

DÁNH GIÁ KẾT QUẢ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG PHÁC ĐỘ NGẮN VÀ PHÁC ĐỘ DÀI Ở BỆNH NHÂN THỤ TINH TRONG ỚNG NGHIỆM BẰNG PHƯƠNG PHÁP BƠM TINH TRÙNG VÀO BÀO TƯƠNG NOÃN

**PHẠM NHƯ THẢO,
PHAN TRƯỜNG DUYỆT, NGUYỄN VIỆT TIẾN**

TÓM TẮT

Mục tiêu: So sánh hiệu quả kích thích buồng trứng của GnRH agonist trong phác đồ dài và phác đồ ngắn ở bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm bằng phương pháp bơm tinh trùng vào bào tương noãn.

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có hai nhóm so sánh thực hiện tại trung tâm hỗ trợ sinh sản bệnh viện Phụ Sản Trung Ương từ tháng 10 năm 2006 đến tháng 3 năm 2007.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Những bệnh nhân được thụ tinh trong ống nghiệm bằng phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương noãn được chọn theo phân nhóm ngẫu nhiên tổng số có 139 bệnh nhân, trong đó 52 bệnh nhân được dùng phác đồ ngắn và 87 bệnh nhân được dùng phác đồ dài. Với phác đồ ngắn, bệnh nhân được tiêm GnRH agonist từ ngày 2 của chu kỳ kinh sau đó được bổ sung gonadotropin vào ngày 3 của chu kỳ kinh. Với phác đồ dài, bệnh nhân được tiêm GnRH agonist vào ngày 21 của chu kỳ kinh trước sau khi đạt được điều hòa xuống (down-regulation) thì được bổ sung gonadotropin.

Kết quả: Thời gian kích thích buồng trứng ở phác đồ ngắn thì ngắn hơn phác đồ dài. Tổng liều gonadotropin ở phác đồ dài thì ít hơn phác đồ ngắn ($1853 \pm 462,05$ so với $2169,23 \pm 590,98$), số noãn được chọc hút ($7,94 \pm 4,64$ so với $4,79 \pm 3,38$), noãn được thụ tinh ($6,51 \pm 4,33$ so với $4,13 \pm 3,14$), phôi được chuyển ($4,01 \pm 1,43$ so với $2,98 \pm 1,23$), tỷ lệ có thai (37,9% so với 15,4%) ở

phác đồ dài cao hơn phác đồ ngắn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Kết luận: Tỷ lệ có thai ở bệnh nhân dùng phác đồ dài 37,9% cao hơn phác đồ ngắn 15,4%.

Từ khóa: buồng trứng, phác đồ dài, phác đồ ngắn, thụ tinh trong ống nghiệm, tinh trùng, bào tương noãn.

SUMMARY

Objectives: To compare the efficacy of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist in a long protocol and a GnRH agonist in a short protocol administration for controlled ovarian hyperstimulation in an ICSI program.

Subjects and method: a randomized trial study. A total of 139 consecutive patients were included in the present study. 53 patients were included in the short protocol and 87 in the long protocol. Patients treated with the short protocol (flare-up) were stimulated on the 2nd day of menstruation, followed by exogenous gonadotropins from 3rd day. Patients treated with the long protocol (down-regulation) were stimulated on the 21st day of menstruation, followed by exogenous gonadotropins after down-regulation.

Results: the duration of stimulation was significantly less in the short protocol than in the long protocol. The total of gonadotropin doses in the long protocol group was found to be significantly less than

the short protocol group (1853 ± 462,05 vs 2169,23 ± 590,98) and the long protocol group the number of retrieved oocytes, fertilized oocytes, embryo transfer, pregnancy rate were found to be significantly higher than the short protocol group ($p < 0,05$).

Conclusions: the pregnancy rate was 37,9% in the long protocol and 15,4% in the short protocol ($p < 0,05$).

