

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM BẰNG PHÁC ĐỒ DÀI ĐỐI VỚI BỆNH NHÂN DƯỚI 35 TUỔI TẠI TRUNG TÂM HỖ TRỢ SINH SẢN QUỐC GIA

Nguyễn Xuân Hợi*; Nguyễn Thanh Tùng**

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá hiệu quả thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) bằng phác đồ dài kích thích buồng trứng. *Đối tượng và phương pháp:* nghiên cứu mô tả hồi cứu 1.171 chu kỳ làm TTTON trên bệnh nhân (BN) < 35 tuổi được điều trị tại Trung tâm Hỗ trợ Sinh sản Quốc gia, Bệnh viện Phụ sản Trung ương. Tất cả BN được kích thích buồng trứng bằng phác đồ dài. *Kết quả:* nồng độ progesteron vào ngày tiêm hCG là $0,84 \pm 0,37$ ng; số noãn trung bình chọc hút được $11,26 \pm 5,27$; số phôi tạo được $7,54 \pm 4,11$; số phôi chuyển trung bình $3,18 \pm 0,70$; tỷ lệ phôi làm tổ trong chuyển phôi tươi 29,9% và tỷ lệ thai lâm sàng 56,02%. *Kết luận:* BN hiếm muộn < 35 tuổi có dự trữ buồng trứng bình thường thực hiện TTTON bằng phác đồ dài kích thích buồng trứng có kết quả khả quan trong điều trị.

* Từ khoá: Thụ tinh trong ống nghiệm; IVF; GnRH đồng vận; Tiêm tinh trùng vào bào tương noãn; Phác đồ dài.

Result Assessment of Down-Regulation Protocol In Vitro Fertilization on Patients under 35 Years Old in the National Center for Assisted Reproduction

Summary

Objectives: To evaluate the efficiency of the down-regulation protocol in IVF patients. *Subjects and methods:* A retrospective, descriptive study of 1.171 IVF cycles in patients under 35 years old were treated in National Center for Assisted Reproduction, National Hospital of Obstetrics and Gynecology from 2013 to 2014. Down-regulation protocol was employed for ovarian stimulation in all patients. *Results:* The progesterone level on hCG administration was 0.84 ± 0.37 ng/mL. Mean number of oocytes recovered and number of embryos were 11.26 ± 5.27 and 7.54 ± 4.11 . The transferred embryo number was 3.18 ± 0.70 ; the implantation rate in fresh transfer was 29.9%; the clinical pregnancy rate was 56.02%. *Conclusions:* The infertile patients under 35 years old with normal ovarian reserve are stimulated by the down-regulation protocol who had obtain the good treatment outcomes.

* Key words: In vitro fertilization; IVF; GnRH agonist; Intracytoplasmic sperm injection; Down-regulation protocol.

* Bệnh viện Phụ sản Trung ương

** Học viện Quân y

Người phản hồi (Corresponding): Nguyễn Xuân Hợi (doctorhoi@gmail.com)

