

MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ CÓ THAI CỦA THỤ TINH ỒNG NGHIỆM CHO – NHẬN NOÃN TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

VŨ MINH NGỌC - *Bệnh viện Phụ sản Hà Nội*
NGUYỄN VIỆT TIẾN, PHẠM THỊ HOA HỒNG
Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Mục đích: Tìm hiểu một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả có thai của thụ tinh ống nghiệm (TTON) cho nhận noãn. **Phương pháp:** nghiên cứu mô tả 252 chu kỳ thụ tinh ống nghiệm cho – nhận noãn tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương trong 2 năm 2008 – 2009. **Kết quả:** tỷ lệ có thai lâm sàng là 31,3%. **Về phía người nhận noãn:** tuổi vợ, thời gian vô sinh, xét nghiệm FSH, số lần TTON và chất lượng tinh trùng của chồng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm có thai lâm sàng và không có thai lâm sàng ở người nhận. Tỷ lệ có thai cao hơn hẳn ở nhóm người nhận vô sinh nguyên phát so với nhóm vô sinh thứ phát (41,8% và 23,2% $p = 0.002 < 0,01$). Tỷ lệ có thai cũng được xác định cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm chỉ định xin noãn do suy buồng trứng (BT) (44,3%), TTON thất bại (42,3%) so với nhóm đáp ứng kém, dự trữ BT giảm, lớn tuổi (27,2%) và do bất thường nhiễm sắc thể (NST) (0,0%) với $p = 0,03 < 0,05$. Tuổi trung bình của chồng người nhận cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm không có thai lâm sàng với $p = 0,024 < 0,05$. Trong quá trình chuẩn bị niêm mạc tử cung (NMTC), thời gian dùng Estradiol (E2), độ dày NMTC tương đương giữa 2 nhóm có thai và không có thai, tuy nhiên tỷ lệ có thai cao hơn hẳn ở nhóm NMTC dạng 3 lá so với nhóm khác (45,6% và 10,6% $p < 0,001$). **Về phía người cho noãn:** tuổi, xét nghiệm FSH ngày 3, BMI (chỉ số khối cơ thể) không có sự khác biệt giữa 2 nhóm có thai và không có thai ở người nhận. Tỷ lệ có thai ở 2 nhóm cùng huyết thống và khác huyết thống với người nhận là tương đương (30,0% và 32,2% $p > 0,05$). Tỷ lệ có thai ở người nhận cũng không có sự khác biệt giữa 3 nhóm dùng phác đồ dài, ngắn agonist và phác đồ antagonist (31,1%; 31,3% và 40% $p > 0,05$). Nhưng số noãn thu được cao hơn hẳn ở nhóm có thai lâm sàng so với nhóm không có thai ($8,48 \pm 4,22$ và $7,18 \pm 3,99$ $p = 0,02 < 0,05$). **Về đặc điểm chu kỳ:** tỷ lệ có thai tương đương giữa 2 kỹ thuật thụ tinh IVF (In vitro Fertilization) và ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) (33,3% và 29,4% $p > 0,05$) cũng như giữa chuyển phôi ngày 2 so với chuyển phôi ngày 3 (32,3% và 28,1% $p > 0,05$). Tuy nhiên, số phôi chuyển ở nhóm có thai cao hơn rõ rệt so với nhóm không có thai ($4,23 \pm 0,7$ và $3,6 \pm 1,04$ $p = 0,000 < 0,001$). **Kết luận:** các đặc điểm loại vô sinh, chỉ định xin noãn, tuổi chồng, hình dạng NMTC vào ngày cho progesteron, số noãn thu được và số phôi chuyển có thể là các yếu tố dự báo kết quả có thai lâm sàng trong chu kỳ TTON cho – nhận noãn.

