng với nhau. Hồng cầu có dạng hình đĩa hai mặt lõm đặc trưng nên dễ quan sát. Tuy nhiên, tinh nguyên bào (8 - 10 µm) và bạch cầu (7 - 8 µm) có kích thước tương tự với tinh tử tròn (Hình 1).



Hình 1. Tinh tử tròn và các tế bào khác ở mô tinh hoàn [7]

Mũi tên màu vàng: Tinh tử tròn; Mũi tên màu đỏ: Tinh nguyên bào; Mũi tên xanh dương: Tinh bào sơ cấp; Mũi tên màu xanh lá: Tế bào Sertoli; Mũi tên màu tím: Hồng cầu

Để phân biệt ba loại tế bào này, tác giả quan sát sự hiện diện hoặc vắng mặt của những hạch nhân khi sử dụng lực hút để làm vỡ màng tế bào [7] (Hình 2). Đối với tinh tử tròn, có nhân dạng hình cầu đồng nhất, rõ ràng, không hạch nhân. Tinh nguyên bào có một hoặc nhiều hạch nhân. Tế bào sinh dưỡng như tế bào mô kẽ, nguyên bào sợi, tế bào máu và tế bào Leydig, với màng có tính chất đàn hồi cao, không bị phá vỡ bởi lực hút. Nhận định này khác với báo cáo ban đầu của tác giả Tesarik khi cho rằng tinh tử tròn không bị thay đổi hình dạng và không bao giờ phân tách nhân và tế bào chất [5].



Hình 2. Cách phân biệt tinh tử tròn, tinh nguyên bào và tế bào sinh dưỡng bằng lực hút để làm vỡ màng tế bào [7]
Nhóm A: Tinh tử tròn; Nhóm B: Tinh nguyên bào; Nhóm C: Tế bào sinh dưỡng

Bên cạnh đó, sự hiện diện của túi acrosome bên trên nhân là một dấu hiệu hữu ích để phân biệt tinh tử tròn. Nhưng chỉ có khoảng 20 - 30% các tinh tử tròn trong mẫu có túi acrosome [7], do cấu trúc này chỉ hình thành vào giai đoạn muộn trong quá trình biệt hoá của tinh trùng.

Đây là những mô tả về đặc điểm hình dạng để nhận diện tinh tử tròn từ tác giả Tanaka, nhóm nghiên cứu có số lượng trẻ sinh sống công bố lớn nhất hiện nay. Tuy nhiên, trong một báo cáo gần đây của tác giả Hanson vào năm 2020, khi thực hiện phân tích sinh học phân tử 103 tế bào được lựa chọn trên những tiêu chí hình dạng như bên trên, thì kết quả chỉ có khoảng 30% tế bào có bộ nhiễm sắc thể đơn bội (30/103) [13]. Kết quả này phần nào lý giải nguyên nhân khiến cho hiệu quả của kỹ thuật ROSI còn nhiều hạn chế.

Bên cạnh đó, việc sử dụng kính hiển vi tương phản Hoffman, vốn được sử dụng phổ biến ở hầu hết các trung tâm hỗ trợ sinh sản cho các vi thao tác gây nhiều khó khăn để xác định tinh tử tròn [14]. Đây cũng được xem là một yếu tố góp phần tạo nên sự khác biệt đáng kể giữa các nghiên cứu từ năm 1996 đến 2015 so với các công bố gần đây của tác giả Tanaka, người đã sử dụng kính hiển vi Nomarski thay vì Hoffman [6].

Gần đây, để cải thiện độ chính xác trong việc xác định tinh tử tròn, nhiều phương pháp mới đang được nghiên cứu và phát triển. Tác giả Hayama và cộng sự đã xây dựng một phương pháp đơn giản dựa trên công nghệ dòng chảy tế bào để phân lập tinh tử tròn trên chuột, kết quả ROSI cho thấy khả năng phát triển phôi và sinh sống khỏe mạnh tương đương lựa chọn bằng hình thái [15]. Tuy nhiên, những lo ngại về tác động tiềm ẩn của thiết bị này lên chất lượng giao tử khiến các nghiên cứu hiện tại chỉ dừng lại ở mô hình động vật. Bên cạnh đó, các nghiên cứu khác đã ứng dụng công nghệ vi dòng chảy để lựa chọn tinh trùng trưởng thành từ mTESE, có thể đây sẽ là phương pháp tiềm năng để nhận diện tinh tử tròn trong tương lai [16].