Ngày nhận bài: 29/11/2016; Ngày phản biện đánh giá bài báo: 30/12/2016

Ngày bài báo được đăng: 13/01/2017

ĐẶT VẤN ĐỀ

Kích thích buồng trứng là khâu quan trọng trong thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON). Kích thích buồng trứng giúp gia tăng số lượng noãn, tạo thuận lợi cho việc tạo phôi và lựa chọn phôi chuyển vào buồng tử cung, giúp gia tăng cơ hội có thai. Hiện nay, có hai phác đồ kích thích buồng trứng là phác đồ dài sử dụng GnRH đồng vận từ ngày 21 pha hoàng thể của chu kỳ trước và phác đồ kích thích buồng trứng từ ngày thứ 2 của chu kỳ có sử dụng GnRH đối vận. Mỗi phác đồ đều có những ưu điểm và nhược điểm riêng. Phác đồ GnRH đối vận có thuận lợi là thời gian kích thích ngắn hơn, liều FSH không cao, có thể tránh được quá kích buồng trứng khi sử dụng GnRH đồng vận gây trưởng thành noãn. Tuy nhiên, trong phác đồ này khả năng ức chế LH nội sinh không hoàn toàn triệt để, có thể gây ra hoàng thể sớm, làm giảm chất lượng noãn và có thể gây không đồng bộ giữa nội mạc tử cung và tuổi phôi, do vậy có thể làm giảm khả năng làm tổ của phôi. Đối với phác đồ dài, do khả năng ức chế tốt LH nội sinh nên chất lượng noãn thường ổn định, có sự đồng bộ giữa nội mạc tử cung và tuổi phôi. Tuy nhiên, phác đồ này thường dùng thuốc kéo dài và liều FSH để kích thích buồng trứng tăng cao cũng như tỷ lệ gây quá kích buồng trứng cao hơn. Do vậy, lựa chọn phác đồ dài để kích thích buồng trứng cần chỉ định đúng và liều FSH phù hợp. Vì vậy, chúng tôi tiến hành: *Nghiên cứu hồi cứu kích thích buồng trứng bằng phác đồ dài trên BN được lựa chọn phù hợp để đánh giá hiệu quả của phác đồ này.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

1.171 chu kỳ của BN điều trị vô sinh bằng phương pháp TTTON tại Trung tâm Hỗ trợ Sinh sản Quốc gia, Bệnh viện Phụ sản Trung ương, phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ dưới đây:

** Tiêu chuẩn lựa chọn BN:*

- Tuổi ≤ 35 .
- Kinh nguyệt đều 26 - 32 ngày.
- Số noãn thứ cấp (AFC) > 4 .
- Nồng độ FSH ngày 3 của chu kỳ ≤ 10 IU/l.

- Niêm mạc tử cung ≥ 8 mm.

- Có ít nhất một phôi tốt.

- Tiền sử làm TTTON ≤ 2 lần.

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN có hội chứng buồng trứng đa nang.
- Tiền sử phẫu thuật ở buồng trứng, tử cung.
- Dính tiểu khung, lao ổ bụng, ứ nước vòi tử cung.
- Tử cung có nhân xơ, dị dạng.
- BN cho nhận noãn.
- Số lượng và hình thái tinh trùng của chồng bất thường nhiều.

2. Phương pháp nghiên cứu.

** Thiết kế nghiên cứu:*

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang.

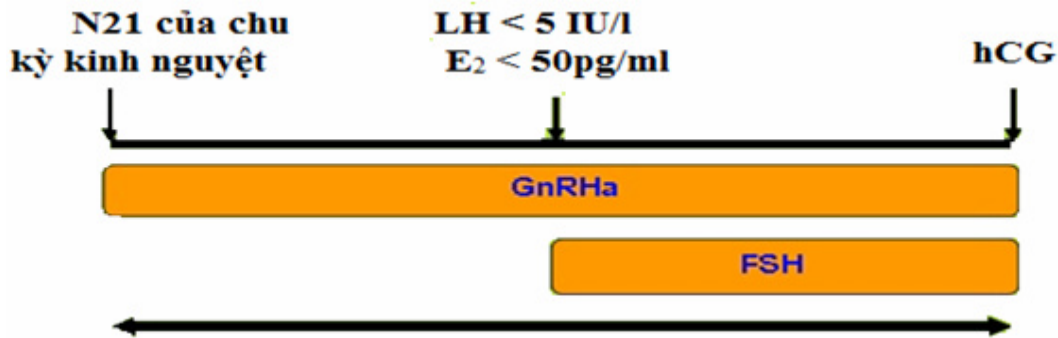
** Phương pháp, kỹ thuật nghiên cứu:*

- Phác đồ dài kích thích buồng trứng:

GnRH đồng vận 0,1 mg tiêm dưới da trong 14 ngày liên tục bắt đầu từ ngày 21

hoặc từ ngày đầu của chu kỳ kinh, định lượng nội tiết nếu nồng độ $E_2 < 50 \text{ pg/ml}$ và $LH < 5 \text{ IU/l}$ thì dùng FSH, liều FSH thay

đổi tùy từng BN, đồng thời giảm liều GnRHa còn 0,05 mg. Thời gian phối hợp này thường kéo dài 10 - 12 ngày.



