

# **ĐÁNH GIÁ TỈ LỆ CÓ THAI Ở NHỮNG BỆNH NHÂN SỬ DỤNG GnRHa ĐỂ KHỞI ĐỘNG TRƯỜNG THÀNH NOÃN TRONG PHÁC ĐỒ ANTAGONIST TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG**

NGUYỄN THỊ MINH KHAI - *Bệnh viện Phụ sản Hà Nội*  
NGUYỄN VIỆT TIẾN - *Bệnh viện Phụ sản Trung ương*

## **TÓM TẮT**

**Mục tiêu:** Đánh giá tỉ lệ có thai ở những bệnh nhân sử dụng GnRHa để khởi động trường thành noãn trong phác đồ antagonist tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương (BVPSTW). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu thực hiện trên 112 phụ nữ được kích thích buồng trứng – thụ tinh trong ống nghiệm với phác đồ GnRHa antagonist tại BVPSTW trong khoảng thời gian từ 01/2014 đến 01/2015. **Kết quả:** Kết quả trong nhóm sử dụng Dipherellin, không có bất kỳ ca nào xuất hiện hội chứng quá kích thích buồng trứng so với 3 ca trên tổng số 60 ca trường thành noãn với hCG. Thậm chí ngay cả với đáp ứng kích thích buồng trứng bình thường (nồng độ Estradiol thấp hơn 4.000 pg/ml và số nang noãn từ 14 mm < 15 nang ngày cho hCG), khởi động trường thành noãn bằng hCG liều chuẩn 5.000 IU vẫn có nguy cơ gây ra hội chứng quá kích thích buồng trứng nặng phải nhập viện điều trị. **Kết luận:** Việc sử dụng GnRHa antagonist trong các chu kì kích thích buồng trứng – thụ tinh trong ống nghiệm bằng phác đồ GnRHa antagonist ở các phụ nữ có đáp ứng buồng trứng bình thường chứng tỏ nhiều lợi ích trong việc cải thiện tỉ lệ có thai và hạn chế nguy cơ quá kích buồng trứng.

**Từ khóa:** GnRHa, trường thành noãn trong phác đồ antagonist.

## **SUMMARY**

**EVALUATING PREGNANCY RATES IN PATIENTS USING GnRHa TO LAUNCH MATURE OVUM ANTAGONIST DIANOGSIS**

**Objectives.** Evaluating pregnancy rates in patients using GnRHa to launch mature ovum antagonist dianogsis at National hospital of obstetrics and gynecology. **Materials and methods:** A prospective study conducted in 112 women get ovarian stimulation - in vitro fertilization with GnRHa antagonist therapy in National hospital of obstetrics and gynecology from 01/2014 to 01/2015. **Results.** The result of using Dipherellin group, does not have any cases hyperstimulation syndrome ovarian than 3 cases out of 60 cases with hCG mature ovum. Even to meet normal ovarian stimulation (lower estradiol concentrations 4,000 pg / ml and number of follicles of 14 mm <15 capsules day hCG), mature ovum start with 5,000 IU hCG remains the standard dose nsk caused ovary syndrome too heavy to be hospitalized treatment. **Conclusion:** the use of GnRHa ovarian stimulation cycle - in vitro fertilization by GnRHa antagonist regimens in women with normal ovarian response demonstrated benefits in improving pregnancy rates and limit the risk of ovarian hyperstimulation.

**Keywords:** GnRHa, mature ovum antagonist dianogsis.

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Tại Việt Nam, việc sử dụng phác đồ antagonist lên đến tỉ lệ gần như 100%, bên cạnh dùng GnRHa để khởi động trường thành noãn đã được áp dụng khoảng 5 năm nay, với chỉ định ngày càng mở rộng. Nghiên cứu của Iliodromiti và cộng sự năm 2013 ghi nhận GnRHa hiệu quả tương đương với hCG trong khởi động trường thành noãn về số noãn thu được, tỉ lệ trường thành noãn, tỉ lệ có thai nhưng tỉ lệ quá kích buồng trứng giảm đáng kể nếu có nguy cơ [5]. Việc nghiên cứu để đưa ra sự đồng thuận trong việc sử dụng phác đồ antagonist có khởi động trường thành noãn bằng GnRHa, có một ý nghĩa quan trọng trong nỗ lực cải thiện kết quả thụ tinh ống nghiệm, đặc biệt đối với những trường hợp có nguy cơ quá kích buồng trứng (QKBT) [1].

Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài "Đánh giá tỉ lệ có thai ở những bệnh nhân sử dụng GnRHa để khởi động trường thành noãn trong phác đồ Antagonist tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 01/2014 đến 01/2015" với mục tiêu đánh giá chất lượng noãn, chất lượng phôi và tỉ lệ có thai, cũng như khả năng giảm thiểu khả năng QKBT tại các bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm TTON.

## **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP**

Nghiên cứu tiến cứu này được thực hiện trên 112 phụ nữ được kích thích buồng trứng – thụ tinh trong ống nghiệm với phác đồ GnRHa antagonist tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương trong khoảng thời gian từ 01/2014 đến 01/2015 (không bao gồm các bệnh nhân xin noãn hoặc xin phôi và các hồ sơ không đầy đủ thông tin)

Đề loại các yếu tố khác có thể ảnh hưởng tới kết quả, đối tượng lựa chọn là các bệnh nhân bao gồm các yếu tố:

Tuổi từ 20 – 40 tuổi.

BMI 18-30.

FSH có bản từ 2 – 10 IU/L với AFC từ 5-15 vào ngày 2 hoặc 3 của chu kì kinh dưới siêu âm đầu dò âm đạo và buồng trứng bình thường trên siêu âm bơm buồng trứng hoặc HSG.

Các tiêu chuẩn loại trừ gồm:

Lao vùng chậu, dị dạng tử cung.

Ử ngược với trứng trên siêu âm.

Lạc nội mạc trong cơ tử cung.

Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng (<5 noãn chọc hút được ở chu kì trước phác đồ kích thích buồng trứng thích hợp).

Đáp ứng dưới mong đợi (<3 nang từ 17mm ngày cho hCG).

Đáp ứng hơn mong đợi (>15 nang và hoặc Estradiol > 4.000pg/ml).

Các trường hợp nội mạc tử cung không thuận lợi chuyển phôi (do động dịch).

Progesterone tăng sớm (P4 > 1,5 ng/ml) và phẫu thuật lấy tinh trùng từ mào tinh hoặc từ tinh hoàn cũng được loại ra khỏi nhóm nghiên cứu.

Tất cả các bệnh nhân được thực hiện siêu âm đường âm đạo vào ngày 2 hoặc 3 chu kì kinh để đếm AFC, đo độ dày nội mạc tử cung và loại trừ các nang cơ nang buồng trứng.

Vào ngày 2 kì kinh, các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn nhận bệnh được chia làm hai nhóm như sau:

Nhóm A: nhóm nghiên cứu, n=52, được khởi động trường thành noãn bằng GnRHa 0,2mg.

Nhóm B: nhóm chứng, n=60, được gây trường thành noãn chỉ với hCG 5000IU.

Kích thích buồng trứng bằng FSH tái tổ hợp với liều thích hợp vào ngày 02 hoặc ngày 03 vòng kinh. Theo dõi sự phát triển nang noãn bằng siêu âm đầu dò âm đạo phối hợp với định lượng nồng độ Estradiol. Điều chỉnh liều dựa trên sự phát triển nang noãn và nồng độ Estradiol trong máu. GnRHa đối vận được cho cố định vào ngày 6 kích thích buồng trứng hoặc khi có nang noãn đạt kích thước từ 14mm và được duy trì hàng ngày cho đến khi khởi động trường thành noãn (khi có ít nhất 3 nang noãn đạt kích thước  $\geq 17$ mm).

