

Đánh giá kết quả điều trị vô sinh trên bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang sử dụng phác đồ GnRH đối vận trong thụ tinh trong ống nghiệm

Evaluation of the result of treatment of infertility in PCOS patients undergoing in vitro fertilization with GnRH antagonist protocol combined with GnRH agonist for triggering final oocyte maturation

Đoàn Xuân Kiên*, Nguyễn Thanh Tùng**,
Đoàn Thị Hằng**

* Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ,
**Học viện Quân y

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị vô sinh của bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN) bằng thụ tinh trong ống nghiệm sử dụng phác đồ GnRH đồng vận kết hợp GnRH đối vận trưởng thành noãn. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu thực hiện trên 140 bệnh nhân HCBTĐN được chẩn đoán và phân loại kiểu hình theo Rotterdam. Kích thích buồng trứng bằng phác đồ GnRH đối vận kết hợp trưởng thành noãn bằng GnRH đồng vận. Đánh giá chất lượng phôi ngày 3 qua hình thái, tỷ lệ có thai ở chu kỳ chuyển phôi thử đầu tiên, tỷ lệ quá kích buồng trứng. **Kết quả:** Từ 140 bệnh nhân HCBTĐN chúng tôi tạo được 1149 phôi ngày 3. Số phôi tốt chiếm tỷ lệ cao nhất (48%), phôi trung bình và phôi xấu bằng nhau bằng 26%. Không có sự khác biệt về chất lượng phôi giữa các nhóm kiểu hình. Tỷ lệ làm tổ trung bình của nghiên cứu là 27,2%, tỷ lệ có thai là 48,6%, tỷ lệ thai lâm sàng là 44,3%, thai tiến triển là 42,1%. Tỷ lệ hội chứng quá kích buồng trứng nhẹ chiếm 5%. Không gặp quá kích buồng trứng mức độ vừa và nặng. **Kết luận:** Sử dụng phác đồ GnRH đối vận kết hợp GnRH đồng vận trưởng thành noãn là một phương pháp an toàn, không ảnh hưởng đến chất lượng phôi cũng như kết quả điều trị vô sinh ở bệnh nhân HCBTĐN.

Từ khóa: Hội chứng buồng trứng đa nang, phác đồ GnRH đối vận, GnRH đồng vận.

Summary

Objective: To evaluate the results of treatment of infertility in PCOS patients undergoing in vitro fertilization with GnRH antagonist protocol combined with GnRH agonist for triggering final oocyte maturation. **Subject and method:** A prospective, descriptive study included 140 patients with PCOS as defined by the Rotterdam 2003 consensus. The ovary was stimulated by GnRH antagonist protocol combined with GnRH agonist for triggering final oocyte maturation. The evaluation was based on the quality of embryos through phormology and the pregnancy rate at the first frozen embryo transfer. **Result:** 1149 day 3 embryos were created from 140 PCOS patients. Good embryos accounted for the highest proportion of 48%, average and poor embryos made up the same proportion of 26%. There was no difference between phenotypes in the quality of embryos. The average implantation rate was 27.2%, pregnancy rate was 48.6%, clinical pregnancy was 44.3% and ongoing pregnancy rate was 42.1%. Mild

Ngày nhận bài: 14/5/2020, ngày chấp nhận đăng: 21/5/2020 Người phản hồi: Đoàn Xuân Kiên; Email: doanxuankien@gmail.com - Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ

ovarian hyperstimulation syndrome accounted for 5%. There was no moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Conclusion:* The utilization of GnRH antagonist protocol combined with GnRH agonist for triggering final oocyte maturation is a safe treatment without affecting the quality of embryos as well as the treatment of infertility in PCOS patients.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, GnRH antagonist protocol, GnRH agonist.