Hình 1: Sơ đồ phác đồ dài.

Thời điểm tiêm hCG khi có ít nhất 1 nang $\geq 18 \text{ mm}$ và ít nhất 2 nang $\geq 17 \text{ mm}$ vào khoảng ngày thứ 10 - 12 sau khi kích thích buồng trứng [1].

* Tiêu chuẩn đánh giá liên quan đến nghiên cứu:

Các thuật ngữ và tiêu chuẩn đánh giá trong nghiên cứu này được áp dụng theo Ủy ban Quốc tế theo dõi về kỹ thuật hỗ trợ sinh sản và Tổ chức Y tế thế giới [7].

- Tiêu chuẩn xác định độ dày niêm mạc tử cung:

Siêu âm đầu dò âm đạo để xác định niêm mạc tử cung ở mặt cắt dọc giữa của tử cung. Cố định hình ảnh siêu âm và đo độ dày niêm mạc tử cung ở khoảng cách lớn nhất tính từ ranh giới giữa niêm mạc tử cung và cơ tử cung.

- Đánh giá thụ tinh:

18 - 20 giờ sau khi TTON (cho tinh trùng thụ tinh với noãn) hoặc 16 - 18 giờ sau tiêm tinh trùng vào bào tương noãn. Noãn thụ tinh bình thường khi có 2 tiền nhân quan sát dưới kính hiển vi đảo ngược.

- Đánh giá chất lượng phôi (theo Trung tâm Hỗ trợ Sinh sản của Bệnh viện Phụ

sản Trung ương): dựa vào tỷ lệ các mảnh vỡ bào tương, tốc độ phân chia của phôi và độ đồng đều của tế bào:

+ Phôi độ 4 (phôi chất lượng tốt nhất): có 4 - 5 tế bào vào ngày thứ 2 hoặc 7 - 8 tế bào vào ngày thứ 3, các tế bào đồng đều, không có mảnh vỡ hoặc tỷ lệ mảnh vỡ $< 10\%$.

+ Phôi độ 3 (phôi chất lượng tốt): có 3 - 5 tế bào vào ngày thứ 2 hoặc 6 - 8 tế bào vào ngày thứ 3, các tế bào đồng đều, tỷ lệ mảnh vỡ $> 11\%$ và $< 20\%$.

+ Phôi độ 2: có 3 - 4 tế bào vào ngày thứ 2 hoặc 6 - 8 tế bào vào ngày thứ 3, các tế bào không đồng đều hoặc tỷ lệ mảnh vỡ $> 20\%$ và $< 50\%$.

+ Phôi độ 1: có 2 tế bào vào ngày thứ 2 hoặc 4 tế bào vào ngày thứ 3, hoặc tỷ lệ mảnh vỡ $> 50\%$.

- Xác định tỷ lệ làm tổ = tổng số túi ối/tổng số phôi chuyển vào buồng tử cung.

- Xác định có thai sinh hóa.

Định lượng β -hCG trong máu 2 tuần sau chuyển phôi. Nếu β -hCG < 30 IU/l là không có thai. Thai sinh hóa là khi có thai xác định bằng β -hCG \geq 30 IU/l, nhưng không phát triển thành thai lâm sàng.

- Xác định có thai lâm sàng.

Xác định thai lâm sàng khi có hình ảnh túi thai trên siêu âm đường âm đạo sau chuyển phôi 4 tuần (bao gồm cả trường hợp chữa ngoài tử cung).