Keywords: gonadotropin-releasing hormone, long protocol, short protocol.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trường hợp có thai đầu tiên từ phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm là chu kỳ tự nhiên không có kích thích buồng trứng. Ngày nay, các trung tâm hỗ trợ sinh sản thường kích thích buồng trứng trước khi làm thụ tinh trong ống nghiệm để tăng thêm số lượng nang noãn và tăng tỷ lệ có thai. Một trong những vấn đề quan trọng khi kích thích buồng trứng với gonadotropin (Puregon, Gonal-F) là sự xuất hiện đỉnh LH (luteinizing hormone) sớm làm giảm chất lượng nang noãn. Và nguy cơ này sẽ giảm khi dùng GnRH agonist kết hợp với gonadotropin, khi dùng GnRH agonist thì nồng độ LH cao ở pha nang noãn sẽ bị ức chế và khi đỉnh LH bị ức chế sẽ làm tăng tỷ lệ có thai [8]. Sự kết hợp giữa GnRH agonist với gonadotropin để kích thích buồng trứng thường được dùng trong ba phác đồ: phác đồ cực ngắn, phác đồ ngắn, phác đồ dài. Trong phác đồ cực ngắn GnRH agonist được dùng trong 2-3 ngày từ ngày 2 chu kỳ kinh cùng với kích thích buồng trứng, thường phác đồ cực ngắn không ức chế hết được đỉnh LH [1, 4]. Phác đồ ngắn là dùng GnRH agonist ở pha nang noãn sớm song song với kích thích buồng trứng trong các chu kỳ điều trị. Khi GnRH agonist được dùng ở pha đầu nang noãn hay pha hoàng thể của chu kỳ trước thì gọi là phác đồ dài. Việc dùng những GnRH agonist trong kích thích buồng trứng cho thấy đã cải thiện rõ rệt kết quả của những chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm, làm giảm đáng kể số chu kỳ bị ngưng lại do có đỉnh LH tự nhiên sớm, giảm ngừng trệ phát triển nang noãn, cải thiện tỷ lệ có thai lâm sàng [2, 6]. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: Đánh giá hiệu quả tác dụng của GnRH agonist trong phác đồ ngắn và phác đồ dài ở bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm bằng phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương noãn.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

Chọn ngẫu nhiên những bệnh nhân đến thụ tinh trong ống nghiệm bằng phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương noãn với phác đồ ngắn và phác đồ dài tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương từ tháng 10 năm 2006 đến tháng 3 năm 2007.

2. Phương pháp nghiên cứu.

Tổng số có 139 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên, tuổi từ 23 đến 42, trong đó 52 bệnh nhân dùng phác đồ ngắn và 87 bệnh nhân sử dụng phác đồ dài.

Phác đồ ngắn (nhóm 1): dùng Suprefact 0,6 mg/ ngày vào ngày thứ 2 vòng kinh, đến ngày thứ 3 dùng

gonadotropin (Puregon, Gonal-F) liều gonadotropin tùy thuộc vào tuổi và đáp ứng của buồng trứng trên từng bệnh nhân, lúc này liều Suprefact giảm đi một nửa còn 0,3 mg/ ngày, duy trì đến khi cho HCG. Theo dõi sự đáp ứng buồng trứng bằng siêu âm đầu dò âm đạo và xét nghiệm nồng độ estradiol (E_2). Khi có ít nhất 2 nang đạt kích thước > 17-18mm thì cho tiêm bắp 5000 IU HCG (Pregnyl 5000 IU hay Profasi 5000 IU). Chọc hút noãn sau khi tiêm Pregnyl 5000 IU khoảng 35-36 giờ bằng kim qua siêu âm đầu dò âm đạo.

