

TÌM HIỂU MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ THU TINH ỒNG NGHIỆM CỦA BỆNH NHÂN ĐÁP ỨNG KÉM VỚI KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG NĂM 2011

Đào Lan Hương*, Nguyễn Việt Tiên**

TÓM TẮT

Mục tiêu: tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến kết quả thu tinh ống nghiệm của bệnh nhân (BN) đáp ứng kém với kích thích buồng trứng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương (BVPSTW). **Đối tượng và phương pháp:** mô tả hồi cứu, hồ sơ của 612 BN làm thu tinh ống nghiệm (TTON) tại BVPSTW được chẩn đoán là đáp ứng kém với kích thích buồng trứng (KTBT) trong 1 năm từ 1/1/2011-31/12/2011. **Kết quả:** tuổi trung bình là $34,65 \pm 4,78$, FSH ngày 3 trung bình là $7,43 \pm 2,89$ mIU/ml, oestradiol (E2) ngày 3 trung bình là $64,16 \pm 4,69$ pg/ml, siêu âm đếm nang thứ cấp (Antral Follicle Count - AFC) là $6,21 \pm 3,58$ nang. Tỷ lệ có thai của nhóm đáp ứng kém là 16,46%. Tỷ lệ hủy chu kỳ là 8,66%. BN ≤ 35 tuổi thì tỷ lệ có thai cao gấp 2,02 lần so với nhóm BN có tuổi >35 . Nhóm BN có nồng độ FSH ngày 3 <10 mIU/ml có thai cao gấp 2,87 lần so với nhóm có nồng độ FSH ngày 3 >10 mIU/ml, tỷ lệ thai lâm sàng ở nhóm có AFC ở 2 bên buồng trứng >5 nang cao gấp 2,34 lần so với nhóm có AFC <5 , tỷ lệ có thai lâm sàng ở nhóm có niêm mạc tử cung (NMTC) >10 mm cao gấp 2,34 so với nhóm có NMTC <10 mm. **Kết luận:** tuổi, nồng độ FSH ngày 3, AFC, độ dày niêm mạc tử cung (NMTC) là các yếu tố tiên lượng đáp ứng kém và liên quan chặt chẽ đến kết quả của TTON.

SUMMARY

Research some factors related to results of in vitro fertilization of poor responders to ovarian stimulation in National hospital of obstetrics and gynecology (NHOG), 2011

Objectives: Research some factors related to results of in vitro fertilization of patients who were poor response to ovarian stimulation in NHOG. **Methods:** The retrospective study described the profile of 612 in vitro fertilization patients in NHOG who were diagnosed as poor responder to ovarian stimulation in one year from January 1st, 2011 to December 31st, 2011. **Results:** The average age of patients was 34.65 ± 4.78 ; mean FSH in the 3th day is 7.43 ± 2.89 mIU/ml; average of oestradiol (E2) in the 3th day was 64.16 ± 4.69 pg/ml; Antral follicle count (AFC) was 6.21 ± 3.58 . Pregnancy rate of poor responder group was 16.46%. Cycle cancellation rate was 8.66%. For patients under 35 years old, the pregnancy rate was 2.06 times higher than the group of patients who were older than 35. Group of patients with FSH levels <10 mIU/ml in the 3th day has pregnancy rate 2.87 times higher compared with group which had FSH levels >10 mIU/ml in the 3th day, the clinical pregnancy rate in group which AFC >5 was 2.34 times higher than the group which AFC <5 , and the pregnancy rate of group whose lining of the uterus thickness >10 mm is 2.34 times higher than those <10 mm. **Conclusions:** Age, level of FSH in the 3th day, AFC, lining of the uterus thickness are prognostic factors of poor response and closely relate to the results of vitro fertilization.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đáp ứng kém với KTBT là tình trạng số lượng nang noãn ít, số trứng hút được ít, nồng độ estradiol thấp. Hậu quả là giảm số phôi thu được, giảm tỷ lệ có thai, chi phí điều trị tăng. Hiện tượng này thường xảy ra ở những BN trên 35 tuổi, có bất thường về nội tiết cơ bản, tiền sử phẫu thuật trên buồng trứng làm giảm dự trữ buồng trứng nhưng cũng có thể xảy ra ở các trường hợp không có một dấu hiệu tiên lượng đáp ứng kém nào. Trên thế giới, tỷ lệ đáp ứng kém với KTBT ở BN làm TTON xảy ra vào khoảng 9-24% [2]. Tại BVPSTW tỷ lệ đáp ứng kém với KTBT ở BN dùng phác đồ dài là 21% (số liệu 2006) [3]. Cải thiện tỷ lệ có thai lâm sàng ở nhóm BN này là một nhiệm vụ khó khăn đối với những người thực hiện kỹ