Nhóm A (nhóm nghiên cứu, n=52) được khởi động trường thành noãn bằng GnRHa đồng vận, 0,2mg.

Nhóm B (nhóm chứng, n=60) được khởi động trường thành noãn chỉ bằng hCG 5 000 IU. Chọc hút trứng được tiến hành dưới siêu âm đường âm đạo và gây mê tĩnh mạch 36 giờ sau tiêm hCG.

Trứng được đánh giá sự trưởng thành dựa trên sự xuất hiện của thể cực. Trứng MIII được xác định bằng sự hiện diện của thể cực thứ nhất (polar body 1 - PB1). Trứng MIII được tiêm tinh trùng vào bào tương trứng sau 2 giờ nuôi cấy. Trứng MI (không có PB1) và GV (không có PB1 và có khoang túi mầm) bị loại bỏ.

Sau khi tiêm tinh trùng vào bào tương, trứng được nuôi cấy trong môi trường phù hợp có phủ dầu. Sự thụ tinh được đánh giá sau 16-18 giờ với sự hiện diện của các thể cực và 2 tiền nhân (Pronuclei). Đánh giá sự phân cắt được thực hiện sau 24 giờ và phối hợp đánh giá bằng tiêu chuẩn hình thái 42 giờ sau ICSI. Phôi độ I gồm các phôi bào có kích thước đều nhau, không có mảnh vỡ (fragment), phôi độ II gồm các phôi bào có kích thước không đều nhau, thể tích mảnh vỡ trên 20%. Phôi được chuyển vào buồng tử cung khoảng 48 giờ sau khi chọc hút trứng.

Kết quả của các biến liên tục được thể hiện bằng Trị số trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn và kết quả các biến phân loại được thể hiện bằng số và tỉ lệ %. Student t-test (independent two-tailed) được dùng để so sánh các biến số liên tục giữa 02 nhóm Chi-square hoặc Fisher Extract test được sử dụng để so sánh các biến số phân loại giữa 2 hay nhiều nhóm. Các test có giá trị thống kê khi p<0,05. Xử lý số liệu bằng SPSS 12.0.

Nghiên cứu đã được hội đồng khoa học của trường Đại học Y Hà Nội và Hội đồng y học của BVPSTW thông qua và cho phép tiến hành tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản- BVPSTW...

## KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Trong vòng 12 tháng từ tháng 01/2014 đến 01/2014, có 131 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh được đưa vào nghiên cứu. Tuy nhiên sau khi kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist, 19 ca bị loại trừ ra khỏi nhóm nghiên cứu vì nồng độ Estradiol cao > 4.000 pg/ml, nhiều hơn 15 nang động kinh từ 14mm và nồng độ Progesterone cao sớm (1,5ng/ml) ngày cho hCG. Các trường hợp này được khởi động trường thành noãn bằng duy nhất dipherelin, sau đó trừ phôi toàn bộ và loại khỏi nhóm nghiên cứu. Trong 112 ca còn lại, 60 ca được khởi động trường thành noãn chỉ bằng hCG 5.000 IU (nhóm chứng).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về tuổi, nội tiết cơ bản AFC ngày 2 (bảng 1). Các chỉ định chính thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm trong cả hai nhóm này đều là do nguyên nhân nam giới, bệnh lý tai vôi ở nữ giới và vô sinh không rõ nguyên nhân.

Bảng 1. So sánh đặc điểm các cơ bản bệnh nhân ngày 02 chu kì kinh

Đặc điểm	Nhóm chứng (n=52)	Nhóm nghiên cứu (n=60)	P
Tuổi (năm)	30,13 $\pm$ 4,29	29,71 $\pm$ 3,98	0,325
FSH (IU/L)	5,33 $\pm$ 1,67	5,39 $\pm$ 1,59	0,169
LH (IU/L)	4,94 $\pm$ 2,16	4,17 $\pm$ 1,26	0,122
AFC	12,2 $\pm$ 3,7	12,3 $\pm$ 2,8	0,654
Vô sinh nguyên phát	52 (80,5%)	54 (75,9%)	0,472

Cả hai nhóm đều tương đương nhau về số ngày kích thích buồng trứng, tổng liều gonadotropins và số ngày sử dụng GnRHa antagonist (bảng 2).