Từ khóa: thụ tinh trong ống nghiệm, cho – nhận noãn

SUMMARY

Objectives: To investigate factors that relate to pregnancy outcome of oocyte donation IVF cycles. **Materials and methods:** descriptive cross-sectional study on 252 IVF cycles of oocyte donation at National Hospital of Obstetrics and Gynecology in 2008-2009. **Results:** The clinical pregnancy rate (CPR) was 31.3%. **Per recipients:** there was no statistical significance among group of clinical pregnancy compared to group of clinical non pregnancy in terms of wife age, infertility duration, FSH level on day 3 and number of IVF cycles. The CPR among primary infertility group was higher than that of secondary infertility group (41.8% vs. 23.2%, $p = 0.002 < 0.01$). The CPR was also significantly higher among recipient with indications of ovarian failure (44.3%), IVF failure (42.3%), compared to recipient with poor response, low ovarian storage, older age (27.2%) and abnormal chromosomes (0.0%) ($p = 0.03 < 0.05$). Mean age of husband of recipients was significantly higher among group of clinical non-pregnancy ($p = 0.024 < 0.05$). During the period of endometrial preparation: the duration of E2 therapy, endometrial thickness was similar among both group of pregnancy and non-pregnancy, however, the pregnancy rate was much higher among group with triple-line endometrial pattern, compared to others (45.6% vs. 10.6%, $p < 0.001$). **Per oocyte donors:** there was no statistical significance among group of clinical pregnancy compared to group of clinical non-pregnancy in terms of age, FSH level on the day 3, and BMI (Body Mass Index) The CPR was similar among relatives and non-relatives groups (30.0% vs. 32.2% $p > 0.05$). No significant difference was found in terms of pregnancy rate among three groups with long protocol, agonist short protocol, and antagonist protocol (31.1%; 31.3% vs 40%, respectively, $p > 0.05$). However, number of oocytes obtained was much higher among group of clinical pregnancy, compared to group of clinical non-pregnancy (8.48 ± 4.22 vs. 7.18 ± 3.99 , $p = 0.02 < 0.05$). **Per cycle characteristics:** CPR was similar among two techniques (IVF vs. ICSI) (33.3% vs. 29.4%, $p > 0.05$), as well as among group with embryo transferred on the day 2, compared to that on the day 3 or 4 (32.3% vs. 28.1%, $p > 0.05$). However, the number of embryos transferred was higher among pregnancy group, compared to non-pregnancy group (4.23 ± 0.7 vs. 3.6 ± 1.04 , $p = 0.000 < 0.001$). **Conclusion:** Infertility characteristics, indications of

oocyte donation, age of husband, endometrial pattern on the day of progesterone given, number of oocytes obtained, and number of embryos transferred can be predictive factors for the result of clinical pregnancy in oocyte donation cycles.

Keywords: in-vitro fertilization, oocyte donation.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 1984, tại Monash ở Úc, em bé thụ tinh trong ống nghiệm xin noãn đầu tiên trên thế giới ra đời. Kỹ thuật này ngày càng phát triển không ngừng trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Có nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết quả của phương pháp. Tuy nhiên, trên thế giới còn rất ít nghiên cứu về vấn đề này, đặc biệt ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào được công bố. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả có thai của thụ tinh ống nghiệm cho – nhận noãn tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, hy vọng kết quả của nghiên cứu có thể là dữ liệu giúp cho các nghiên cứu sâu hơn sau này và giúp cho các bác sỹ trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản tham khảo trong quá trình điều trị để không ngừng nâng cao chất lượng phục vụ bệnh nhân, tăng tỷ lệ có thai và ngày càng mang lại nhiều niềm hạnh phúc được làm mẹ cho hàng triệu phụ nữ bất hạnh vì một lý do nào đó mà không thể có thai bằng chính noãn của mình được.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả có so sánh một số đặc điểm người cho và người nhận của 252 chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm cho – nhận noãn giữa 2 nhóm có thai lâm sàng và không có thai lâm sàng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương trong 2 năm 2008 – 2009.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Người cho: ≤ 35 tuổi, xét nghiệm nội tiết bình thường, đã từng có con khỏe mạnh, siêu âm 2 buồng trứng bình thường, đồng ý cho noãn.