* *Xử lý và phân tích số liệu:* kết quả các biến được thể hiện bằng trị số trung bình, các biến thể hiện bằng số và tỷ lệ % dựa trên phần mềm thống kê SPSS 13.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi gồm 1.171 chu kỳ TTTON/tiêm tinh trùng vào bào tương phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ chặt chẽ nhằm hạn chế tối đa khả năng gây nhiễu của các yếu tố có thể ảnh hưởng không tốt đến khả năng có thai lâm sàng.

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm BN	$\bar{X} \pm SD$
Tuổi trung bình	30,03 \pm 3,12
Số nang thứ cấp trung bình	11,05 \pm 4,59
Số noãn trung bình	11,26 \pm 5,27
Niêm mạc tử cung trung bình (mm)	11,65 \pm 2,03
Nồng độ FSH ngày 3 trung bình (IU/l)	6,03 \pm 1,59
Nồng độ progesteron ngày hCG trung bình (ng/ml).	0,84 \pm 0,37
Nồng độ estradiol ngày hCG trung bình (pg/ml).	4670,5 \pm 2850,3
Số phôi	7,54 \pm 4,11
Số phôi chuyển	3,18 \pm 0,70
Tỷ lệ làm tổ (%)	29,9%
Tỷ lệ có thai lâm sàng (%)	56,02%

Trong 3 năm (2012 - 2014) có 1.171 chu kỳ điều trị TTTON ở nhóm BN \leq 35 tuổi để đảm bảo hạn chế yếu tố nhiễu về tuổi đến tỷ lệ có thai lâm sàng, vì khả năng có thai của người phụ nữ giảm một cách tự nhiên sau 35 tuổi [8]. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 30,03 \pm 3,12 tuổi tương tự BN trong nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hợi năm 2012 là 31,67 \pm 3,87 [2].

2. Số nang thứ cấp.

Số nang thứ cấp 4 - 7: 143 BN (12,21%); 8 - 11 nang: 461 BN (39,37%); 12 - 14 nang: 285 BN (24,34%); \geq 14 nang: 282 BN (24,08%). Số nang thứ cấp phân phối không đồng đều nhau giữa các phân nhóm dao động từ 12,2 - 39,37%. Nhóm từ 8 - 11 nang noãn chiếm tỷ lệ cao nhất. Số nang thứ cấp trung bình 11,05 \pm 4,59. Chúng tôi lựa chọn BN có số nang thứ cấp \geq 4, vì nhiều nghiên cứu đã chứng minh AFC < 4 là dấu hiệu của đáp ứng kém với kích thích buồng trứng, số nang thứ cấp trung bình trong nghiên cứu này tương tự với Mitchell P. Rosen (2011) là 10,0 nang [2]. Khác với kết quả nghiên cứu của Thái Thị Huyền khi thực hiện TTTON với đối tượng \geq 40 tuổi, số nang thứ cấp trung bình 5,98 \pm 3,79 [3]. Điều này càng chứng tỏ nang thứ cấp và tuổi có mối liên quan với nhau, tuổi càng cao thì AFC càng giảm. AFC < 4 nang tiên lượng đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. Tuổi BN > 35 cũng tiên lượng đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. Đếm nang thứ cấp trước khi làm TTTON bằng siêu âm đầu dò âm đạo là một phương pháp khảo sát dự trữ buồng trứng không

xâm lấn có giá trị để tiên lượng đáp ứng của buồng trứng, kết hợp với tuổi của BN, giúp thầy thuốc lựa chọn phác đồ và liều FSH tái tổ hợp để kích thích buồng trứng trong TTTON.

3. Số noãn thu được.

Số noãn thu được: 1 - 5 noãn: 153 BN (13,07%); 6 - 10 noãn: 438 BN (37,4%); 11 - 15 noãn: 346 BN (29,55%); ≥ 16 noãn: 234 BN (19,98%). Tỷ lệ chọc hút được 6 - 10 noãn là nhiều nhất và những chu kỳ có tỷ lệ noãn lớn hơn 16 noãn chiếm tỷ lệ thấp (19,98%). Số noãn chọc hút trung bình $11,26 \pm 5,27$. Số nang noãn trung bình ở Bệnh viện Từ Dũ năm 2000 là $8,2 \pm 4,7$ [4] là do nghiên cứu được tiến hành trên tất cả các đối tượng nghiên cứu có áp dụng các phác đồ kích thích buồng trứng khác nhau. Còn chúng tôi chỉ áp dụng trên phác đồ dài kết hợp các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ chặt chẽ nên kết quả thu được cao hơn đáng kể.