Phác đồ dài (nhóm 2): dùng Suprefact 0,6 mg/ ngày vào ngày 21 vòng kinh đến khi đạt được down-regulation thường sau 13-14 ngày dùng Suprefact, xét nghiệm thấy LH < 5 IU/L và E_2 < 50 pg/ml, thì bắt đầu cho gonadotropin (Puregon, Gonal-F) liều gonadotropin tùy vào tuổi và đáp ứng của buồng trứng đối với từng bệnh nhân, lúc này liều Suprefact giảm đi một nửa còn 0,3 mg/ ngày và duy trì đến ngày cho HCG. Theo dõi kích thích buồng trứng bằng siêu âm đầu dò âm đạo và xét nghiệm estradiol (E_2). Khi có ít nhất 2 nang đạt kích thước > 17-18mm thì cho tiêm bắp 5000 IU HCG (Pregnyl 5000 IU). Chọc hút noãn sau khi tiêm Pregnyl 5000 IU khoảng 35-36 giờ bằng kim qua siêu âm đầu dò âm đạo.

Noãn sẽ được thụ tinh với tinh trùng, sau 18 giờ sẽ kiểm tra thụ tinh, ngày thứ hai sẽ kiểm tra phôi, chọn những phôi tốt để chuyển phôi vào buồng tử cung vào ngày thứ 2. Sau 14 ngày xét nghiệm β HCG để kiểm tra thai sinh hóa. Siêu âm kiểm tra thai sau 4 tuần.

KẾT QUẢ

Trong số 139 chu kỳ của 139 bệnh nhân thì có 52 chu kỳ được dùng phác đồ ngắn chiếm 37,4% và 87 chu kỳ dùng phác đồ dài chiếm 62,6%.

1. Đặc điểm về đối tượng nghiên cứu.

Bảng 1. Mỗi liên quan về đặc điểm đối tượng nghiên cứu của hai phác đồ

	Nhóm 1	Nhóm 2	P
Tuổi	33,6±4,34	32,82±4,43	0,313
Thời gian vô sinh (năm)	6,44±3,48	5,91±3,28	0,365
Số lần IVF	1,33±0,59	1,39±0,78	0,611
Nồng độ FSH ngày 3	5,94±1,63	6,15±1,45	0,436
Nồng độ LH ngày 3	4,09±1,18	4,32±1,61	0,381
Nồng độ E_2 ngày 3	48,86±21,6	51±35,02	0,69

Trong nhóm nghiên cứu, tuổi trung bình của bệnh nhân là 33,11 ± 4,39; tuổi lớn nhất là 42 và nhỏ nhất là 23. Tuổi trung bình của phác đồ ngắn 33,6 ± 4,34 và phác đồ dài 32,82 ± 4,43; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Thời gian vô sinh trung bình giữa hai phác đồ không có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Số lần làm thụ tinh ống nghiệm trung bình trước đây giữa hai phác đồ khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Nồng độ nội tiết cơ bản (nồng độ FSH và E_2) trung bình giữa hai nhóm phác đồ khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Vì những lý do trên nên có thể so sánh giữa hai nhóm phác đồ với nhau.

2. Đặc điểm của kích thích buồng trứng.

Bảng 2. Các đặc điểm của hai nhóm phác đồ kích thích buồng trứng

	Nhóm 1	Nhóm 2	P
Số ngày dùng Puregon	9,13 ± 0,79	10,37±0,89	<0,01
Liều dùng Puregon ban đầu	237,02 ± 62,52	173,56±43,03	<0,01
Tổng liều Puregon	2169,23±590,98	1853±462,05	<0,01
Nồng độ E ₂ vào ngày cho HCG	2490,096±1340,93	2661,71±154,88	0,492
Số nang ≥ 14mm	6,71±3,92	9,95±5,52	<0,01
Độ dày nội mạc tử cung	10,76±2,7	11,23±1,93	0,276