Tóm lại, việc phân biệt tinh tử tròn với các tế bào lưỡng bội có hình thái tương đồng dưới kính hiển vi vẫn là một thách thức lớn nhất khi bắt đầu triển khai kỹ thuật ROSI. Việc lựa chọn dựa vào hình dạng mang tính chủ quan và phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm của người thực hiện.

Hoạt hoá noãn

Trong quá trình thụ tinh, các yếu tố đến từ giao tử đực, đặc biệt là chất hoạt hóa noãn, sẽ khởi phát các dao động nội bào của ion Ca^{2+}, một chuỗi tín hiệu thiết yếu cho sự hoạt hóa noãn, tái khởi động giảm phân II, phóng thích hạt vỏ, điều hòa biểu hiện gen và khởi đầu cho sự phát triển của phôi sớm. Tuy nhiên, sự chưa trưởng thành về tế bào chất của tinh tử tròn là một mối lo ngại lớn. Tinh tử tròn ở người có chứa chất hoạt hoá noãn nhưng không đủ để khởi phát dao động Ca^{2+} nội bào ổn định và hiệu quả. Bởi vì việc tổng hợp yếu tố hoạt hóa chủ yếu xảy ra ở giai đoạn muộn trong quá trình sinh tinh, khi mà thể acrosome được hình thành [17].

Vì vậy khi thực hiện kỹ thuật ROSI, nhiều biện pháp hỗ trợ hoạt hóa noãn nhân tạo đã được sử dụng, bao gồm cơ học, tiêm $CaCl_2$, xử lý bằng Ionophore calcium và xung điện. Trong một phân tích tổng hợp của tác giả Tao về các biện pháp hỗ trợ hoạt hoá noãn được sử dụng khi thực hiện kỹ thuật ROSI cho thấy hoạt hoá noãn bằng kích thích xung điện mang lại kết quả tốt nhất ở thời điểm hiện tại [18].

Nhóm nghiên cứu của tác giả Tanaka là nhóm duy nhất áp dụng phương pháp kích thích xung điện cho kỹ thuật ROSI. Quá trình kích thích noãn được thực hiện 10 phút trước khi thực hiện kỹ thuật ROSI. Theo đó, tỷ lệ thụ tinh trong 2 nghiên cứu được công bố là 59,5% [7] và 57,2% [8] cao hơn đáng kể so với tỷ lệ trung bình của kỹ thuật ROSI là 38,7% [9].

Gần đây, một trong những ứng viên tiềm năng mới để hoạt hoá noãn là Phospholipase C zeta (PLCζ), yếu tố hoạt hóa nội sinh có trong tinh trùng trưởng thành, có khả năng khởi phát dao động Ca^{2+} nội bào ổn định. Việc tiêm mRNA mã hóa PLCζ1 vào noãn đã cho thấy hiệu quả đáng kể trong việc tái tạo lại các sóng Ca^{2+} tương tự như trong thụ tinh tự nhiên, từ đó tăng tỷ lệ hoạt hóa và phát triển phôi sau ROSI [19]. Tuy nhiên, mức độ hiệu quả và an toàn sinh học lâu dài của PLCζ vẫn cần được đánh giá thêm, đặc biệt trong bối cảnh sử dụng trên noãn người.

Bất thường về thượng di truyền

Gần đây, các thay đổi bất thường về thượng di truyền đã trở thành mối quan tâm trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản, đặc biệt liên quan đến các kỹ thuật sử dụng giao tử chưa trưởng thành như kỹ thuật ROSI. Tuy chưa có báo cáo nào ghi nhận các rối loạn thượng di truyền ở trẻ sinh ra từ ROSI, điều này có thể do các phôi mang bất thường thượng di truyền nghiêm trọng đã ngừng phát triển ở giai đoạn sớm. Do đó, các nguy cơ rối loạn thượng di truyền hiện chủ yếu được thảo luận trong mối liên hệ với tiềm năng phát triển của phôi.