Người nhận: ≤ 50 tuổi, tử cung có thể mang thai được, có các chỉ định xin noãn:

- + Suy buồng trứng do các nguyên nhân
- + Lớn tuổi, dự trữ buồng trứng giảm
- + Thất bại nhiều chu kỳ thụ tinh ống nghiệm.
- + Tiền sử đáp ứng kém với kích thích buồng trứng
- + Phụ nữ bất thường nhiễm sắc thể

Các chỉ số được đánh giá: một số đặc điểm của người cho, người nhận và chu kỳ chuyển phôi tươi xin noãn. Thai lâm sàng được xác định khi siêu âm sau 4-5 tuần chuyển phôi có túi thai trong buồng tử cung và có hoạt động tim thai. Số liệu thu thập được phân tích và xử lý bằng chương trình Epi – info 6.0 và SPSS for Win 11.5. Các test thống kê y học được sử dụng để đánh giá mức độ khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ

Trong 252 chu kỳ xin noãn chuyển phôi tươi có 79 trường hợp được xác định có thai lâm sàng chiếm tỷ lệ 31,3%

Bảng 1: Mối liên quan giữa một số đặc điểm của người nhận với tỷ lệ có thai lâm sàng

Đặc điểm	Có thai	Không có thai	Tỷ lệ thai	P
Tuổi vợ	38,53 ± 6,61	39,98 ± 6,68		> 0,05
Thời gian vô sinh (năm)	8,91 ± 6,20	9,15 ± 6,57		> 0,05
Loại vô sinh				
Nguyên phát	46	64	41,8	0,002
Thứ phát	33	109	23,2	< 0,01
Số lần TTON	2,00 ± 1,34	2,10 ± 1,24		> 0,05
Xét nghiệm FSH ngày 3	29,64 ± 31,44	23,40 ± 26,60		> 0,05
Thời gian dùng E2	11,87 ± 1,23	11,75 ± 1,56		> 0,05
Độ dày NMTC	9,47 ± 1,63	9,19 ± 1,90		> 0,05
Hình dạng NMTC				
Ba lá	68	81	45,6	0,000
Khác	11	92	10,6	< 0,001
Tuổi chồng	41,5 ± 7,5	43,8 ± 7,8		0,024 < 0,05
Số tinh trùng bình thường di động tiến tới	11,66 ± 8,48	10,36 ± 8,42		> 0,05
Chỉ định				
- Suy BT, suy Trung ương	27	34	44,3	
- Dự trữ BT giảm, BT đáp ứng kém, lớn tuổi	41	110	27,2	0,003 < 0,01
- TTON thất bại	11	15	42,3	
- Bất thường NST	0	14	0,0	

Bảng 2: Mối liên quan giữa một số đặc điểm người cho với tỷ lệ có thai lâm sàng

Đặc điểm	Có thai	Không có thai	Tỷ lệ thai	P
Tuổi cho	28,85 ± 4,29	29,92 ± 3,90		> 0,05
Xét nghiệm FSH ngày 3	6,43 ± 1,55	6,43 ± 1,55		> 0,05
BMI	20,19 ± 1,56	20,65 ± 2,00		> 0,05
Huyết thống				
- Cùng	30	70	30,0	> 0,05
- Khác	49	103	32,2	
Phác đồ KTBT				
Dài	57	126	31,1	> 0,05
Ngắn	20	44	31,3	
Antagonist	2	3	40,0	
Số noãn thu được	8,48 ± 4,22	7,18 ± 3,99		0,02

Bảng 3: Mối liên quan giữa một số đặc điểm chu kỳ với tỷ lệ có thai lâm sàng

Đặc điểm	Có thai	Không có thai	Tỷ lệ thai	P
Phương pháp thụ tinh				
IVF	44	88	33,3	> 0,05
ICSI	35	84	29,4	
Ngày chuyển phôi				
N2	63	132	32,3	> 0,05
N3	16	41	28,1	
Số phôi chuyển	4,23 ± 0,7	3,6 ± 1,04		0,000 < 0,001

BÀN LUẬN

1. Mối liên quan một số đặc điểm người nhận với kết quả có thai lâm sàng.

Theo kết quả nghiên cứu ở bảng 1 cho thấy: tuổi người nhận noãn, thời gian vô sinh, số lần TTON và xét nghiệm FSH cơ bản ngày 3 chu kỳ không có sự khác biệt giữa 2 nhóm có thai và không có thai. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này nhận thấy nhóm vô sinh nguyên phát ở người nhận noãn có tỷ lệ thai lâm sàng là 41,8% cao hơn rõ rệt so với nhóm vô sinh thứ phát 23,2% với p

= 0,002 < 0,01.