Bảng 2. Đặc điểm kích thích buồng trứng của 02 nhóm

Đặc điểm	Nhóm chứng (n=52)	Nhóm nghiên cứu (n=60)	P
Số ngày kích thích buồng trứng	7,8 $\pm$ 0,9	8,2 $\pm$ 0,8	0,680
Số ngày GnRHa antagonist	3,5 $\pm$ 0,4	4,1 $\pm$ 1,1	0,072
Tổng liều FSH (IU/L)	1867,90 $\pm$ 521,05	1901 $\pm$ 564,00	0,465

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đặc điểm nội tiết vào ngày khởi động trường thành noãn (bảng 3).

Bảng 3 So sánh đặc điểm nội tiết của 02 nhóm ngày khởi động trường thành noãn

Hormone	Nhóm chứng (n=52)	Nhóm nghiên cứu (n=60)	P
E2 (pg/ml)	3025,39 $\pm$ 872,49	3058 $\pm$ 748,97	0,810
Progesterone (ng/ml)	0,97 $\pm$ 0,30	1,06 $\pm$ 0,33	0,073

Tất cả các thông số phối hợp bao gồm số trứng trưởng thành, tỉ lệ thụ tinh, tỉ lệ phôi cấy, số phôi chất lượng tốt và số trường hợp có phôi trữ đều cao hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng (bảng 4).

**Bảng 4.** So sánh các thông số về phối học giữa hai nhóm

Đặc điểm phối học	Nhóm chứng (n=52)	Nhóm nghiên cứu (n=60)	p
Số trứng trung bình	12,74 ± 3,36	12,92 ± 2,95	0,742
Số trứng trưởng thành trung bình	11,04 ± 3,27	11,14 ± 2,93	0,851
Tỉ lệ thụ tinh	78,8%	79,6%	0,554
Tỉ lệ phân cắt	96,5%	97,6%	0,135
Số phôi trung bình	8,38 ± 3,36	8,55 ± 2,40	0,727
Số phôi tốt trung bình	4,67 ± 2,23	5,24 ± 2,23	0,132
Số phôi chuyển trung bình	3,03 ± 0,35	3,01 ± 0,34	0,812
Số ca có phôi trữ	47 (68,1%)	58 (81,7%)	0,064
Độ dày nội mạc ngày chuyển phôi	10,25 ± 1,48	10,63 ± 1,65	0,157

**Bảng 5.** Kết quả có thai giữa hai nhóm

Kết quả	Nhóm chứng (n=52)	Nhóm nghiên cứu (n=60)	p
Tỉ lệ làm tổ	15,25%	15,16%	0,916
Tỉ lệ thai sinh hóa	19 (39,1%)	24 (40,8%)	0,836
Tỉ lệ thai lâm sàng	17 (36,2%)	23 (39,4%)	0,696
Tỉ lệ đa thai	5 (10,1%)	4 (7,0%)	0,512
Quá kích buồng trứng	2 (4,3%)	0 (0%)	0,117

Bảng 5 cho thấy kết quả có thai giữa hai nhóm. Trong nhóm nghiên cứu, tỉ lệ có thai sinh hóa, thai lâm sàng, và tỉ lệ làm tổ cao hơn so với nhóm chứng nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Không có trường hợp nào xảy ra QKBT cần nhập viện ở nhóm nghiên cứu so với 2 ca (4,3%) ở nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

#### BÀN LUẬN

Kích thích buồng trứng được xem là yếu tố quan trọng trong sự thành công của các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm vì nó cho phép tuyển mộ nhiều trứng chất lượng tốt có khả năng thụ tinh (Haas và cs, 2014) [7].