Nguyên nhân chính được cho là xuất phát từ tình trạng chưa biệt hoá hoàn toàn của tinh tử tròn. Trong quá trình hình thành tinh trùng trưởng thành, diễn ra sự thay thế protein nhân bằng protamine thay vì các histone để cô đặc nhiễm sắc chất. Khác với tinh trùng trưởng thành, ở tinh tử tròn, quá trình chuyển đổi này chưa hoàn chỉnh. Ngoài ra, tinh tử tròn biểu hiện quá trình khử methyl hóa DNA chủ động vì đây là giai đoạn trung gian của quá trình sinh tinh, khi bộ gen đang được tái lập dấu ấn biểu sinh. Trong giai đoạn này, nhiều vùng DNA cần được loại bỏ nhóm methyl để mở lại cấu trúc nhiễm sắc chất, phục vụ cho việc thay đổi biểu hiện gen và chuẩn bị cho sự ngưng tụ nhiễm sắc thể ở các giai đoạn sau. Ngược lại, ở tinh trùng trưởng thành, bộ gen đã hoàn tất việc tái cấu trúc và được đóng gói chặt bởi protamine nên quá trình khử methyl hóa chủ động hầu

như không còn diễn ra, đảm bảo tính ổn định và toàn vẹn của vật chất di truyền cho đến khi thụ tinh. Phôi từ kỹ thuật ROSI, sự thiếu hụt về methyl hóa và tái cấu trúc histone vốn phải được thiết lập trong quá trình sinh tinh sẽ phải được phục hồi để đảm bảo sự phát triển phôi bình thường và sinh sống thành công.

Nhằm cải thiện vấn đề này, một số nghiên cứu trên mô hình chuột đã thử nghiệm việc xử lý tinh tử tròn bằng các chất giúp hạn chế sự methyl hóa DNA bất thường diễn ra trong tiền nhân đực. Cụ thể, Trichostatin A (TSA) và Scriptaid là các chất ức chế Histone deacetylase, từ đó cải thiện hoạt động phiên mã và quá trình tái lập biểu sinh sau thụ tinh. Tác giả Hosseini và Salehi đã sử dụng tinh tử tròn xử lý với TSA (100 nM trong 45 phút) trước khi thực hiện ROSI. Kết quả cho thấy TSA giúp tăng tỷ lệ hình thành phôi nang và làm tăng mức độ biểu hiện của các gen liên quan đến phát triển sớm của phôi như Oct4, Sox2, Nanog. Đồng thời, nghiên cứu còn ghi nhận biểu hiện gen như gen DNA methyltransferase và Histone deacetylase ở ROSI giảm xuống mức tương đương với phôi tạo ra từ kỹ thuật ICSI [20]. Trong một nghiên cứu khác khi xử lý sau khi thực hiện ROSI bằng TSA (500nM trong 20 giờ) đã làm giảm mức độ sự methyl hóa bất thường ở tiền nhân có nguồn gốc từ tinh tử xuống mức tương tự như ở tiền nhân có nguồn gốc từ tinh trùng [21]. Những kết quả này cho thấy TSA có thể góp phần phục hồi biểu hiện gen sinh lý và cải thiện năng lực phát triển tiền làm tổ của phôi trong kỹ thuật ROSI.

Trong một nghiên cứu khác, khi sử dụng tinh tử tròn xử lý với Scriptaid (250 nM trong 10 giờ) cũng làm tăng tỷ lệ phôi nang và phục hồi biểu hiện gen và methyl hóa DNA ở phôi từ kỹ thuật ROSI [22]. Cũng với cách xử lý với Scriptaid tương tự, nghiên cứu gần đây của tác giả Tanaka cho thấy mức methyl hóa histone H3K9 được cải thiện, tăng khả năng phát triển và tỷ lệ sinh sống tương đương các nhóm so sánh [23].

Bên cạnh đó, Wang và cộng sự gần đây đã phát hiện hợp chất A366 giúp điều hoà biểu sinh, có hiệu quả trong việc cải thiện sự phát triển bình thường và khả năng sinh con sống của phôi từ ROSI ở chuột [24]. Đáng chú ý, các nghiên cứu sử dụng Scriptaid và A366 đều báo cáo rằng các con non sinh ra từ phôi ROSI ở chuột đều khỏe mạnh và có khả năng sinh sản bình thường. Những dữ liệu này gợi ý rằng việc ứng dụng các hợp chất điều hòa biểu sinh có thể cải thiện tỷ lệ thành công của ROSI trên người. Tuy nhiên, lo ngại về tính an toàn lâu dài và các vấn đề đạo đức cần được nghiên cứu thêm trước khi thực hiện trên người. Ngoài ra, các bất thường di truyền và tình trạng lệch bội cũng là những yếu tố cần được xem xét trong tương lai.