1. Đặt vấn đề

Hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN) là một rối loạn nội tiết phổ biến nhất ảnh hưởng đến phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, với tỷ lệ từ 8 - 13% ảnh hưởng đến nhiều khía cạnh của sức khỏe tổng thể của phụ nữ, với các tác động lâu dài không dừng lại ở độ tuổi sinh sản, chiếm 80% bệnh nhân vô sinh do không phóng noãn [6]. Trong điều trị vô sinh bằng thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) cho bệnh nhân có HCBTĐN trước đây thường sử dụng phác đồ dài đồng vận. Tuy nhiên, gần đây phác đồ kích thích buồng trứng (KTBT) GnRH đối vận có xu hướng ngày càng được sử dụng phổ biến. Hơn nữa theo một số nghiên cứu trên thế giới thì phác đồ GnRH đối vận kết hợp sử dụng GnRH đồng vận gây trưởng thành noãn có nhiều ưu điểm như: Không có hiện tượng hình thành nang chức năng, rút ngắn thời gian điều trị, lượng thuốc dùng ít hơn và đặc biệt giảm nguy cơ mắc hội chứng quá kích buồng trứng (HCQKBT) [6]. Tuy nhiên, đỉnh LH nội sinh khi sử dụng GnRH đồng vận có những đặc điểm khác với đỉnh LH ở chu kỳ tự nhiên cũng như khác với hCG. Mặt khác có nghiên cứu chỉ ra rằng ở bệnh nhân HCBTĐN có rất nhiều yếu tố tác động trực tiếp và gián tiếp làm ảnh hưởng đến noãn, phôi làm giảm chất lượng của noãn và phôi [8]. Từ các yếu tố trên người ta lo ngại khi sử dụng phác đồ GnRH đối vận KTBT kết hợp trưởng thành noãn bằng GnRH đồng vận sẽ làm ảnh hưởng đến chất lượng phôi từ đó ảnh hưởng đến kết quả điều trị vô sinh của bệnh nhân. Do vậy đánh giá kết quả điều trị vô sinh có vai trò quan trọng giúp làm rõ vấn đề trên.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 140 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán HCBTĐN theo tiêu chuẩn Rotterdam [9] [có hai trong ba đặc điểm sau: (1) Dấu hiệu cường androgen lâm sàng và/hoặc sinh hóa (Hyperandrogenism - HA); (2)

Rối loạn phóng noãn (Ovulation dysfunction - OD); và (3) Hình ảnh buồng trứng đa nang (Polycystic ovarian morphology - PCOM)]. Kiểu hình được phân loại gồm: Kiểu hình A: HA + OD + PCOM; kiểu hình B: HA + OD; kiểu hình C: HA + PCOM; và kiểu hình D: OD + PCOM [9]. BN được làm IVF sử dụng phác đồ GnRH đối vận kết hợp GnRH đồng vận trưởng thành noãn.

Địa điểm tại Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y.

Thời gian nghiên cứu từ tháng 07/2017 đến 9/2019.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu, có sử dụng so sánh nhiều tỷ lệ.

Phương pháp nghiên cứu

Bệnh nhân được kích thích buồng trứng sử dụng phác đồ GnRH đối vận. Thuốc FSH được dùng từ ngày thứ 2 chu kỳ kinh, các dạng FSH thường dùng: Follitropin α (Gonal-f; Merck Serono, Ý) hoặc follitropin β (Puregon; Organon; Hà Lan). Liều FSH đầu thường dùng từ 100 - 200IU. Vào ngày thứ 6 của KTBT thì bổ sung GnRH đối vận, sản phẩm thường sử dụng là: Cetrotide (Merck Serono, Ý hoặc Orgalutran (ganirelix) 0,25mg Organon, Ailen). Siêu âm theo dõi nang noãn và điều chỉnh liều cho phù hợp vào các ngày thứ 6 và thứ 8, 10 của KTBT. Tiếp tục theo dõi khi trên siêu âm có trên 2 nang noãn đạt kích thước $\geq 18\text{mm}$ thì sử dụng GnRH đồng vận (thường dùng diphereline 0,2mg tiêm dưới da) để trưởng thành noãn. Noãn sẽ được lấy bằng chọc hút dưới hướng dẫn siêu âm qua đường âm đạo sau khi tiêm thuốc trưởng thành nang noãn trong khoảng thời gian 35 giờ. Thụ tinh bằng kỹ thuật ICSI. Đánh giá chất lượng phôi nuôi cấy ngày 3 được chia thành 3 cấp độ tốt, trung bình và xấu, dựa vào các đặc điểm như số lượng phôi bào và độ đồng đều giữa các phôi bào, tỷ lệ mảnh vỡ bào tương theo tiêu chuẩn đồng thuận

