

Conclusion: *Hirschsprung's disease can be successfully treated in the neonatal period with one - stage modified Soave procedure.*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Đức Hậu, Nguyễn Thanh Liêm.** Kết quả bước đầu chữa phình đại tràng bẩm sinh bằng phẫu thuật Swenson 2 thì. *Nhi khoa* 1996; số 1:34-37
2. **Nguyễn Thanh Liêm, Bùi Đức Hậu.** Nghiên cứu ứng dụng phương pháp điều trị bệnh phình đại tràng bẩm sinh bằng phẫu thuật một thì. *Đề tài cấp bộ, Bộ Y tế, Hà Nội* 2006.
3. **Ekema G., Falchehi D., Torr F., et al.** Futher evidence on totally transanal one-stage pull - through procedure for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2003;38:1434 - 9.
4. **Essam A., Elhalalry A., Elbartary M., et al.** Transanal one-stage endorectal pull - through for Hirschsprung's disease: A multicenter study. *J Pediatr Surg* 2004;39:345 - 51.
5. **Georgeson K.E., Fuenfer M.M., Hadin W.D.:** Primary laparoscopic pull - through for Hirschsprung's disease in infants and children. *J Pediatr Surg* 1995;30:117 - 22.
6. **Nguyen T. Liem, Bui D. Hau.** Primary Laparoscopic endorectal colon pull through for Hirschsprung's disease: Early result of 61 cases. *Asian Journal of Surgery* 2006;29:173-175.

7. **Nguyen T. Liem, Bui D. Hau, Nguyen X. Thu.** The long term follow up result of Swenson's operation in the treatment of Hirschsprung's disease in Vietnamese children. *Eur Pediatr Surg* 1995;5:110-112.
8. **Santos M.C., Giacomantonio J.M., Lau H.Y.C.:** Primary Swenson pull through compared with multiple stage pull through in the neonate. *J Pediatr Surg* 1999;34:1079-1081.
9. **Teitelbaum D.H., Cilley R.E., Sherman N.J., et al.** A decade of experience with the primary pull-through for Hirschsprung's disease in the newborn period: amulticenter analysis of outcomes. *Ann Surg* 2000;232:372-380.
10. **Wang N.L., Lee H.C., Yeh M.L., et al.** Experience with primary aparoscopy - assisted endorectal pull - through for Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int* 2004;20:118 - 22.
11. **Weidner B.C., Waidhausen J.H.:** Swenson revisited: a one-stage, transanal pull - through procedure for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2003;38:1208 - 11.
12. **Wilcox D.T., Bruce J., Bowen J.:** One-stage neonatal pull - through to treat Hirschsprung's disease. *J Pediatr surg* 1997;32:243 - 7.

HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ DÀI KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG TRONG THỤ TINH ỒNG NGHIỆM TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

*Vũ Minh Ngọc, Nguyễn Việt Tiến***

Trong số 115 bệnh nhân được chỉ định dùng phác đồ dài để kích thích buồng trứng làm thụ tinh trong ống nghiệm tại BVPSTU, tỉ lệ phải ngừng chu kỳ điều trị trong nghiên cứu là 2,6%. Kết quả đáp ứng của buồng trứng khi KTBT bằng phác đồ dài tại BVPSTU cho thấy: nồng độ E2, độ dày niêm mạc tử cung và số nang noãn kích thước ≥ 14 mm vào ngày tiêm hCG. Tỉ lệ có thai lâm sàng trên tổng số chu kỳ chuyển phối trong TTTON là 34,8%.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vào khoảng cuối thập kỷ 80, chất đồng vận GnRH (GnRHa) bắt đầu được đưa vào để ức chế tuyến yên nhằm tránh hiện tượng phóng noãn sớm khi kích thích buồng trứng (KTBT) đã tạo một bước đột phá và làm tăng đáng kể tỷ lệ thành công của thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON). Phác đồ dài với việc sử dụng GnRHa từ giai đoạn hoàng thể hay từ đầu chu kỳ trước phối hợp với FSH và hCG đã chứng tỏ

ưu điểm vượt trội kiểm soát tốt chu kỳ, cho tỷ lệ thành công cao hơn các phác đồ khác và được sử dụng nhiều nhất trên thế giới cũng như ở Việt Nam.