3. TÍNH AN TOÀN CỦA KỸ THUẬT ROSI

Mặc dù còn tồn tại nhiều hạn chế, nhưng ROSI có thể được xem xét như một phương pháp điều trị tiềm năng cho những nam giới vô tinh không tìm thấy tinh tử kéo dài và tinh trùng trưởng thành. Đây là nhóm bệnh nhân đặc biệt khó khăn, vốn có rất ít lựa chọn lâm sàng. Đối với việc thực hiện ROSI, cần nhấn mạnh rằng kỹ thuật này chỉ nên áp dụng cho một nhóm nam giới vô tinh chọn lọc, trong khuôn khổ nghiên cứu lâm sàng đã được sự phê duyệt từ hội đồng đạo đức.

Bên cạnh đó, dữ liệu theo dõi sức khoẻ trẻ sinh sống từ kỹ thuật ROSI còn hạn chế, hiện chưa có bằng chứng rõ ràng về nguy cơ bất thường bẩm sinh cao hơn ở trẻ từ ROSI, nhân viên y tế cần tư vấn kỹ cho bệnh nhân về nguy cơ tiềm ẩn từ kỹ thuật trước khi quyết định điều trị.

Để kỹ thuật ROSI được ứng dụng lâm sàng trong tương lai, các nghiên cứu bổ sung là cần thiết để tối ưu hóa tiêu chuẩn nhận diện tinh tử tròn chính xác, tìm ra phương pháp hỗ trợ hoạt hoá noãn nhằm cải thiện tỷ lệ thụ tinh và sửa chữa bất thường biểu sinh nhằm tăng cường phát triển phôi sau ROSI và từ đó nâng cao tỷ lệ có thai. Bên cạnh đó, các can thiệp như sàng lọc di truyền tiền làm tổ hay chiến lược trữ phôi toàn bộ nhằm đồng bộ hóa sự phát triển phôi và nội mạc tử cung, vốn đã được áp dụng phổ biến cho bệnh nhân vô sinh, cũng có thể đóng vai trò tiềm năng trong cải thiện kết quả từ ROSI.

4. KẾT LUẬN

Kỹ thuật ROSI là một lựa chọn mang tính đột phá cho những trường hợp vô sinh nam không có tinh trùng trưởng thành, giúp bệnh nhân vẫn có thể hy vọng có con của chính mình. Tuy nhiên, hiệu quả lâm sàng của kỹ thuật này hiện còn thấp và chưa ổn định. Các thách thức lớn hiện nay liên quan đến việc nhận diện tinh tử tròn, khả năng hoạt hóa noãn, bất thường thượng di truyền, đây là các yếu tố giới hạn tính ứng dụng rộng rãi của kỹ thuật ROSI. Việc thực hiện cần được cân nhắc kỹ lưỡng thông qua tư vấn cá thể hoá, giúp bệnh nhân hiểu rõ tiềm năng của kỹ thuật trước khi quyết định điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Round spermatid nucleus injection (ROSNI). Fertil Steril. 2006;86(5 Suppl 1):S184–6.

2. Gökalp F, Güzel Y. Recent advances in elongated and round spermatid injection. J Urol Surg. 2021;8(4):234–7.

3. Ogura A, Matsuda J, Yanagimachi R. Birth of normal young after electrofusion of mouse oocytes with round spermatids. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(16):7460–2.

4. Edwards RG, Tarín JJ, Dean N, Hirsch A, Tan SL, Winston RM, et al. Are spermatid injections into human oocytes now mandatory? Hum Reprod. 1994;9(12):2217–9.

5. Tesarik J, Mendoza C. Spermatid injection into human oocytes. I. Laboratory techniques and special features of zygote development. Hum Reprod.

1996;11(4):772–9.

6. Tanaka A, Watanabe S. How to improve the clinical outcome of round spermatid injection (ROSI) into the oocyte: correction of epigenetic abnormalities. Reprod Med Biol. 2023;22(1):e12503.