phân loại noãn, phôi [2]. Đánh giá kết quả điều trị vô sinh bằng tỷ lệ có thai, tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ thai tiến triển tại chu kỳ chuyển phôi trữ đầu tiên. Xác định có thai khi 14 ngày sau chuyển phôi mà xét nghiệm $\beta\text{hCG} > 25\text{IU/l}$. Thai lâm sàng được xác định khi siêu âm thấy hình ảnh túi ối sau 5 - 6 tuần chuyển phôi (bao gồm cả thai ngoài tử cung). Thai tiến triển được xác định khi thai phát triển đến ≥ 12

tuần. Phân loại HCQKBT theo tiêu chuẩn Golan thành 3 mức độ: Nhẹ, vừa, nặng [4].

Trường hợp so sánh giá trị trung bình giữa các nhóm kiểu hình chúng tôi sử dụng kiểm định One-Way ANOVA để đánh giá sự khác biệt của các nhóm nghiên cứu. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Kết quả

3.1. Đánh giá phân loại phôi ngày 3 tạo được

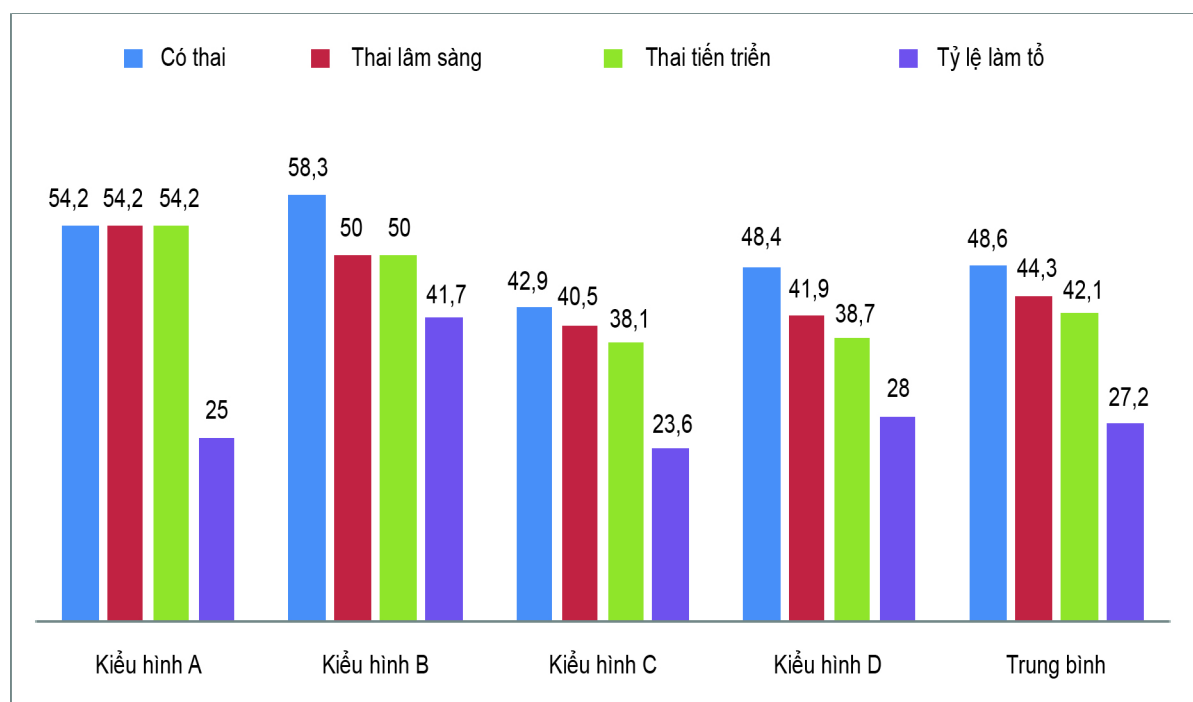
Bảng 1. Đánh giá phân loại chất lượng phôi ngày 3