Từ 10/ 2000, Bệnh viện Phụ sản Trung ương (BVPSTU) chính thức đưa kỹ thuật TTTON vào điều trị vô sinh và ngày 26/6/2001, em bé TTTON đầu tiên của BVPSTU ra đời. Phác đồ dài là phác đồ chính được áp dụng để KTBT chiếm tỷ lệ 85,7% các chu kỳ tại

* BS.; ** TS., Bệnh viện Phụ sản Trung ương

BVPSTU năm 2003 [1]. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả và tác dụng không mong muốn của phác đồ dài trong KTBT làm TTTON. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu xác định kết quả của phác đồ dài, qua đó nâng cao hiệu quả điều trị cho người bệnh cũng như cung cấp số liệu cơ sở cho những nghiên cứu sâu hơn về sau.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu: 115 bệnh nhân được chỉ định dùng phác đồ dài để KTBT làm TTTON tại BVPSTU từ 1/2006 đến hết 6/2006.

2. Phương pháp nghiên cứu: tiến cứu

3. Phương pháp tiến hành:

- Vào ngày 21 chu kỳ kinh nguyệt (CKKN), bệnh nhân được bắt đầu dùng GnRH α (Dipherelin 0,1mg/ngày hoặc Suprefact 0,6 mg/ngày tiêm dưới da). Ngày 13 dùng GnRH α , xét nghiệm nội tiết, khi LH<5IU/l và nồng độ estradiol trong máu (E2)<50 pg/ml thì chuyển thuốc KTBT với liều GnRH α giảm 1/2 và cho FSH (Puregon hoặc Gonalf tiêm dưới da). Liều FSH được cho dựa vào tuổi, xét nghiệm nội tiết cơ bản và tiền sử đáp ứng với KTBT.

- Theo dõi phát triển nang noãn vào ngày thứ 6 -7 dùng FSH và nhắc lại sau 3 - 4 ngày bằng siêu âm và định lượng E2 trong máu. Khi có tối thiểu 1 nang 18 mm hoặc 2 nang 17 mm và nồng độ E2 trung bình cho 1 nang noãn là 150 - 200pg/ml thì cho hCG 5000 -10000 IU tiêm bắp. Sau 34 - 36h chọc hút noãn. Chuyển phôi sau chọc noãn 2 ngày.

- Sau 2 tuần, xét nghiệm β hCG xác định thai sinh hóa khi β hCG > 25 IU. Thai lâm sàng được xác định bằng siêu âm sau 4 tuần chuyển phôi khi có túi thai trong buồng tử cung và có hoạt động tim thai. Tiêu chuẩn ngừng chu kỳ khi có < 2 nang noãn kích thước \geq 14 mm và E2 < 500pg/ml vào ngày tiêm hCG.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1: Một số đặc điểm của bệnh nhân

Đặc điểm	Trung bình \pm độ lệch (min - max)	Nghiên cứu khác
Tuổi	31,4 \pm 3,6 (24 - 40)	Từ Dũ : 35,6 \pm 5,2 Đan Mạch: 32,6 \pm 3,3 Jordan: 31,4 \pm 8,4
FSH cơ bản (IU/l)	7,14 \pm 1,67 (4,1 - 14,00)	Pháp: 7,4 \pm 1,7

Bảng 2: Đặc điểm sử dụng thuốc của phác đồ dài

Sử dụng thuốc	Trung bình \pm độ lệch (min - max)	Nghiên cứu khác
Số ngày dùng GnRH α	13,5 \pm 1,6 (10 - 19)	Từ Dũ: 13,8 \pm 1,1 Trung Đông và Châu Âu: 16 \pm 3,5
Liều FSH ban đầu (IU/ngày)	173,26 \pm 40,92 (75 - 300)	Anh: 172 \pm 65
Số ngày KTBT	10,2 \pm 0,9 (8 - 15)	Từ Dũ: 12,1 \pm 2,0 Trung Đông và Châu Âu: 10,0 \pm 0,9 Đan Mạch: 10,6 \pm 1,4
Tổng liều FSH (IU)	1781,5 \pm 440,6 (850 - 3000)	Từ Dũ: 2498 \pm 1932 Đan Mạch: 1738,6 \pm 449,8