4. Độ dày nội mạc tử cung.

Độ dày nội mạc: 8 - 10 mm: 201 BN (17,16%); 10 - 14 mm: 800 BN (68,32%); ≥ 14 : 170 BN (14,52%). Độ dày nội mạc tử cung trung bình của BN trong nghiên cứu này $11,65 \pm 2,03$. Niêm mạc tử cung ngày hCG: là yếu tố góp phần vào tiên lượng khả năng làm tổ của phôi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ dày niêm mạc tử cung trung bình vào ngày tiêm hCG đo được là $11,65 \pm 2,03$. Tương tự như tác giả Nguyễn Xuân Hợi (2012) nghiên cứu trên 1.395 trường hợp IVF/tiêm tinh trùng vào bảo tương noãn tại Bệnh viện

Phụ sản Trung Ương cho thấy độ dày niêm mạc tử cung trung bình là $11,52 \pm 2,60$ [8].

5. Số phôi chuyển.

Bảng 3: Số phôi chuyển.

Số lượng phôi chuyển	n	Tỷ lệ
1	20	1,7
2	101	8,6
3	727	62,1
4	301	25,7
5	32	1,9
Cộng	1171	100

Trong tổng số 1.171 chu kỳ TTTON, 20 trường hợp chỉ chuyển 01 phôi, nhiều nhất là nhóm chuyển 3 phôi, có sự khác biệt giữa các trung tâm trong và ngoài nước. Số phôi chuyển trung bình trong nghiên cứu là $3,18 \pm 0,70$, tương đương với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hợi (2011) là 3,1 phôi [6].

Đặc biệt, kết quả nghiên cứu này cao hơn nhiều so với nghiên cứu của châu Âu và trung Đông với số phôi chuyển trung bình 1,9 - 2,8 [10]. Việc quyết định số phôi chuyển phụ thuộc vào nhiều yếu tố như tuổi, nguyên nhân vô sinh, chất lượng phôi. Trong chu kỳ chuyển phôi tươi những phôi được đánh giá có chất lượng tốt sẽ được chọn để chuyển vào buồng tử cung. Ở Việt Nam, các Trung tâm vẫn chuyển từ 3 - 4 phôi với hy vọng nâng cao khả năng có thai, tuy nhiên cũng đồng nghĩa với nguy cơ đa thai. Các trường hợp có từ ≥ 3 thai sẽ được

giảm thiểu vào tuần thứ 6 - 7, kỹ thuật giảm thiểu hiện nay được thực hiện rất tốt tại trung tâm hỗ trợ sinh sản, các thai còn lại vẫn phát triển tốt.

6. Tỷ lệ thai lâm sàng.

Có thai: 656 BN (56,02%); không có thai: 515 BN (43,98%). Tỷ lệ làm tổ được tính bằng tỷ lệ giữa tổng số túi ối và tổng số phôi chuyển. Tỷ lệ làm tổ vừa phản ánh được chất lượng phôi để phôi có khả năng phát triển thành túi thai vừa phản ánh được chất lượng của niêm mạc tử cung để tiếp nhận sự của phôi phát triển. Tỷ lệ làm tổ trong nghiên cứu của chúng tôi 29,9% tương tự như Yan Jun Hao và CS (2012). Khi nghiên cứu về ảnh hưởng của tuổi với tỷ lệ có thai khi làm TTTON [11], thấy rằng với nhóm tuổi 21 - 30, 31 - 35, tỷ lệ làm tổ lần lượt là 35,88%, 30,75%.

