

KHỞI ĐỘNG TRƯỞNG THÀNH CUỐI CÙNG CỦA NOÃN BÀO VỚI BOLUS 0,2MG TRIPTORELINE KÈM NÂNG ĐỖ HOÀNG THỂ VỚI 1500IU hCG CẢI THIỆN TỈ LỆ THÀNH CÔNG CỦA CÁC CHU KỲ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG - BƠM TINH TRÙNG: MỘT PILOT STUDY TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Phạm Văn Đức*, Âu Nhật Luân*

Tóm tắt

Mục tiêu: So sánh hiệu quả của khởi động trưởng thành cuối cùng của noãn bào bằng GnRHa với 1 liều duy nhất 0.2 mg triptoreline (*Dipherelin*®) có hỗ trợ hoàng thể với 1500 IU u-hCG vào ngày bơm tinh trùng với khởi động trưởng thành cuối cùng của noãn bào bằng 5000 IU u-hCG (*Pregnyl*® 5000 IU) thực hiện trên các chu kỳ kích thích buồng trứng hoặc chu kỳ kích thích buồng trứng nhẹ có bơm tinh trùng vào buồng tử cung. **Phương pháp nghiên cứu:** Dân số mục tiêu là các bệnh nhân đến khám tại Phòng khám Hiếm muộn thuộc khoa Phụ Sản bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM, có chỉ định thực hiện bơm tinh trùng vào buồng tử cung, trong giai đoạn từ 2009-2012. Mọi đối tượng thuộc dân số mục tiêu đều phải qua tổng soát khảo sát nguyên nhân hiếm muộn, thỏa các điều kiện: (1) có ít nhất một ống dẫn trứng thông tốt về chức năng, hoàn tất ít nhất một chu kỳ trọn vẹn từ khởi đầu đến kỳ kinh tiếp theo, hoặc theo dõi thai kỳ đến hết 12 tuần vô kinh. **Kết quả:** Tất cả có 547 đối tượng thỏa tiêu chuẩn thu nhận vào nghiên cứu. 284 đối tượng được thực hiện khởi động trưởng thành sau cùng của noãn bào với 5000 IU u-hCG và 263 đối tượng với 0.2 mg Triptoreline và nâng đỗ hoàng thể bằng 1500 IU u-hCG vào ngày thực hiện IUI. Tổng cộng có 1375 chu kỳ IUI đã được hoàn tất, trong đó 734 chu kỳ IUI được thực hiện sau khởi động bằng 5000 IU u-hCG và 641 chu kỳ IUI được thực hiện sau khởi động với GnRHa có hỗ trợ với 1500 IU u-hCG vào ngày IUI. Có sự tương đồng giữa 2 nhóm nghiên cứu về phương pháp thực hiện kích thích phóng noãn (ovulation induction) hoặc kích thích buồng trứng nhẹ (mild ovarian stimulation), số nang noãn có kích thước $\geq 17\text{mm}$ ở ngày quyết định khởi động trưởng thành noãn bào, độ dày nội mạc tử cung ở ngày quyết định khởi động trưởng thành noãn bào và về phương pháp bổ sung hoàng thể cho pha II. Nhóm GnRHa có tỷ lệ thai sinh hóa và thai tiến triển cao hơn nhóm u-hCG và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về tỷ lệ đa thai và thai ngoài tử cung. Tỷ lệ thai sinh hóa thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm u-hCG so với nhóm GnRHa (OR 0.686; 95%CI 0.519-0.905). Ti

lệ thai tiến triển thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm u-hCG so với nhóm GnRHa (OR 0.692; 95%CI 0.518-0.924). **Kết luận:** Sử dụng GnRH agonist để khởi động trưởng thành noãn sau cùng của noãn bào có hỗ trợ bằng 1500 IU u-hCG ở các chu kỳ OI/MOS-IUI cải thiện tỷ lệ thai sinh hóa và thai lâm sàng.

Abstracts

Improvement of successful rate of ovulation induction with intra uterine insemination by final oocyte maturation trigger with GnRH-a under a bolus of 0.2Mg and luteal phase support with 1500 IU of u-hCG: a pilot study in Hospital of Ho Chi Minh city University of Medicine and Pharmacy