Bảng 3: Đặc điểm chu kỳ

Đặc điểm	Kết quả nghiên cứu	Nghiên cứu khác
Tỷ lệ ngừng chu kỳ	2,6%	Từ Dũ: 14% Jordan: 14,1% Đan Mạch: 8,3%
Tỷ lệ quá kích BT	8,7%	Từ Dũ: 4,6%
Phương pháp thụ tinh	IVF: 67,0% ICSI: 33,0%	Đan Mạch: ICSI 44,2% Jordan: ICSI 35,4%

Bảng 4: Kết quả đáp ứng của buồng trứng

Đáp ứng của buồng trứng	Trung bình \pm độ lệch (min - max)	Nghiên cứu khác
E2 (pg/ml)*	2551,1 \pm 1464,9 (450 - > 5000)	Từ Dũ: 2498 \pm 1932
Độ dày niêm mạc tử cung*	10,73 \pm 1,82 (7 - 17)	Từ Dũ: 10,9 \pm 2,2
Số nang noãn > 14mm *	9,3 \pm 4,9 (2 - 29)	Từ Dũ: 9,5 \pm 5,3 Đan Mạch: 15,6 \pm 7,2
Số noãn thu được	8,3 \pm 4,7 (2 - 23)	Từ Dũ: 10,5 \pm 6,5 Đan Mạch: 11,2 \pm 5,3

* vào ngày tiêm hCG

Bảng 5: Kết quả về sự tạo phôi

Sự tạo phôi	Trung bình \pm độ lệch (min - max)	Nghiên cứu khác
Số noãn thụ tinh	7,1 \pm 4,3 (1 - 20)	Từ Dũ: 6,1 \pm 4,5
Số phôi	6,7 \pm 3,9 (0 - 20)	Trung Đông và Châu Âu: 7,1 \pm 5,2 Jordan: 7 \pm 3,6
Số phôi chuyển	3,8 \pm 1,1 (1 - 6)	Từ Dũ: 3,4 \pm 1,1 Đan Mạch: 1,9 \pm 0,4 Jordan: 2,8 \pm 1,5
Số phôi đông lạnh	2,6 \pm 3,6 (0 - 15)	Từ Dũ: 1,0 \pm 1,8

Bảng 6: Kết quả có thai lâm sàng

Địa điểm nghiên cứu	Thai lâm sàng/chu kỳ chọc noãn	Thai lâm sàng/chu kỳ chuyển phôi	> 3 thai/thai lâm sàng
BVPSTU (2006)	33,9%	34,8%	20,5%
BV Từ Dũ (2003)	30,2%		
Đan Mạch (2003)	28,3%	30,8%	
Jordan (2005)		29,8%	7,5%

IV. BÀN LUẬN

Phác đồ KTBT trong TTTON được chỉ định chủ yếu dựa vào tuổi và xét nghiệm nội tiết. Phác đồ dài sử dụng pha ức chế tuyến yên của GnRHa đòi hỏi tuổi của bệnh nhân còn trẻ và xét nghiệm nội tiết không có suy buồng trứng.

Bảng 1 cho thấy tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là $31,4 \pm 3,6$ với bệnh nhân lớn tuổi nhất là 40 tuổi, thấp hơn hoặc tương đương so với một số nghiên cứu khác về phác đồ dài ở trong nước và ở nước ngoài.

Xét nghiệm FSH cơ bản được chỉ định trong nghiên cứu là < 15 IU/l với giá trị trung bình: $7,14 \pm 1,67$ tương đương với nghiên cứu của Pháp năm 2002 [7]. Đây là 1 yếu tố quan trọng để đánh giá chức năng của buồng trứng, với mức FSH cơ bản ≥ 15 IU/l được xác định là dự trữ của buồng trứng giảm.

Theo kết quả ở bảng 2: số ngày dùng GnRHa để ức chế tuyến yên tương đương Bệnh viện Từ Dũ, thấp hơn ở Trung Đông và Châu Âu [2], [9]. Sự khác nhau này là do quy định thời gian xét nghiệm nội tiết để chuyển thuốc khác nhau, ở Việt Nam hầu hết các Trung tâm đều xét nghiệm nội tiết vào ngày 13 dùng GnRHa còn ở Châu Âu và Trung Đông thời gian này là sau 2 tuần dùng GnRHa. Chúng tôi nhận thấy trong nghiên cứu đa số các chu kỳ (60,1%) chỉ cần 13 ngày dùng GnRHa là đủ ức chế tuyến yên có kết quả xét nghiệm LH < 5 IU/l và E2 < 50 pg/ml để chuyển thuốc KTBT trong phác đồ dài, nếu dùng thêm nữa thì tuyến yên bị ức chế quá mức do vậy khi KTBT phải cần liều FSH nhiều hơn, thời gian KTBT dài hơn và làm tăng giá thành điều trị vừa tốn kém cho bệnh nhân mà kết quả KTBT lại không cao.