Trong nhóm phác đồ ngắn có số ngày dùng Puregon ngắn hơn phác đồ dài (9,13 ± 0,79 so với 10,37 ± 0,89), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Liều dùng Puregon ban đầu và tổng liều Puregon ở phác đồ ngắn cao hơn phác đồ dài, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Số nang noãn có kích thước ≥ 14mm ở phác đồ dài nhiều hơn phác đồ ngắn (9,95 ± 5,52 so với 6,71 ± 3,92), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Nồng độ estradiol (E₂) vào ngày cho HCG ở phác đồ dài cao hơn phác đồ ngắn nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Mặc khác, độ dày nội mạc tử cung ở nhóm phác đồ dài cũng dày hơn độ dày nội mạc tử cung trong phác đồ ngắn (11,23 ± 1,93 so với 10,76 ± 2,7) nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3. Kết quả của hai phác đồ.

Bảng 3. Số lượng noãn chọc hút, thụ tinh, có thai của hai phác đồ

	Nhóm 1	Nhóm 2	P
Số lượng noãn được chọc hút	4,79 ± 3,38	7,94 ± 4,64	< 0,01
Số lượng noãn thụ tinh	4,13 ± 3,14	6,51 ± 4,33	< 0,01
Số phôi được chuyển	2,98 ± 1,23	4,01 ± 1,43	< 0,01
Tỷ lệ có thai	15,4%	37,9%	0,005

Số lượng noãn được chọc hút và số noãn thụ tinh ở bệnh nhân dùng phác đồ dài cao hơn phác đồ ngắn (7,94 ± 4,64 so với 4,79 ± 3,38) và (6,51 ± 4,33 so với 4,13 ± 3,14), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Những bệnh nhân được dùng phác đồ dài có số phôi được chuyển vào buồng tử cung nhiều hơn phác đồ ngắn (4,01 ± 1,43 so với 2,98 ± 1,23) và tỷ lệ có thai trong phác đồ dài cao hơn phác đồ ngắn (37,9% so với 15,4%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

BÀN LUẬN

Sử dụng gonadotropin ngoại sinh để kích thích buồng trứng tạo ra nhiều nang noãn phát triển ở người phụ nữ có trục hạ đồi-tuyến yên-buồng trứng bình thường trong những chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm có thể làm xuất hiện 30-50% đỉnh LH (luteinizing hormone) sớm. Khi đỉnh LH sớm xuất hiện

sẽ tác động đến nang noãn làm cho nang bị hoàng thể hóa sớm, giảm tỷ lệ thụ tinh và có thai. Việc dùng GnRH agonist kèm theo gonadotropin sẽ ức chế được nồng độ LH cao tránh được LH sớm, trong khi đó nồng độ E₂ vẫn tăng ở pha nang noãn và liều dùng gonadotropin ngoại sinh ít hơn, có nhiều nang noãn trưởng thành hơn, chất lượng nang tốt hơn.

Nghiên cứu ngẫu nhiên hiệu quả của GnRH agonist trong hai phác đồ ngắn và phác đồ dài chúng tôi nhận thấy:

Số ngày sử dụng gonadotropin (Puregon) ở phác đồ ngắn thì ít hơn phác đồ dài, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Liều gonadotropin được dùng lúc ban đầu trong phác đồ ngắn thì nhiều hơn trong phác đồ dài, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tổng liều gonadotropin dùng trong phác đồ ngắn nhiều hơn trong phác đồ dài, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Trong phác đồ ngắn dù tổng số ngày dùng gonadotropin ít hơn nhưng bệnh nhân được dùng liều gonadotropin khởi đầu cao hơn nên tổng liều dùng gonadotropin cao, vì vậy giá thành cao hơn. Phác đồ ngắn với GnRH agonist thường dùng ở những bệnh nhân đáp ứng kém với buồng trứng. Trong phác đồ ngắn (flare up), GnRH agonist trong 3-5 ngày đầu sẽ kích thích tuyến yên giải phóng ra gonadotropin (FSH, LH) [3, 10], tăng hoạt động của gonadotropin nội sinh trên tế bào vỏ và tế bào hạt buồng trứng.

