

Summary

THE RELATION BETWEEN THE THICKNESS OF UTERIN ENDOTHELIUM WITH THE
RESULT OF PREGNANCY BY CONCENTRATION INVITRO AT
THE NATIONAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY HOSPITAL

Fecondation invitro is an outstanding scientific progression in the 20th century. Beside the technical factor and choosing a schedule to reach the fertility rate of high pregnancy, the thickness of uterin endothelium can't be let pass unnoticed because it is a favorable factor for the embryos which can made easily the foyer in the uterin. **Objective:** to define the relation between the thickness of uterin endothelium with the concentration of estradiol plasma in the day when injecting hCG with the result of pregnancy. **Method:** A retrospective study with reseach in 294 cases IVF. **Result:** with the average age between 32.6 ± 5.4 who have infertile time in 6.4 ± 5.0 years, 58.9% is secondary. Injecting hCG to take ovocyte when the average estradiol concentradiol is 2378 ± 1335.9 pg/ml and the estradiol concentration of ovule is 251.4pg/ml. **Conclusion:** The higher the estradiol concentration is, the thicker the uterine endothelium is. With 77.3% cases who have the uterin endothelium thicker than 10mm when the estradiol concentration is higher than 3000pg/ml. The rate of people who are clinically pregnant with the uterine endothelium higher than 10mm manifold 2.24 times than the rate of people who are clinically pregnant with the uterin endothelium less than 10mm.

Keywords: Inferility; Fecondation invitro (IVF); Uterine endothelium; Clinically pregnant.

HIỆU QUẢ KÍCH THÍCH BUÔNG TRỨNG CỦA GnRH AGONIST
ĐƠN LIỀU THẤP KẾT HỢP VỚI FSH TÁI TỔ HỢP TRONG
THỤ TINH ỐNG NGHIỆM

Nguyễn Xuân Hợi¹, Nguyễn Việt Tiến², Phan Trường Duyệt¹

¹Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

²Bộ môn Phụ Sản Đại học Y Hà Nội; Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

Kích thích buồng trứng là một khâu quan trọng của thụ tinh trong ống nghiệm. **Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả kích thích buồng trứng và xác định tỷ lệ có thai lâm sàng của phác đồ kích thích buồng trứng của GnRH agonist đơn liều thấp phối hợp với FSH tái tổ hợp cho thụ tinh trong ống nghiệm. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu 60 bệnh nhân. Bệnh nhân được tiêm bắp liều thấp duy nhất diphereline 1,25 mg vào ngày 21 - 23 của chu kỳ kinh. Sau đó dùng FSH tái tổ hợp vào ngày 3 của chu kỳ tiếp theo. Khi có ít nhất 1 nang noãn có đường kính ≥ 18 mm được đo trên siêu âm thì tiêm bắp hCG 5000 - 10000 đơn vị để trưởng thành noãn. Hút noãn sau 36 giờ và chuyển phôi vào ngày 2 sau chọc trứng. **Kết quả:** số ngày kích thích buồng trứng là $10,8 \pm 0,9$, số noãn trung bình là $8,3 \pm 4,7$, số phôi trung bình là $6,5 \pm 4,1$, tỷ lệ thai lâm sàng là 41,7%. Tỷ lệ quá kích buồng trứng là 5%, tỷ lệ đông lạnh phôi là 40%. **Kết luận:** Sử dụng GnRH agonist đơn liều thấp phối hợp với FSH tái tổ hợp có hiệu quả tốt kích thích buồng trứng trong IVF.

Từ khóa: Thụ tinh trong ống nghiệm; Kích thích buồng trứng; Hút noãn, Chuyển phôi, GnRH agonist