Liều FSH ban đầu của nghiên cứu tương đương với nghiên cứu ở Anh năm 2000 [4],

trong đó liều FSH = 150 IU/ngày chiếm 53% và số ngày KTBT trung bình của phác đồ dài khoảng 10 ngày thì hầu hết các chu kỳ đều có nang noãn trưởng thành để chọc hút noãn mà không bị quá kích buồng trứng (QKBT).

Bảng 3 cho thấy: tỷ lệ phải ngừng chu kỳ điều trị trong nghiên cứu là 2,6% (1 chu kỳ không thu được phôi, 2 chu kỳ không chuyển phôi do quá kích BT nặng) thấp hơn các nghiên cứu khác rất nhiều đó là do BVPSTU chỉ ngừng chu kỳ khi < 2 nang noãn trưởng thành và E2 < 500 pg/ml vào ngày tiêm hCG còn các nghiên cứu khác áp dụng tiêu chuẩn ngừng chu kỳ kinh điển của James (1997) là ít hơn hoặc bằng 5 nang noãn trưởng thành và E2 < 800 pg/ml vào ngày tiêm hCG [6]. Sở dĩ chúng tôi không áp dụng tiêu chuẩn này bởi vì chúng tôi thấy có nhiều trường hợp có thai khi chỉ có ≤ 5 nang noãn trưởng thành vào ngày tiêm hCG, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ này là 33,3%.

Mặt khác, khi bệnh nhân có các dấu hiệu để huỷ chu kỳ theo tiêu chuẩn của James thì lúc đó bệnh nhân đã có một thời gian dài khoảng 13 ngày dùng GnRHa và ít nhất cũng khoảng 7 - 8 ngày dùng FSH, đa số bệnh nhân TTTON do tắc vòi tử cung vì vậy sẽ không có cơ hội để chuyển phương pháp khác. Như vậy, ngừng chu kỳ vào thời điểm này thật lãng phí tiền và thời gian của bệnh nhân.

Kết quả đáp ứng của buồng trứng khi KTBT bằng phác đồ dài tại BVPSTU cho thấy: nồng độ E2, độ dày niêm mạc tử cung và số nang noãn kích thước ≥ 14 mm vào ngày tiêm hCG tương đương so với một số nghiên cứu khác ở trong nước và ở nước ngoài [2],[3],[4],[8],[9]. Tuy nhiên số noãn trung bình thu được ít hơn một số nghiên cứu khác. Sự khác nhau này là do ở BVPSTU chọc hút noãn cả những chu kỳ ít hơn 5 nang noãn trưởng thành vào ngày tiêm hCG vì vậy số noãn trung bình thu được chung của nghiên cứu ít hơn.

Mặc dù số noãn thu được ít hơn so với một số nghiên cứu khác nhưng số noãn thụ tinh và số phôi trung bình thu được từ nghiên cứu lại tương đương hoặc cao hơn các nghiên cứu trên. Điều này càng chứng tỏ rằng số noãn thụ tinh và số phôi thu được phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố khác ngoài số noãn thu được như: chất lượng tinh trùng, các kỹ thuật liên quan...

Số phôi chuyển trung bình của nghiên cứu ít hơn so với với các nghiên cứu ở Đan Mạch

và Jordan [5],[8]. Sở dĩ có sự khác nhau này là do ở Việt Nam các Trung tâm TTTON thường chuyển từ 3 - 4 phôi với hy vọng tăng khả năng có thai, điều này đồng nghĩa với tăng tỷ lệ đa thai và phải giảm thiểu thai. Vì vậy để giảm tỷ lệ đa thai, một số nước trên thế giới chỉ chuyển trung bình khoảng 2 phôi.