Độ dày nội mạc tử cung trong phác đồ dài cũng dày hơn trong phác đồ ngắn, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nồng độ estradiol (E₂) vào ngày cho HCG ở nhóm dùng phác đồ dài thì cao hơn ở nhóm dùng phác đồ ngắn, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nồng độ estradiol (E₂) thấp sẽ làm cho noãn còn sống thấp, tỷ lệ thụ tinh thấp [5, 7, 9].

Khi dùng phác đồ dài thì số lượng nang noãn có kích thước ≥ 14mm, số lượng noãn chọc hút được, số noãn thụ tinh, số phôi được chuyển vào buồng tử cung và tỷ lệ có thai cao hơn phác đồ ngắn, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Tuy nhiên, phác đồ dài thời gian điều trị lâu hơn, thời gian tiêm thuốc GnRH agonist nhiều hơn và một số bệnh nhân bị bầm tím chỗ tiêm. Nghiên cứu thấy bệnh nhân được dùng phác đồ dài có các nang noãn phát triển đồng đều hơn.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy số noãn được chọc hút (7,94 ± 4,64 so với 4,79 ± 3,38), noãn được thụ tinh (6,51 ± 4,33 so với 4,13 ± 3,14), phôi được chuyển (4,01 ± 1,43 so với 2,98 ± 1,23), tỷ lệ có thai (37,9% so với 15,4%) ở phác đồ dài cao hơn phác đồ ngắn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Acharya U, Irvine S, Hamilton M, Templeton A (1992), Prospective study of short and ultrashort regimens of gonadotropin-releasing hormone agonist in an in vitro fertilization program. Fertil Steril 58: 1169-1173.

2. Acharya U, Small J, Randall J, Hamilton M, Templeton A (1992), Prospective study of short and long regimens of gonadotropin releasing hormone agonist in in vitro fertilization program, *Fertil Steril* 57: 815-818.
3. Brzyski RG, Muasher SJ, Droesch K, Simoneti S (1988). Follicular atresia associated with concurrent initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist and follicle stimulating hormone for oocyte recruitment. *Fertil Steril* 50: 917-21.
4. Ho PC, Chan YF, So WK, Yeung WS, Chan ST (1993) Luteinizing hormone (LH) surge in patient using buserelin spray during ovarian stimulation for assisted reproduction. *Asia Oceania J Obstet Gynecol* 19: 159-163.
5. Loumaye E, Vankrieken L, Depreester S, Psalti I, Cooman Sde, Thomas K. (1989), Hormonal changes induced by short term administration of gonadotropin - releasing hormone agonist during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and their consequences for embryo development. *Fertil Steril*, 51: 105-11.
6. Loutradis D, Drakakis P, Kallianidis K, Milingos S, Dendrinis S, Michalas S (1999). Oocyte morphology correlates with embryo quality and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 72: 240-4.
7. Loutradis D, Stefanidis K, Drakakis P, Kallianidis K, Kallipolitis G, Elsheih A, et al (2003), Does the addition of menopausal gonadotropin to recombinant FSH in pituitary suppressed women improve clinical pregnancy in an intracytoplasmic sperm injection program? *MEFSJ*, 8: 30-5.
8. Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Kempton WF, Huynk D. (1989), Routine pituitary suppression with leuprolide before ovarian stimulation for oocyte retrieval. *Fertil Steril* 51: 455-459.
9. Palermo GD, Alikani M, Bertoli M, et al (1996). Oolemma characteristics in relation to survival and fertilization patterns of oocytes treated by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 11: 172-6.
10. Ron-El R, Herman A, Golan A, Nachum N, Caspi E (1991). Gonadotropins and combined gonadotropin-releasing hormone agonist gonadotropins protocols in a randomized prospective study. *Fertil Steril* 55: 574-578.