Phân loại phôi	Kiểu hình				Tổng n (%)	P (*)
	A(24) n (%)	B(12) n (%)	C(42) n (%)	D(62) n (%)		
Tốt	84 (41,6)	50 (45,5)	141 (46,2)	276 (51,9)	551 (48,0)	0,18
Trung bình	53 (26,2)	28 (25,4)	89 (29,2)	129 (24,2)	299 (26,0)	0,98
Xấu	65 (32,2)	32 (29,1)	75 (24,6)	127 (23,9)	299 (26,0)	0,32
Tổng	202	110	305	532	1149	

(*): One-Way ANOVA Test.

Tỷ lệ phôi tốt là 48%, không có sự khác biệt về chất lượng phôi giữa các kiểu hình.

3.2. Kết quả sau chuyển phôi



Biểu đồ 1. Phân bố tỷ lệ có thai theo nhóm kiểu hình

Tỷ lệ có thai của nhóm nghiên cứu là 48,6%, thai lâm sàng 44,3%, thai tiến triển là 42,1%, tỷ lệ làm tổ 27,2%. Sự khác biệt về các tỷ lệ có thai giữa các nhóm kiểu hình không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.3. Hội chứng quá kích buồng trứng

Tỷ lệ và mức độ của hội chứng được đánh giá tại thời điểm sau tiêm trưởng thành noãn và thời điểm sau chuyển phôi trữ.

Bảng 2. Phân loại quá kích buồng trứng

Quá kích BT	Kiểu hình				Tổng (%)
	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	
Nhẹ	2 (8,3)	0	2(4,8)	3(4,8)	7(5,0)
Vừa	0	0	0	0	0
Nặng	0	0	0	0	0
Tổng	2	0	2	3	7

Có 7 bệnh nhân (5%) có biểu hiện của HCQKBT nhẹ ở 1 - 3 ngày đầu sau trưởng thành noãn.

4. Bàn luận

Về đánh giá phân loại phôi ngày 3 dựa vào các đặc điểm hình thái. Theo nghiên cứu của Dương Đình Hiếu và cộng sự (2016) đánh giá trên 1323 phôi nuôi cấy ngày 3 (bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên) thấy số phôi tốt là 28,3%, phôi trung bình là 43,4% và phôi xấu là 28,3% [1]. Như vậy, tỷ lệ phôi tốt trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả trong nghiên cứu trên cũng được thực hiện cùng

trung tâm từ 2011 đến 2014. Nghiên cứu của Singh N và cộng sự (2014) so sánh phác đồ GnRH đối vận và phác đồ dài đồng vận ở bệnh nhân HCBTĐN thấy rằng số phôi độ 1 trung bình là 74,1% ở phác đồ đối vận so với 81,1% ở phác đồ đồng vận, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [10].

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đông lạnh phôi toàn bộ và chuyển phôi trữ ở chu kỳ sau đó. Kết quả được đánh giá ở chu kỳ chuyển phôi trữ đầu tiên.

Bảng 3. Kết quả điều trị vô sinh của một số nghiên cứu

Tác giả, năm	Xác định có thai (%)	Tỷ lệ làm tổ (%)	Thai lâm sàng (%)	Thai tiến triển (%)
Engmann L., 2008 [3]	63,3	36	56,7	53,3
Haydardedeoglu, 2012 [5]	63,3	33,3		40,0
Singh N., 2014 [10]			30,3	
Chúng tôi, 2020	48,6	27,2	44,3	42,1

Một số nghiên cứu sử dụng phác đồ GnRH đối vận trên bệnh nhân HCBTĐN (Bảng 3). Tỷ lệ thai lâm sàng từ 30,3 - 56,7%, tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi là 44,3%. Tỷ lệ thai tiến triển dao động từ 40 - 53,3%, tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi là 42,1%. Trong đó chỉ có 1 nghiên cứu của Engmann

L [3] sử dụng trưởng thành noãn bằng GnRH đồng vận còn các nghiên cứu còn lại trưởng thành noãn bằng hCG. Thấy rằng kết quả điều trị vô sinh bằng thụ tinh trong ống nghiệm trên bệnh nhân HCBTĐN trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với một số tác giả trên.