Kết quả có thai lâm sàng cho thấy: tỷ lệ có thai lâm sàng của phác đồ dài được áp dụng tại BVPSTU cao hơn một số Trung tâm khác (bảng 6) [2],[3],[5],[8]. Sở dĩ có được kết này là do BVPSTU áp dụng tiêu chuẩn ngừng chu kỳ thấp hơn tiêu chuẩn của James do vậy có thêm các trường hợp có thai lâm sàng trong số chu kỳ có ≤ 5 nang noãn trưởng thành vào ngày tiêm hCG. Mặt khác, việc chuyển nhiều phôi ($3,8 \pm 1,1$) cũng đóng góp làm tăng tỷ lệ có thai lâm sàng.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ dài đang được áp dụng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương cho kết quả tỷ lệ có thai lâm sàng trên tổng số chu kỳ chuyển phôi trong TTTON là 34,8%.

SUMMARY

The results of the long protocol in IVF/ICSI at National Hospital for Obstetric and Gynecology

Prospective study was performed to evaluate results of the long protocol in IVF/ICSI at Assisted Reproduction Center of National Hospital for Obstetric and Gynecology. Patients undergoing IVF/ICSI (n = 115) were treated according to the long protocol, which began on day 21 of the cycle.

Main Outcome Measures: days of GnRH α , days of stimulation and total amount of rFSH administered (IU). Ovarian response: E2 level, the number of 14 mm follicles \geq and endometrial thickness at the day of hCG. Number of oocyte's collected, number of fertilization oocytes and embryos. Cancellation rate and pregnancy rate. Results showed that: days of GnRH α (13.5 ± 1.6); day of stimulation (10.2 ± 0.9); total amount of rFSH administered (1781.5 ± 440.6). Ovarian response at the day of hCG: E2 level (2551.1 ± 1464.9); the number of ≥ 14 mm follicles ($9.3 \pm$

4.9); *endmetrial thickness* (10.7 ± 1.8). *Number of oocytes collected* (8.3 ± 4.7); *number of fertilization oocytes* (7.1 ± 4.3); *number of embryos* (6.7 ± 3.9); *cancellation rate* (2.6%); *pregnancy rate* (34.8%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Xuân Huy. Nghiên cứu kết quả TTTON tại BVPSTU năm 2003. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa II, 2004, Đại học Y Hà Nội.
2. Vương Thị Ngọc Lan. Hiệu quả của Ganirelix trong KTBT làm TTTON. Tạp chí Sức khoẻ và Sinh sản 2004, số 7.
3. Vương Thị Ngọc Lan và cộng sự. Liên quan giữa độ dày nội mạc tử cung qua siêu âm với tỷ lệ thai lâm sàng bằng TTTON. Tạp chí Phụ sản Việt Nam, 2002, 1 (3): tr 76-83.
4. Ravhon A., Lawrie H., Ellenbogen A., Lavery S., Trew G. and Winston R.: A prospective, randomized controlled trial comparing the efficacy of recombinant follicle - stimulating hormone in three different in vitro fertilization protocols. *Fertility and sterility*, May 2000, Vol 73, No 5.
5. Popovic - Todorovic B., Loft A., Lindhard A., Bangsboll S., Andersson AM. and Nyboe A.: A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Human Reproduction April, 2003, Vol 18: 781-787.*
6. Daya S.: Gonadotropin releasing hormone agonist for pituitary desensitization in In Vitro Fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles (Cochrane review). *The Cochrane Library, Issue 3, 2002.*
7. Hugues JN., David H., Zev H., Isabelle CD., Susan R., Lionel P., Ernest L.: Improvement in consistency of response to ovarian stimulation with recombinant human follicle stimulating hormone resulting from a new method for calibrating the therapeutic preparation. *Reproductive BioMedicine Online, 2002, Vol 6. No 2. 185 -190; www. Rbmonline.com/Article/725 on web 23 December 2002.*
8. Qublan H., Malkawi HY., Tahat YA., Areidah S., Nusair B., Khreisat BM., Al - Quraan G., Abu - Assaf A., Hadaddein MF., Abu -Jassar H.: In vitro fertilization treatment: factor affecting its results and outcome". *J. Obstet Gynaecol, 2005 Oct; 25 (7): 689-93.*
9. The European and Middle East Orgalutran study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod, 2001. 16; pp. 644-695.*