Objectives: To compare effects of final oocyte maturation trigger with GnRHa under a bolus of 0.2 mg triptoreline (*Dipherelin*®) and luteal phase support with 1500 IU of u-hCG on the day of IUI versus trigger with 5000 IU of u-hCG (*Pregnyl*® 5000 IU) performed in ovulation induction or mild ovarian stimulation with IUI cycles. **Methods:** Objective population: women who came to Infertility Clinic in Geneco-Obstetric Department of Hospital of Ho Chi Minh city University of Medicine and Pharmacy, and were indicated to IUI from 2009 to 2012. All participants had completed infertile etiologic examinations and fully met these conditions: having at least 1 functional patent fallopian tube, at least 1 complete menstrual cycle follow-up or pregnancy follow-up to 12 weeks. **Results:** 547 cases meeting the criteria, including 284 cases of final oocyte maturation trigger with 5000 UI of u-hCG was performed and 263 of trigger with a bolus of 0.2 mg triptoreline (*Dipherelin*®) and luteal phase support with 1500 IU of u-hCG on the day of IUI. Among 1375 total of completed IUI cycles, 734 cycles were performed after 5000 UI u-hCG trigger and 641 after GnRHa trigger supported with 1500 UI of u-hCG on the IUI day. Ovulation induction / mild ovarian stimulation method, number of oocyte ≥ 17 mm on the maturation trigger day, endometrial thickness on the maturation trigger day, and luteal support method in second phase were similar in 2 groups. Primary outcomes: The dual trigger-CLR group had significantly higher rates of biochemical or ongoing pregnancy compared with the u-hCG group. There was no significant difference between the 2 groups in multiple pregnancy and ectopic pregnancy rates. The biochemical pregnancy rate was significantly lower in u-hCG group than in dual trigger-CLR group (OR 0.686; 95%CI 0.519-0.905). The ongoing pregnancy rate was significantly lower in u-hCG group than in dual trigger-CLR group (OR 0.692; 95%CI 0.518-0.924). **Conclusion:** GnRH agonist in final oocyte maturation trigger with 1500 IU of u-hCG for luteal support in OI/MOS-IUI cycles improved biochemical and clinical pregnancy rates.

(*) Bệnh viện Trường Đại học Y Dược TP.HCM

Đặt vấn đề

Bơm tinh trùng vào buồng tử cung (IUI) là điều trị phổ biến ở các nước đang phát triển. Trưởng thành noãn sau cùng là bước quan trọng trước IUI, đã có nhiều thuốc sử

dụng cho mục đích này, phổ biến nhất là uHCG. Trong chu kỳ IUI có sử dụng một bolus GnRH agonist (*Dipherelin*® 0.2mg) giúp trưởng thành noãn sau cùng nhờ gây ra hiệu ứng Flare up để tạo ra một đỉnh

gonadotropin nội sinh. Đặc điểm không hoàn toàn giống với đỉnh gonadotropin trong tự nhiên. Đỉnh LH tạo bởi một bolus GnRH agonist chỉ có 2 pha và kéo dài khoảng 20 giờ, với sự tăng cao nhanh chóng của cả hai loại Gonadotropin là LH và FSH^[1]. Trong khi đó, đỉnh gonadotropin sinh lý của chu kỳ tự nhiên dài hơn và có ba pha. Cả hai đỉnh này có một sự khác biệt quan trọng so với khởi động bằng hCG là sự hiện diện của đỉnh FSH ảnh hưởng tốt đến nhân tế bào và khối tế bào hạt thông qua tạo lập thụ thể LH. Thực ra, GnRH agonist đã được sử dụng để khởi động trưởng thành cuối cùng của noãn bào trong chu kỳ IVF nhằm mục đích loại trừ hoàn toàn quá kích buồng trứng^[2]. Tuy nhiên, kết cục thai lâm sàng quá thấp của kiểu khởi động này là do tiêu hủy hoàng thể sớm và bất hồi phục. Đã có nhiều nỗ lực giải cứu hoàng thể như bổ sung hCG liều thấp vào ngày chọc hút noãn như uhCG 1500 IU (Dual trigger)^{[3],[4]}. Đã có vài nghiên cứu sử dụng GnRH agonist để trưởng thành noãn sau cùng trên chu kỳ IUI cho thấy hiệu quả tương tự với uhCG^{[5],[6]}. Do đây là nghiên cứu đầu tiên ở chu kỳ IUI và chưa loại trừ khả năng có tiêu hủy hoàng thể sớm ảnh hưởng đến kết cục của chu kỳ IUI, nên chúng tôi thực hiện bổ sung uhCG 1500IU (kiểu Dual trigger) vào ngày bơm tinh trùng vào buồng tử cung. Vẫn còn ít nghiên cứu đánh giá vai trò của kiểu Dual trigger này đối với kích thích nhẹ trên chu kỳ IUI, từ đó có thể mở rộng nghiên cứu sử dụng kiểu Dual trigger này trong các chu kỳ thụ tinh ống nghiệm nhẹ.