thuật hỗ trợ sinh sản. Không ngừng nâng cao chất lượng phục vụ người bệnh, nâng cao tỷ lệ thành công đối với BN đáp ứng kém với KTBT trong TTON tại BVPSTW, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu: tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến kết quả TTON trên BN đáp ứng kém với KTBT tại BVPSTW, trên cơ sở đó lựa chọn đối tượng cho một nghiên cứu lớn hơn, có giá trị về mặt khoa học và ý nghĩa lâm sàng về tiên lượng đáp ứng kém, tư vấn điều trị và cả thể hóa KTBT, nâng cao tỷ lệ thành công của chu kỳ TTON.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu trên 612 BN đáp ứng kém với KTBT trong TTON tại BVPSTW từ 1/1/2011 - 31/12/2011.

*** Tiêu chuẩn lựa chọn BN:**

Tất cả những BN làm thụ tinh trong ống nghiệm tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản BVPSTW trong thời gian nghiên cứu có <4 noãn vào ngày hCG hoặc dưới 4 noãn chọc hút được.

*** Tiêu chuẩn loại trừ BN:**

BN xin noãn hoặc xin phôi

BN có tiền sử phẫu thuật ở buồng trứng, có u xơ tử cung, có lạc nội mạc tử cung

BN >45 tuổi

Hồ sơ không đầy đủ thông tin.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1 Thiết kế nghiên cứu: mô tả hồi cứu.

2.2 Tiến hành:

- Lấy toàn bộ các BN đủ tiêu chuẩn nghiên cứu trong thời gian nghiên cứu.

- Tiêu chí đánh giá BN đáp ứng kém với KTBT: có dưới 4 nang noãn phát triển vào ngày tiêm hCG hoặc dưới 4 noãn chọc hút được.

- Các biến số được đánh giá: đặc điểm của nhóm BN đáp ứng kém, đặc điểm chu kỳ KTBT-TTON, kết quả của TTON, các yếu tố liên quan đến kết quả của TTON.

2.3 Xử lý số liệu: bằng phần mềm Epi-info 6.04

III. KẾT QUẢ

Trong số 612 BN đáp ứng kém với KTBT trong TTON có 53 trường hợp bị hủy chu kỳ do số lượng nang noãn quá ít (1-2 nang) và có 559 trường hợp vẫn tiếp tục điều trị và tất cả đều được làm TTON- tiêm tinh trùng vào bào tương của noãn (Intracytoplasmic Sperm Injection - IVF/ICSI)

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung của BN	SL	TL%
Nguyên nhân vô sinh		
Do vòi	244	39,87
Bất thường tử cung	7	1,14
Lạc nội mạc tử cung	9	1,48
Rối loạn phóng noãn	150	24,51
Tinh trùng bất thường	132	21,57
Do cả 2 vợ chồng	59	9,64
Không rõ nguyên nhân	11	1,79
Trung bình		
Tuổi (năm)	34,65±4,78	
Thời gian vô sinh (năm)	6,40±4,43	

Số BN trong nghiên cứu là 612 với độ tuổi trung bình là 34,65±4,78 (tuổi nhỏ nhất là 24, lớn nhất là 44). Số năm vô sinh trung bình là 6,40±4,43. Nguyên nhân do vòi chiếm tỷ lệ cao nhất là 39,87%

Bảng 2: Đánh giá dự trữ buồng trứng

Đánh giá dự trữ buồng trứng	Trung bình
Tuổi (năm)	34,65±4,78
FSH ngày 3 (mIU/ml)	7,43±2,89
E2 ngày 3 (pg/ml)	64,16±4,70
AFC (nang)	6,21±3,58

Nội tiết cơ bản ngày 3 vòng kinh FSH và E2 trung bình có giá trị tương ứng là 7,43±2,89 mIU/ml và 64,16±4,70 pg/ml. AFC của nhóm đáp ứng kém với KTBT có giá trị trung bình là 6,21±3,58 nang.