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kích thích buồng trứng là một khâu quan trọng của thụ tinh trong ống nghiệm. Hiện nay, các trung tâm hỗ trợ sinh sản ở Việt Nam đang áp dụng phổ biến phác đồ kích thích buồng trứng với GnRH agonist đa liều phối hợp với FSH tái tổ hợp. GnRH agonist loại 0,1 mg sẽ được tiêm dưới da khoảng 12 ngày liên tục để tạo hiệu ứng down regulation sau đó tiếp tục tiêm phối hợp với FSH tái tổ hợp để kích thích buồng trứng. Trên thế giới, việc sử dụng GnRH agonist tiêm liều duy nhất loại depot 3,75 mg đã được đưa vào sử dụng để kích thích buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm và đã mang lại nhiều lợi ích và sự hài lòng cho bệnh nhân. Tuy nhiên, với liều 3,75 mg thì tuyến yên bị ức chế kéo dài và thời gian sử dụng FSH cũng dài hơn. Theo Broekmans và cộng sự [3] thì dùng GnRH agonist đơn liều toàn bộ 3,75 mg có tác dụng ức chế tuyến yên nhanh nhưng tác dụng này kéo dài trên tuyến yên và buồng trứng tới 8 tuần kể từ sau khi tiêm trong khi đó thực tế chỉ cần khoảng 3 tuần. Devreker và cộng sự [5] thấy tác dụng không mong muốn của liều duy nhất là thời gian kích thích buồng trứng dài hơn nhưng bệnh nhân lại thấy dễ chịu vì chỉ phải tiêm một liều duy nhất. Theo Schats và Schoemaker [8], giảm liều GnRH agonist chính là chìa khoá để loại trừ những tác dụng không mong muốn này. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: "Hiệu quả kích thích buồng trứng của GnRH đơn liều thấp kết hợp với FSH tái tổ hợp trong thụ tinh ống nghiệm" với GnRH agonist liều tiêm bắp duy nhất 1,25 mg.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. **Đánh giá hiệu quả kích thích buồng trứng của GnRH agonist đơn liều thấp phối hợp với FSH tái tổ hợp trong thụ tinh ống nghiệm.**

2. **Xác định tỷ lệ có thai lâm sàng của phác đồ kích thích buồng trứng của GnRH agonist đơn liều thấp phối hợp với FSH tái tổ hợp cho thụ tinh trong ống nghiệm.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân điều trị thụ tinh trong ống nghiệm tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản, BVPSTW tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

Tuổi dưới 35.

Kinh nguyệt đều 26 - 32 ngày.

Vô sinh do vòi tử cung và không rõ nguyên nhân.

Tinh dịch đồ bình thường theo tiêu chuẩn của WHO: Mật độ > 20 triệu/ml. Di động nhanh A: > 25% hoặc di động chậm B: A+B > 50%

Cỡ mẫu nghiên cứu là 60 bệnh nhân

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Loại trừ các trường hợp đã có phẫu thuật ở buồng trứng như cắt khối u buồng trứng, mổ chữa ngoài dạ con. Loại trừ các trường hợp lạc nội mạc tử cung. Dính tiểu khung, lao ổ bụng, ứ nước vòi trứng. FSH ngày 3 chu kỳ (N3) > 10 IU/l. Loại trừ các trường hợp đã làm thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) ở các chu kỳ trước đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. Nguyên nhân vô sinh do chồng.

2. Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu tiến cứu

Thời điểm tiêm thuốc: GnRH agonist được sử dụng vào giai đoạn của pha hoàng thể ngày 21 - 23 của chu kỳ kinh nguyệt. Loại GnRH agonist là diphereline 3.75 mg (hãng Beaufour Ipsen). Liều dùng là 1,25 mg (1/3 ống 3,75mg)

Đường dùng: tiêm bắp liều duy nhất. Khi bệnh nhân có kinh ngày thứ 3 thì thử các xét nghiệm FSH, LH, E2 và siêu âm. Nếu E2 < 50 pg/ml, LH < 5 IU/ml và không có nang cơ nang > 10 mm trên siêu âm thì bắt đầu dùng FSH tái tổ hợp thường bắt đầu với liều 150 IU/ ngày. FSH là follitropin α hoặc follitropin β .