Về tỷ lệ mắc HCQKBT tác giả Mourad S (2017) tiến hành phân tích gộp trên 27 thử nghiệm lâm sàng thấy rằng: Sử dụng phác đồ GnRH đối vận, trưởng thành noãn bằng GnRH đồng vận làm giảm nguy cơ quá kích buồng trứng [7]. Tác giả Teede H (2018) cũng khuyến cáo sử dụng phác đồ GnRH đối vận cho nhóm bệnh nhân HCBTĐN để làm giảm nguy cơ HCQKBT [6]. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như các báo cáo trên, chúng tôi chỉ gặp 5% bệnh nhân có biểu hiện của HCQKBT mức độ nhẹ như: Đau tức bụng, khó chịu và có dịch cùng đồ dưới 10cm. Các triệu chứng này chỉ xuất hiện khoảng 1 - 3 ngày sau khi trưởng thành noãn, sau đó các triệu chứng giảm dần.

Bệnh nhân của chúng tôi được đồng phôi toàn bộ và chuyển phôi trữ khi buồng trứng đã trở về trạng thái bình thường sau chọc hút noãn nên cũng không gặp hội chứng QKBT thứ phát sau khi có thai. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa khẳng định sử dụng phác đồ GnRH đối vận ở nhóm bệnh nhân HCBTĐN an toàn hơn do giảm nguy cơ HCQKBT đặc biệt khi kết hợp trưởng thành noãn bằng GnRH đồng vận.

5. Kết luận

Số phôi tốt chiếm tỷ lệ cao nhất (48%), phôi trung bình và phôi xấu bằng nhau bằng 26%. Không có sự khác biệt về số lượng và chất lượng phôi giữa các nhóm kiểu hình.

Tỷ lệ làm tổ trung bình của nghiên cứu là 27,2%, tỷ lệ có thai là 48,6%, tỷ lệ thai lâm sàng là 44,3%, thai tiến triển là 42,1%.

Tỷ lệ hội chứng quá kích buồng trứng nhẹ chiếm 5%. Không gặp quá kích buồng trứng mức độ vừa và nặng.

Tài liệu tham khảo

- Dương Đình Hiếu (2016) *Nghiên cứu hình thái và đánh giá liên tục phôi 3 và 5 ngày tuổi của bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm*. Luận án Tiến sĩ Y học - Học viện Quân Y.
- Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group Embryology (2011). *Istanbul consensus workshop on embryo Assessment: Proceedings of an expert meeting*. *Reprod Biomed Online* 22(6): 632–646.
- Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D et al (2008) *The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: A prospective randomized controlled study*. *Fertil Steril*. 89(1): 84–91.
- Golan A, Ron-El R, Herman Ar et al (1989) *Ovarian hyperstimulation syndrome: An update review*. *Obstet Gynecol Surv* 44(6): 430–440.
- Haydardedeoglu B, Kilicdag EB, Parlakgumus AH et al (2012) *IVF/ICSI outcomes of the OCP plus GnRH agonist protocol versus the OCP plus GnRH antagonist fixed protocol in women with PCOS: A randomized trial*. *Arch Gynecol Obstet* 286(3): 763-769.
- Helena Teede (2018) *International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018*.
- Mourad S, Brown J, Farquhar C (2017). *Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews*. *Cochrane Database Syst Rev* (1).
- Qiao J, Feng HL (2011) *Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: Impact on oocyte maturation and embryo developmental competence*. *Hum Reprod Update* 17(1): 17-33.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004) *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome*. *Fertil Steril* 81(1): 19-25.
- Singh N, Naha M, Malhotra N et al (2014) *Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist with GnRH antagonist in polycystic ovary syndrome patients undergoing in vitro fertilization cycle: Retrospective analysis from a tertiary center and review of literature*. *J Hum Reprod Sci* 7(1): 52-57.