Bảng 3: Đặc điểm chu kỳ KTBT-TTON

Đặc điểm chu kỳ KTBT-TTON	SL	TL%
Phác đồ KTBT:		
Dài	330	53,92
Agonls	232	37,91
Antagonls	150	24,51
Kỹ thuật TTON:		
IVF	0	
IVF/ICSI	559	100
Tỷ lệ hủy chu kỳ	53	8,66
Tỷ lệ thai lâm sàng	92	16,46
Trung bình		
Tổng liều FSH (IU)	2908,22±786,45	
Nồng độ E2 ngày 7 (pg/ml)	1006,23±998,54	
Nồng độ E2 ngày hCG (pg/ml)	2208,72±1764,01	
NMTC (mm)	11,45±2,55	
Số noãn	2,66 ± 1,13	

Số lượng BN dùng phác đồ dài chiếm tỷ lệ cao nhất 53,92%, thấp nhất là phác đồ antagonist (chiếm 24,51%), khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Nồng độ E2 ngày hCG trung bình là 2208,72±1764,01 pg/ml. 100% BN được thực hiện kỹ thuật ICSI do số lượng trứng thấp. Tỷ lệ hủy chu kỳ là 8,66%. Tỷ lệ thai lâm sàng của nhóm BN đáp ứng kém là 16,46%.

Bảng 4: Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ thai lâm sàng

	Có thai	Không có thai	OR (95% CI _{95%})
Tuổi (năm)	≤35	64	248
	>35	28	219
FSH ngày 3 (mIU/ml)	≤10	86	389
	>10	6	78
E2 ngày 3 (pg/ml)	≤70	73	371
	>70	19	96
AFC (nang)	>5	53	213
	≤5	39	254
NMTC (mm)	>10	75	305
	≤10	17	162

Tỷ lệ có thai lâm sàng ở nhóm tuổi <35 cao gấp 2,02 lần so với nhóm tuổi >35. BN có nồng độ FSH cơ bản ngày 3 <10 mIU/ml có tỷ lệ thai lâm sàng cao gấp 2,87 lần so với nhóm có nồng độ FSH cơ bản >10 mIU/ml. Tỷ lệ có thai lâm sàng ở nhóm có AFC >5 cao gấp 1,62 lần so với nhóm có AFC <5. Tỷ lệ thai lâm sàng ở nhóm có độ dày NMTC >10 mm cao gấp 2,34 so với nhóm độ dày NMTC <10 mm.

IV. BÀN LUẬN

1. Tuổi của đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu từ bảng 1 cho thấy tuổi trung bình của nhóm đáp ứng kém với KTBT là

34,65±4,78, khả phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Việt Tiến và cộng sự năm 2006 nghiên cứu 336 BN đáp ứng kém với KTBT trong TTON có độ tuổi trung bình là 35,6±4,8 [3]. Ngoài ra nghiên cứu còn cho thấy ở nhóm BN dưới 35 tuổi, tỷ lệ có thai cao gấp 2,02 lần so với nhóm BN trên 35 tuổi với 95% CI 1,22-3,36. Như vậy tuổi là một dấu hiệu dự báo đáp ứng kém, liên quan đến kết quả của BN.

2. Nồng độ FSH cơ bản ngày 3

Theo kết quả bảng 2, nồng độ trung bình FSH ngày 3 là 7,43±2,89 mIU/ml, còn theo nghiên cứu của Nguyễn Việt Tiến và cộng sự (2006), nồng độ trung bình là 7,9±2,2 [3]. Nghiên cứu của Bancsi và cộng sự (2002) cho thấy nồng độ FSH cơ bản ngày 3 trên 15 IU/L thì tỷ lệ thất bại cao gấp 3,9 lần [5]. Watt và cộng sự (2000) nghiên cứu 175 chu kỳ TTON với phụ nữ trên 40 tuổi thấy không có trường hợp nào có thai khi FSH ngày 3 trên 11,1 IU/L [7]. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu tại bảng 4, nhóm BN có nồng độ FSH ngày 3 <10 mIU/ml có thai cao gấp 2,87 lần so với nhóm có nồng độ FSH ngày 3 >10 mIU/ml.

3. Nồng độ E2 ngày 3

Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ E2 ngày 3 trung bình của nhóm đáp ứng kém với KTBT là 64,16±4,70 pg/ml thấp hơn nghiên cứu của Watt A.H (2000) là 75-80 pg/ml [7] nhưng cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Nguyễn Việt Tiến và Phạm Đức Dục (2006) đánh giá kết quả điều trị BN đáp ứng kém bằng phác đồ ngăn trì cùng Trung tâm cho kết quả nồng độ E2 ngày 3 là 48,1±9,3 pg/ml [4]. Tuy nhiên, nghiên cứu cũng cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ có thai giữa nhóm có nồng độ E2 thấp hơn 70 pg/ml và nhóm còn lại.