Mục tiêu nghiên cứu

So sánh hiệu quả của một liều duy nhất GnRHa (Dipherelin® 0.2mg) bổ sung 1500IU uhCG (kiểu Dual trigger) so với uhCG (pregnyl 5000UI) trên trưởng thành noãn sau cùng ở các chu kỳ bơm tinh trùng

vào buồng tử cung trên các kết cục sau:

Tiền phát: thai sinh hóa, thai lâm sàng diễn tiến, sảy thai, đa thai, thai ngoài tử cung.

Thứ phát: phóng noãn, chất lượng pha hoàng thể, cần hỗ trợ pha hoàng thể

Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng bước đầu (Pilot study)

Phương pháp nghiên cứu

Tất cả các đối tượng nghiên cứu phải khảo sát nguyên nhân hiếm muộn và có chỉ định IUI như:

- Có rối loạn phóng noãn có chỉ định dùng thuốc kích noãn như khó kích noãn, thất bại nhiều lần với TI, do tác dụng phụ của thuốc kích thích noãn là đặc chất nhầy CTC

- LNMTC phúc mạc nhẹ- tối thiểu
- Thất bại theo dõi, lớn tuổi ≥ 35 tuổi
- Nguyên nhân nam
- Chưa rõ nguyên nhân

Các đối tượng theo dõi phát triển nang noãn trên chu kỳ tự nhiên hay có kích thích noãn bằng siêu âm đầu dò đường âm đạo, theo dõi chất nhầy cổ tử cung bằng mỏ vịt trước khi tiến hành siêu âm.

Trưởng thành noãn sau cùng khi có ít nhất 1 nang noãn kích thước ≥ 17 mm, chúng tôi tiến hành nghiên cứu qua hai giai đoạn:

Từ 2009 đến 10/2010 chúng tôi sử dụng uhCG (pregnyl 5000UI)

Từ 11/2010 đến 5/2012 chúng tôi sử dụng một liều duy nhất GnRHa (Dipherelin® 0.2mg).

Bơm tinh trùng vào buồng tử cung được tiến hành 36 giờ sau khi trigger và tiêm bắp thịt 1500 IU pregnyl đối với các đối tượng sử dụng một bolus GnRHa (Dipherelin® 0.2mg).

Tái khám rụng trứng sau 2 ngày bằng siêu âm và theo dõi chất nhầy cổ tử cung

Theo dõi chất lượng pha hoàng thể bằng việc đánh giá độ dài của pha hoàng thể và chất lượng tế bào cổ tử cung.

Hỗ trợ pha hoàng thể với progesterone tùy vào kết quả đánh giá lâm sàng 2 ngày sau rụng trứng, chỉ bổ sung khi cần thiết, không sử dụng thường qui trên lâm sàng.

Tiêu chí chọn mẫu

Phụ nữ đã lập gia đình mong con, thời gian hiếm muộn ≥ 1 năm

Đã khảo sát nguyên nhân hiếm muộn có chỉ định IUI

Có ít nhất 1 ống dẫn trứng thông về mặt chức năng trên HSG, vHSG, hay đã nội soi chẩn đoán

Đối tượng phải theo dõi đầy đủ ít nhất một chu kỳ IUI từ đầu kỳ kinh này đến đầu kỳ tiếp theo, nếu có thai phải hoàn tất theo dõi thai kỳ đến hết 12 tuần vô kinh.

Tiêu chuẩn loại trừ

Không có chỉ định IUI

Không hoàn tất chu kỳ điều trị, không theo dõi thai kỳ

Có hơn 3 noãn bào ≥ 17 mm vào ngày trưởng thành noãn sau cùng

IVF chuyển thành IUI

Phân tích số liệu

Nhập và xử lý số liệu theo chương trình SPSS 13.0. Phân tích số liệu gồm 2 bước: bước 1 mô tả và phân tích đơn biến dùng hồi quy Logistic (Logistic Regression model); bước 2 dùng mô hình hồi quy đa biến nhằm kiểm soát các yếu tố gây nhiễu để tính OR hiệu chỉnh (OR*) cho các biến số. Các phép kiểm đều thực hiện với độ tin cậy 95%.

Vấn đề y đức

Nghiên cứu không phạm y đức vì bệnh nhân được khám và điều trị theo phác đồ bệnh viện, các thuốc kích thích nang noãn và thuốc trưởng thành noãn sau cùng được sử dụng rộng rãi và được báo cáo nhiều trong các y văn.