Trong nghiên cứu này, tất cả các thông số liên quan đến kết cục kích thích buồng trứng và thông số về phôi, bao gồm số noãn chóc hút được, số noãn trưởng thành, tỉ lệ thụ tinh, tỉ lệ phân cắt và số phôi tốt trung bình đều cao hơn ở nhóm triptorelin và hCG so với nhóm nghiên cứu nhưng không có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu còn quá nhỏ. Tỉ lệ thai sinh hóa, tỉ lệ thai lâm sàng và tỉ lệ làm tổ đều cao hơn ở nhóm nghiên cứu nhưng không có ý nghĩa thống kê. Tác động thuận lợi trên phôi và nồng độ nội tiết triptorelin có thể là nguyên nhân dẫn đến sự cải thiện tỷ lệ có thai này ở nhóm nghiên cứu.

Kết quả trong nhóm sử dụng Dipherelin, không có bất kỳ ca nào xuất hiện hội chứng quá kích buồng trứng so với 3 ca trên tổng số 60 ca trưởng thành noãn với hCG. Thậm chí ngay cả với đáp ứng kích thích buồng trứng bình thường (nồng độ Estradiol thấp hơn 4.000 pg/ml và số nang noãn từ 14 mm < 15 nang ngày cho hCG), khởi động trưởng thành noãn bằng

hCG liều chuẩn 5.000 IU vẫn có nguy cơ gây ra hội chứng quá kích buồng trứng nặng phải nhập viện điều trị. Như vậy, việc sử dụng GnRH agonist phối hợp với hCG liều thấp để gây trưởng thành noãn là an toàn hơn với bệnh nhân và đồng thời đạt được tỉ lệ có thai tương đương. Hai nhóm ngẫu nhiên, một nhóm được trưởng thành noãn với hCG và nhóm còn lại được trưởng thành noãn với GnRH agonist 35 giờ sau chọc hút trứng. Kết quả thu được tỉ lệ sinh và tỉ lệ sảy thai sớm là tương đương giữa hai nhóm trong khi tần suất xuất hiện quá kích buồng trứng ở nhóm hCG là 2% so với 0% ở nhóm trưởng thành noãn bằng GnRH agonist [6].

#### KẾT LUẬN

Khởi động trưởng thành noãn bằng GnRHa trong các chu kỳ kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist đường như cải thiện tỉ lệ có thai và giảm nguy cơ quá kích buồng trứng nặng nhưng cần phải được kiểm chứng qua nhiều thử nghiệm với cỡ mẫu lớn hơn.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M (2006). Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* (3): CD001750.
2. Atkinson P, Koch J, Ledger WL (2014) GnRH agonist mature ovum and a freeze – all strategy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome a retrospective study of OHSS risk and pregnancy rates. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 54:581-5.
3. Devroey O, Polyzos N. P., Blockeel C (2011). An OHSS-free clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod.* 26 (10): 2593-7.
4. Hass J, Zilberberg E, Dar S, Kedem A, Machtinger R, Machtinger R, Orvieto R. Co-administration of GnRH-agonist and hCG for final oocyte maturation (double mature ovum) in patients with low number of oocytes retrieved per number of preovulation follicles. *Journal of Ovarian Research* 2014, 7:77.
5. Hernandez ER (2000). Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: the Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod.* 15(6): 1211-6.
6. Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Ying Andersen C (2014). Rescue of corpus luteum function with peri-ovulatory hCG supplementary in IVF-ICSI GnRH antagonist cycles in which ovulation was mature ovum with a GnRH agonist: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 28: 552-9.
7. Humaidan P, Ejdrup BH, Westergaard LG, Ying Andersen C (2010). 1500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 93 (3)L 847-54.
8. Humaidan P, Engmann L, Benadiva C (2015). Luteal phase supplementation after gonadotropin-releasing hormone agonist mature ovum in fresh embryo transfer. *The American versus European approaches.* *Fertil Steril* 104(4): 879-85.