7. Tanaka A, Nagayoshi M, Awata H, Mawatari Y, Tanaka I, Kusunoki H, et al. Fourteen babies born after round spermatid injection into human oocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(47):14629–34.

8. Tanaka A, Nagayoshi M, Tanaka I, Kusunoki H, Yamaguchi T, Watanabe S. Ninety babies born after round spermatid injection into oocytes: survey of their development from fertilization to 2 years of age. Fertil Steril. 2018;110(3):443–51.

9. Hanson BM, Aston KI, Jenkins TG, Carrell DT. Round spermatid injection into human oocytes: a systematic review and meta-analysis. Asian J Androl. 2021;23(4):363–9.

10. Cheng NM, Wang S, Wu Y, Zhou Q, Ding H, Huang J, et al. Clinical outcomes of round spermatid injection vs intracytoplasmic sperm injection: the role of hormonal pretreatment for nonobstructive azoospermia. J Chin Med Assoc. 2025;88(1):52–7.

11. Sousa M, Cremades N, Silva J, Oliveira C, Ferraz L, Teixeira da Silva J, et al. Predictive value of testicular histology in secretory azoospermic subgroups and clinical outcome after microinjection of fresh and frozen-thawed sperm and spermatids. Hum Reprod. 2002;17(7):1800–10.

12. Tăng KHV, Lý TL, Đặng TH, Mai BTD, Lê ĐH, Hoàng TDT, et al. Đánh giá hiệu quả của kỹ thuật tiêm tinh tử trong điều trị vô sinh cho nam giới vô tin

h không do bế tắc. Tap Chi Y Hoc Viet Nam. 2024;535(1B):[trang–trang].

13. Hanson B, Aston K, Jenkins T, Carrell D. Next-generation sequencing demonstrates that identification of presumed round spermatids based solely on microscopic appearance is frequently inaccurate. Fertil Steril. 2020;114 Suppl 1:e143.

14. Vloeberghs V, Verheyen G, Tournaye H. Intracytoplasmic spermatid injection and in vitro maturation: fact or fiction? Clinics (Sao Paulo). 2013;68 Suppl 1:151–6.

15. Hayama T, Sato H, Oiwa A, Fukumoto K, Nishimura H, Fukuda A, et al. Practical selection methods for rat and mouse round spermatids without DNA staining by flow cytometric cell sorting. Mol Reprod Dev. 2016;83(6):488–96.

16. Tekayev M, Vuruskan AK. Clinical values and advances in round spermatid injection (ROSI). Reprod Biol. 2021;21(3):100530.

17. Ito C, Shikano T, Oda S, Horiguchi T, Tanimoto S, Awata H, et al. Appearance of an oocyte activation-related substance during spermatogenesis in mice and humans. Hum Reprod. 2010;25(11):2734–44.

18. Tao Y. Oocyte activation during round spermatid injection: state of the art. Reprod Biomed Online. 2022;45(2):211–8.

19. Hirose N, Kamoshita E, Kubota K, Matsumura A, Watanabe S, Ito M, et al. Successful production of offspring derived from phospholipase C zeta-deficient sperm by additional artificial activation. Life (Basel). 2023;13(4):[trang].

20. Hosseini S, Salehi M. Tricostatin A-treated round spermatid enhances preimplantation embryo developmental competency following round spermatid injection in mice. Zygote. 2022;30(3):373–9.

21. Kishigami S, Van Thuan N, Hikichi T, Ohta H, Wakayama S, Mizutani E, et al. Epigenetic abnormalities of the mouse paternal zygotic genome associated with microinsemination of round spermatids. Dev Biol. 2006;289(1):195–205.

22. Kong P, Cui W, Liu Y, Guo X, Tang S, Wang H, et al. Effects of the histone deacetylase inhibitor Scriptaid on the developmental competence of mouse embryos generated through round spermatid injection. Hum Reprod. 2017;32(1):76–87.

23. Tanaka A, Nagayoshi M, Nakajima D, Makino Y, Tanaka I, Watanabe S, et al. Improvement of epigenetic modification and developmental rate by Scriptaid in ROSI. Fertil Steril. 2024;122(4 Suppl):e16–7.

24. Wang J, Li X, Chen T, Gao D, Gao Z, Liu W, et al. Single-cell multiomics sequencing reveals the reprogramming defects in embryos generated by round spermatid injection. Sci Adv. 2022;8(32):eabm3976.