Tỷ lệ có thai lâm sàng được tính bằng tỷ lệ giữa số chu kỳ có túi ối được phát hiện trên siêu âm đường âm đạo. Đây là chỉ số tổng hợp kết quả của hàng loạt khâu trong kỹ thuật TTTON. Tỷ lệ có thai lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi là 56,02%. Một trong những lý do làm tỷ lệ có thai ở nước ta cao là do chuyển nhiều phôi, hơn nữ đối tượng được chọn vào nghiên cứu đều sử dụng phác đồ dài, là phác đồ cơ bản trong kích thích buồng trứng được áp dụng cho phụ nữ có tiên lượng đáp ứng bình thường với kích thích buồng trứng. Đồng thời các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ trong nghiên cứu đều rất thuận lợi cho tỷ lệ có thai cao, như đã trình bày trong phần đối tượng và

phương pháp nghiên cứu. Với những tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ như trên cộng với phương pháp nghiên cứu và phân tích hợp lý đã góp phần nâng cao giá trị của kết quả nghiên cứu về ảnh hưởng của nồng độ progesteron đến kết quả có thai lâm sàng. Trong những năm gần đây, các nghiên cứu cho thấy nồng độ sớm trong pha nang noãn tăng có ảnh hưởng xấu đến kết quả của TTTON thông qua ảnh hưởng đến chấp nhận của nội mạc tử cung. Trong phác đồ dài mà chúng tôi sử dụng luôn giữ được nồng độ progesteron $0,84 \pm 0,37$ ng/ml cho đến ngày tiêm hCG.

KẾT LUẬN

BN hiếm muộn < 35 tuổi có dự trữ buồng trứng bình thường thực hiện TTTON bằng phác đồ dài kích thích buồng trứng có kết quả khả quan trong điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Việt Tiến, Nguyễn Ngọc Minh, Nguyễn Xuân Hợi và CS. Các quy trình chẩn đoán và điều trị vô sinh. Nhà xuất bản Y học. 2013.
2. Nguyễn Xuân Hợi, Nguyễn Việt Tiến. Nghiên cứu ảnh hưởng của nồng độ progesteron ngày tiêm hCG đến kết quả TTTON. Hosrem. 2012, pp.15-17.
3. Thái Thị Huyền. Nghiên cứu kết quả TTTON ở những BN 40 tuổi trở lên tại Bệnh viện Phụ sản Trung Ương từ tháng 1 - 2008 đến 12 - 2012. Luận văn Tốt nghiệp Thạc sỹ. Đại học Y Hà Nội. 2013.
4. Phạm Ngọc Thanh, Nguyễn Ngọc Phượng. Kết quả chương trình TTTON tại Bệnh viện Phụ sản Từ Dũ từ 5 - 1999 đến 5 - 2000.

Hội nghị Sản phụ khoa Toàn quốc năm 1999. tr.6-9.

5. Nguyễn Xuân Hợi. Nghiên cứu hiệu quả của GnRH agonist đơn liều thấp phối hợp với FSH tái tổ hợp để kích thích buồng trứng trong điều trị vô sinh bằng TTTN. 2011, 1, pp.5-32.

6. Yan Jun Hao, Wu KeLiang, Tang Rong et al. Effect of maternal age on the outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). Science China Life Sciences. 2012, 55 (8), pp.694-698.

7. Zegers-Hochschild F, Adamson G.D, Ishihara O, De Mouzon J et al. The International committee for monitoring

assisted reproductive technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO). 2009.

8. Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age A model assessment. Hum Reprod. 2004, 19 (7), pp.1548-1553.

9. Rosen P, Johnstone E, Addauan C et al. A lower antral follicle count is associated with infertility. Fertility and Sterility. 2009, 95 (6), pp.1950-1954.

10. Qublan H.S, Malkawi H.Y, Tahat Y.A et al. In vitro fertilization treatment: factors affecting its results and outcome. J Obstet Gynaecol. 25 (7), pp.689-693.