Siêu âm và thử E2 để theo dõi sự phát triển của nang noãn. Thử E2, LH, progesteron vào ngày 7, ngày 10 và ngày tiêm hCG. Khi có ít nhất 1 nang noãn > 18 mm thì dùng hCG liều 5.000 - 10.000 IU để trưởng thành noãn. Lấy trứng 34 - 36 giờ sau khi tiêm hCG. Cấy trứng với tinh trùng (IVF) hoặc tiêm tinh trùng vào bào tương của trứng (ICSI) sau khi ủ trứng 3 - 4 giờ trong tủ cấy CO₂. Kiểm tra sự thụ tinh vào ngày hôm sau khi xuất hiện 2 PN (một ngày sau chọc trứng). Chuyển phôi vào ngày thứ 2 sau chọc trứng. Sau khi chuyển phôi 2 tuần thì thử beta hCG trong máu để xác định có thai. Siêu âm xác định túi ối sau khi chuyển phôi 4 tuần. Tỷ lệ có thai lâm sàng = số trường hợp có thai / số trường hợp chuyển phôi

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của bệnh nhân

| Đặc điểm của bệnh nhân N = 60 | X ± SD |
|---|------------|
| Tuổi (năm) | 30,9 ± 2,9 |
| Thời gian vô sinh (năm) | 4,8 ± 2,8 |
| Chỉ số khối cơ thể (kg/m ²) | 20,1 ± 2,1 |
| FSH N3 (IU/L) | 6,8 ± 1,8 |
| LH N3 (IU/L) | 4,3 ± 1,6 |
| E2 N3 (IU/L) | 43 ± 20,4 |

Tuổi bệnh nhân cao nhất là 35 tuổi và thấp nhất là 23 tuổi. Thời gian vô sinh dài nhất là 15 năm, ngắn nhất là 1 năm. Chỉ số khối cơ thể cao nhất là 26,4 thấp nhất là 16,4. FSH N3 cao nhất là 10 IU/l, thấp nhất là 4 IU/l.

2. Phân loại theo nguyên nhân vô sinh, số lần làm IVF

Nguyên nhân chủ yếu trong đối tượng nghiên cứu là do vòi tử cung (62%) và làm thụ tinh trong ống nghiệm lần đầu (92%).

Bảng 2. Phân loại theo nguyên nhân vô sinh, số lần làm IVF

| Phân loại | N (%) |
|----------------------------|---------|
| Vô sinh nguyên phát | 29 (48) |
| Vô sinh thứ phát | 31 (52) |
| Nguyên nhân do vòi tử cung | 37 (62) |
| Không rõ nguyên nhân | 23 (38) |
| IVF lần 1 | 55 (92) |
| IVF ≥ 2 lần | 5 (8) |

3. Đặc điểm của quá trình kích thích buồng trứng (KTBT)

Bảng 3. Đặc điểm của quá trình kích thích buồng trứng

| Đặc điểm (N = 60) | X ± SD |
|------------------------------------|---------------|
| Thời gian KTBT (ngày) | 10,8 ± 0,9 |
| Số đơn vị FSH trung bình (IU) | 2005 ± 552,8 |
| Độ dày của niêm mạc TC (mm) | 10,3 ± 2,5 |
| E2 ngày tiêm hCG (pmol/L) | |
| LH ngày tiêm hCG (IU/L) | 2503 ± 1938,7 |
| Progesteron ngày tiêm hCG (nmol/L) | 1,4 ± 0,94 |
| | 2,86 ± 3,2 |

Thời gian kích thích buồng trứng ngắn nhất là 9 ngày, dài nhất là 13 ngày.

4. Kết quả kích thích buồng trứng và IVF

Bảng 4. Kết quả kích thích buồng trứng và IVF

| Kết quả (N = 60) | X ± SD/ % |
|------------------------------|---------------|
| Số noãn trung bình | 8,3 ± 4,7 |
| Tỷ lệ thụ tinh | 84,9% |
| Số phôi | 6,5 ± 4,1 |
| Tỷ lệ phôi tốt (độ III) | 56,2% |
| Số phôi chuyển trung bình | 4,1 ± 1,3 |
| Số phôi đông lạnh trung bình | 6,1 ± 4,2 |
| Tỷ lệ đông phôi | 40% (24/60) |
| Tỷ lệ thai lâm sàng | 41,7% (25/60) |
| Tỷ lệ quá kích buồng trứng | 5% (3/60) |

Số noãn nhiều nhất chọc hút được là 26 noãn, ít nhất là 1 noãn. Với phác đồ này, bệnh nhân có phôi dư để đông lạnh chiếm tỷ lệ 40 %. Tỷ lệ thai lâm sàng là 41,7%. Tỷ lệ quá kích buồng trứng là 5 %.