Nghiên cứu đặc điểm quá trình chuẩn bị NMTC ở người nhận cho thấy không có sự khác biệt về thời gian dùng E2 ở 2 nhóm có thai lâm sàng và không có thai lâm sàng ($11,87 \pm 1,23$ và $11,75 \pm 1,56$ p > 0,05). Theo nghiên cứu của Younis JS và cộng sự ở Israel năm 1992 cho thấy: Tỷ lệ có thai lâm sàng tăng cao lên đến 52% khi dùng E2 từ 12 – 19 ngày [9]

Độ dày NMTC vào ngày cho Progesterone cũng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm có thai và không có thai ($9,47 \pm 1,63$ và $9,19 \pm 1,9$ p > 0,05). Nghiên cứu của Nicole và cộng sự năm 2000 chỉ ra rằng: tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ sinh sống ở nhóm NMTC <8mm thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm NMTC ≥ 9 mm [5]. Về đặc điểm hình dạng NMTC vào ngày cho Progesterone lại cho thấy có sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ có thai giữa 2 nhóm NMTC 3 lá (45,6%) và dạng khác (10,6%) với p < 0,001. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Sadarian L và cộng sự năm 2005 ở Iran [7].

Khi nghiên cứu về đặc điểm tuổi và chất lượng tinh trùng của chồng người nhận noãn, chúng tôi thấy tuổi trung bình của chồng người nhận ở nhóm không có thai cao hơn hẳn so với nhóm có thai ($43,8 \pm 7,8$ và $41,5 \pm 7,5$ p = 0,024 < 0,05). Tuy nhiên số lượng tinh trùng bình thường di động tiến tới lại không có sự khác nhau giữa 2 nhóm có thai và không có thai. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Eliezer Girsh ở Israel năm 2007 [1] và Inmaculada năm 2008 ở Tây Ban Nha [4].

Khi xem xét về các nhóm chỉ định xin noãn thấy rằng tỷ lệ có thai lâm sàng ở nhóm suy BT là 44,3% và nhóm TTON thất bại nhiều lần là 42,3% cao hơn hẳn so với nhóm đáp ứng kém, dự trữ BT giảm (27,2%) và bất thường NST (0,0%) với p = 0,003 < 0,01. Kết quả của chúng tôi khác với kết quả của Sadarian L và cộng sự năm 2005 ở Iran: tỷ lệ có thai lâm sàng không có sự khác biệt giữa nhóm người nhận nguyên nhân do suy BT và nhóm tiền sử đáp ứng kém [7].

2. Mối liên quan của một số đặc điểm người cho với tỷ lệ có thai lâm sàng

Theo kết quả nghiên cứu từ bảng 2 cho thấy một số đặc điểm của người cho như tuổi, xét nghiệm FSH ngày 3 chu kỳ, chỉ số khối cơ thể BMI không thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm có thai và không có thai. Kết quả phù hợp với nghiên cứu của Gerard và cộng sự năm 2005 [2].

Nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ có thai ở người nhận noãn của nhóm cho noãn cùng huyết thống với nhóm khác huyết thống là tương đương.

Qua nghiên cứu thấy rằng tỷ lệ có thai ở người nhận noãn cũng không có sự khác biệt ở 3 nhóm người cho kích thích BT bằng 3 phác đồ: dài, ngắn và phác đồ antagonist (31,1%; 31,3% và 40% p > 0,05). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Wei AY năm 2008 ở Mỹ khi so sánh kết quả của 2 phác đồ antagonist và ngắn agonist trong các chu kỳ cho noãn và nghiên cứu của Prapas N năm 2005 tại Bỉ khi so sánh kết quả của phác đồ dài và phác đồ antagonist ở các chu kỳ cho noãn [8]; [6].