4. AFC

Bảng 2 và 4 cho thấy số nang thứ cấp trung bình của nhóm BN đáp ứng kém là 6,21±3,58. Tỷ lệ có thai lâm sàng ở nhóm có AFC>5 cao gấp 1,62 lần so với nhóm có AFC<5 với 95%CI 1,01-2,61. Theo Muttukrisna S. và cộng sự (2005), BN có số nang thứ cấp <4 nang thì liên quan đến đáp ứng kém với kích thích buồng trứng và có tỷ lệ hủy bỏ chu kỳ cao hơn so với những BN có trên 4 nang thứ cấp (41% so với 6,4%), tỷ lệ có thai thấp hơn (24% so với 58%) trong TTON [6].

5. Niêm mạc tử cung

Kết quả bảng 3 và 4 cho thấy niêm mạc tử cung trung bình là 11,45±2,55 mm và khi độ dày NMTC >10 mm, tỷ lệ thai lâm sàng cao gấp 2,34 so với nhóm độ dày NMTC <10 mm với

95% CI 1,30-4,27. Điều này là do niêm mạc tử cung dày sẽ giúp cho phôi thai làm tổ tốt hơn trong buồng tử cung và tăng hiệu quả có thai.

6. Phác đồ điều trị

Bảng 3 cho kết quả số BN dùng phác đồ dài chiếm tỷ lệ cao nhất là 53,92%, phác đồ antagonist sử dụng ít nhất (chiếm 24,51%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Phác đồ dài sử dụng thuốc ức chế tuyến yên từ ngày 21 của chu kỳ trước, có thể đã ức chế tuyến yên cao mức. Theo nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hợi (2006), tỷ lệ đáp ứng kém ở BN dùng phác đồ dài là 22,1% [1]. Vì vậy, cần cần nhắc sử dụng phác đồ dài với BN có nguy cơ đáp ứng kém.

7. Tỷ lệ thai lâm sàng

Theo bảng 3, nhóm BN đáp ứng kém trong nghiên cứu là 16,46% tương đương với một số báo cáo trên thế giới là 3,2-20%; nghiên cứu của V.T.N.Lan (2002) là 9,9% [2], Nguyễn Xuân Hợi (2006) là 21% [1], Phạm Đức Dục (2006) là 22% [4]. Như vậy, có thể thấy kết quả điều trị cho nhóm BN đáp ứng kém tại các trung tâm hỗ trợ sinh sản hiện nay đang từng bước phát triển và đạt hiệu quả cao hơn.

V. KẾT LUẬN

Tuổi trung bình của nhóm đáp ứng kém với KTBT là 34,65±4,78 với các chỉ số nội tiết FSH cơ bản 7,43±2,89 mIU/ml, E2 cơ bản 64,16±4,670 pg/ml.

Tỷ lệ có thai của nhóm đáp ứng kém với KTBT là 16,46% có liên quan đến tuổi, FSH cơ bản, AFC và NMTC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Xuân Hợi: Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả KTBT và tỷ lệ có thai lâm sàng trong IVF/ICSI. *Tạp chí Y học thực hành*, 2006, 69 (4), tr.59-64
2. Vương Thị Ngọc Lan: Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. *Tạp chí Sinh sản và Sức khỏe*, 2003, số 5, tr.8-9.
3. Nguyễn Việt Tiến, Nguyễn Xuân Hợi: Đánh giá giá trị của antagonist và agonis trên bệnh nhân có nguy cơ đáp ứng kém với kích thích buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm. *Tạp chí Phụ Sản, số đặc biệt 3-4, 2006, tr.215-219*
4. Nguyễn Việt Tiến, Phạm Đức Dục: Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân đáp ứng kém bằng phác đồ ngăn trì. *Báo cáo tại Hội nghị vô sinh và hỗ trợ sinh sản, tháng 9-2006.*
5. Bancsi L.F., Broekmans F.J., Eijkemans M.J., et al: Predictors of poor ovarian response in in-vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril*, 2002, 77, pp.328-336.
6. Muttukrisna S., McGarrigle H., Wakim R., et al: Antral follicle count, anti-mulerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology. *BJOG*, 2005, 112, pp.1384-1390.
7. Watt A.H., Legedza A.T., Ginsburg E.S.: The prognostic value of age and follicle-stimulating hormone levels in women over forty years of age undergoing in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet*, 2000, 17, pp.264-268. #