IV. BÀN LUẬN

Albuquerque [2] đánh giá 6 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đối chứng, so sánh giữa sử dụng GnRH agonist depot và loại tiêm hàng ngày, kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm về tỷ lệ có thai lâm sàng. Tuy nhiên nhóm sử dụng loại depot có thời gian kích thích buồng trứng dài hơn và số ống gonadotropins cũng nhiều hơn.

Nghiên cứu của Porcu E [7] so sánh sử dụng liều duy nhất triptorelin 3,75 mg và liều hàng ngày 0,1 mg cũng cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ có thai và tỷ lệ sảy thai cũng như tình trạng sơ sinh giữa 2 nhóm. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy sử dụng GnRH agonist loại depot không làm tăng tỷ lệ sảy thai so với loại tác động ngắn (short - acting) vì vậy sử dụng loại agonist depot để kích thích buồng trứng là an toàn và khả thi [6]. Dal Prato L [4] nghiên cứu so sánh sử dụng GnRH depot triptorelin với liều 3,75 mg và liều giảm một nửa tương đương 1,87 mg cho thấy số ống FSH thấp hơn, số noãn và tỷ lệ thụ tinh cao hơn ở nhóm dùng liều thấp. Không có sự khác biệt về tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ sảy thai giữa 2 nhóm.

Để giảm thời gian ức chế tuyến yên kéo dài khi sử dụng liều duy nhất depot 3,75 mg, trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ sử dụng 1/3 liều diphereline 3,75 mg tương đương là 1,25 mg. Kết quả cho thấy số ngày kích thích buồng trứng là $10,8 \pm 0,9$, số noãn trung bình là $8,3 \pm 4,7$, số phôi trung bình là $6,5 \pm 4,1$, tỷ lệ thai lâm sàng là 41,7%. Nghiên cứu của Vũ Minh Ngọc [1] về phác đồ dài đa liều cho thấy số ngày kích thích buồng trứng là $10,2 \pm 0,9$, số noãn thu được là $8,3 \pm 4,7$, số phôi là $6,7 \pm 3,9$.

Tỷ lệ thai lâm sàng trong nghiên cứu này cao hơn trong nghiên cứu của Dal Prato L [4] (38,8% ở nhóm dùng nửa liều 3,75 mg và 25,3% ở nhóm dùng cả liều 3,75 mg) cao hơn trong nghiên cứu của Vũ Minh Ngọc (34,8%). Tỷ lệ quá kích buồng trứng là 5% thấp hơn so với nghiên cứu của Vũ Minh Ngọc 8,7% [1].

V. KẾT LUẬN

- Sử dụng GnRH agonist đơn liều thấp phối hợp với FSH tái tổ hợp có hiệu quả tốt kích thích buồng trứng trong IVF. Thời gian ngắn nhất là 9 ngày, dài nhất là 13 ngày.

- Tỷ lệ thai lâm sàng là 41,7%. Phác đồ này tạo thêm lựa chọn mới để kích thích buồng trứng trong hỗ trợ sinh sản.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Minh Ngọc (2006), Đánh giá kết quả của phác đồ dài kích thích buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm tại bệnh viện Phụ Sản Trung ương. Luận văn thạc sỹ Y học.
2. Albuquerque, L. E., Saconato, H., Maciel, M. C. (2005), "Depot versus daily administration of gonadotrophin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles", Cochrane Database Syst Rev, (1), pp. CD002808.
3. Broekmans FJ, Hompes PJ, Lambalk CB, al, e. (1996), "Short - term pituitary desensitization: Effects of different doses of the gonadotropin releasing hormone agonist triptorelin", Hum.Repro, 11, pp. 55 - 60.
4. Dal Prato L, Borini A, Coticchio G (2004), "Half - dose depot triptorelin in pituitary suppression for multiple ovarian stimulation in assisted reproduction technology : a randomized study", Hum Reprod, Oct; 19, (10), pp. 2200 - 5.
5. Devreker F, Govaerts I, Bertrand E, al, e. (1996), "The long acting gonadotropin - releasing