Tuy nhiên kết quả từ bảng 2 chỉ ra rằng số noãn thu được từ người nhận noãn cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm có thai so với nhóm không có thai ($8,48 \pm 4,2$ và $7,18 \pm 3,99$ p = 0,02 < 0,05). Nghiên cứu của Gerard tại Mỹ năm 2005 cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ

thai lâm sàng khi số noãn thu được từ 3 - >25 [2]

3. Mối liên quan giữa một số đặc điểm chu kỳ với tỷ lệ có thai lâm sàng

Kết quả từ bảng 3 cho thấy: tỷ lệ có thai lâm sàng ở người nhận noãn thụ tinh bằng phương pháp IVF tương đương với nhóm nhận noãn thụ tinh bằng phương pháp ICSI (33,3% và 29,4% p > 0,05) và tỷ lệ có thai không có sự khác biệt giữa nhóm chuyển phôi ngày 2 và nhóm chuyển phôi ngày 3 (32,3% và 28,1% p > 0,05).

Tuy nhiên, số phôi chuyển trung bình ở nhóm có thai cao hơn hẳn so với nhóm không có thai ($4,23 \pm 0,7$ và $3,6 \pm 1,04$ p < 0,001). Phù hợp với nghiên cứu của Hossam I ở Anh năm 1990: số lượng phôi chuyển ảnh hưởng đến kết quả có thai của TTON cho – nhận noãn [3]. Khác với nghiên cứu của Sadarian L và cộng sự năm 2005 ở Iran không thấy sự khác nhau về số phôi chuyển giữa 2 nhóm có thai và không có thai trong chu kỳ xin noãn [7].

KẾT LUẬN:

Các đặc điểm loại vô sinh, chỉ định xin noãn, tuổi chồng, hình dạng NMTC vào ngày cho progesteron, số noãn thu được và số phôi chuyển có thể là các yếu tố dự báo được kết quả có thai lâm sàng trong chu kỳ TTON cho – nhận noãn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Eliezer Girsh, Nathan Katz, Leonid Genkin, Ofer Girtler, Jaron Bocker, Sofa Bezdin and Ilya Barr (2008), "Male age influences oocyte – donor program results" *J Assist Reprod Genet.* 2008 April; 25(4):137-143.
2. Gerard Letterie, Lorna Marshall and Marlane Angle (2005), "The relationship of clinical response, oocyte number and success in oocyte donor cycles". *Journal of Assisted Reproduction and Genetics. Volume 22, Number 3/March, 2005*
3. Hossam I. Abdalla, Rodney Baber, Angela Kirkland, Terence Leonard, Mary Power and John W.W. Studd (1990), "A report on 100 cycles of oocyte donation; factors affecting the outcome", *Human Reproduction, Volume 5, Number 8*, pp. 1018 – 1022.
4. Inmaculada Campos, Emilio Gomez, Ana Lucia Fernandez-Valencia, Jose Landeras, Rafaela Gonzalez, Pilar Coy and Joaquin Gadea, (2008) "Effects of men and recipients' age on the reproductive outcome of an oocyte donation program". *J Assist Reprod Genet.* 2008 September; 25(9-10):445-452.
5. Nicole Noyes, Brittany Starr Hampton, Frederick Licciardi, James Grifo and Lewis Krey (2001), "Factors useful in predicting the success of oocyte donation: a 3 – year retrospective analysis". *Fertility and Sterility, Volume 76, Issue 1, July 2001*, Pages 92 – 97.
6. Prapas N, Prapas Y, Panagiotidis Y, Prapa S, Vanderzwalmen P, Schoysman R and Makedos G (2005), "GnRH agonist versus GnRH antagonist in oocyte donation cycles: a prospective randomized study" *Human Reproduction* 20(6):1516 - 1520
7. Safdarian L and Peyvandi S (2005): "Factors affecting the outcome of oocyte donation cycles". *Acta Medica Iranica*, 43(2): 123-126.
8. Wei AY, Mijal KA, Christianson MS, Schouweiler CM, Lindheim SR (2008), "Comparison of GnRH antagonist and flareup GnRH agonist in donor oocyte cycles", *J Reprod Med.* 2008 Mar;53(3):147-50
9. Younis J.S., Mordel N., Lewin A., Simon A., Schenker J.G., Laufer N, (1992), "Artificial endometrial preparation for oocyte donation: the effect of estrogen stimulation on clinical outcome", *J Assist Reprod Genet.* 1992 Jun;9(3):222 – 7.