Kết quả nghiên cứu

Đặc điểm đối tượng tham gia nghiên cứu

Bảng 1. Các đặc điểm phân bố giữa hai nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm uhCG (n = 284)	Nhóm GnRHa (n = 263)	Trị số p
Tuổi	31.1 $\pm$ 4.3	31.6 $\pm$ 4.3	p = 0.706
Năm hiếm muộn	4.3 $\pm$ 3.3	4.4 $\pm$ 3.0	p = 0.673
Chỉ số khối (BMI)	20.14	26.12	p = 0.073
Số chu kỳ IUI	2.8 $\pm$ 1.6	2.3 $\pm$ 1.3	p = 0.56
Số noãn ≥ 17	1.13 $\pm$ 0.68	1.14 $\pm$ 0.391	p = 0.185
Kích thước noãn	18.99 $\pm$ 2.32	18.98 $\pm$ 2.44	p = 0.37
Độ dày NMTC	8.2 $\pm$ 2.3	8.3 $\pm$ 2.2	p = 0.227
TMSC	4.46 $\pm$ 2.96	4.40 $\pm$ 3.45	p = 0.092

Các đặc điểm trên phân bố đều trong hai nhóm và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Đặc điểm nguyên nhân hiếm muộn có chỉ định IUI phân bố đều giữa hai nhóm và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p = 0.907. Chúng tôi phân tích 1375 chu kỳ IUI với đặc điểm phân bố số chu kỳ IUI giữa hai nhóm nghiên cứu không khác biệt có ý

nghĩa thống kê với p > 0.05. Đặc điểm kích thích buồng trứng trước IUI phân bố đều giữa hai nhóm nghiên cứu, và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0.05. Phân bố chu kỳ IUI giữa hai nhóm đều nhau và khác biệt không có ý nghĩa thống kê p > 0.05. Kể cả phân tầng thuốc kích thích hay theo dõi noãn trên chu kỳ tự nhiên cũng không ảnh hưởng đến kết cục thai lâm sàng tiến triển.

Phân bố kết cục lâm sàng giữa hai nhóm nghiên cứu

Bảng 2. Phân bố kết cục lâm sàng giữa hai nhóm nghiên cứu

Kết cục	Nhóm uhCG (n = 734)	Nhóm GnRHa (n = 641)	Trị số p
Kết cục thứ phát			
Phóng noãn	685/49 (93.3%)	620/21 (96.7%)	0.004
Chất lượng pha hoàng thể	641/41 (87,3%)	553/88 (86,3%)	0.563
Hỗ trợ hoàng thể	496/238 (67.6%)	384/257 (59.9%)	0.03
Kết cục nguyên phát			
Thai sinh hóa	119/615 (16.2%)	142/499 (22.2%)	0.005
Thai tiến triển	106/628 (14.4%)	127/514 (19,8%)	0.008
Đa thai	4 (0.545%)	5 (0.78%)	0.59
Thai ngoài tử cung	4 (0.545%)	3 (0.47%)	0.841

Kết cục nguyên phát: nhóm trưởng thành noãn sau cùng với GnRH agonist kiểu Dual trigger có tỷ lệ thai sinh hóa và thai lâm sàng tiến triển cao hơn nhóm sử dụng uhCG và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$.

Kết cục thứ phát: tỷ lệ phóng noãn và không cần hỗ trợ pha hoàng thể của nhóm sử dụng GnRH agonist cao hơn nhóm sử dụng uhCG.

Trong khi các kết cục khác như chất lượng pha hoàng thể, tỷ lệ đa thai và thai ngoài tử

cung không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm.

Chúng tôi nhận thấy không có sự sụt giảm tỷ lệ thai lâm sàng từ tỷ lệ thai sinh hóa ở nhóm sử dụng GnRH agonist (22.2% xuống còn 19.8%) so với nhóm sử dụng uhCG (16.2% xuống còn 14.4%), sự khác biệt này khoảng 2% và không khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu.

Phân tích hồi qui đơn biến xác định mối liên quan của các yếu tố và tần suất thai sinh hóa

Bảng 3. Phân tích hồi qui đơn biến xác định mối liên quan của các yếu tố và tần suất thai sinh hóa

Các yếu tố	OR	95% CI của OR		Trị số p
Tuổi	0.938	0.716	1.230	0.644
Năm hiếm muộn	1.173	0.890	1.547	0.257
BMI	0.854	0.648	1.126	0.264
Nguyên nhân	0.894	0.680	1.177	0.426
Số chu kỳ IUI	1.205	0.913	1.590	0.187
TMSC	0.921	0.685	1.238	0.585
Trigger	0.680	0.519	0.891	0.05
Phóng noãn	8.419	2.050	34.58	0.000
Hoàng thể	5.814	2.824	11.97	0.000
Nâng đỡ hoàng thể	0.833	0.631	1.099	0.195

Kết quả phân tích hồi qui đơn biến cho thấy các yếu tố như tuổi, thời gian hiếm muộn, chỉ số khối cơ thể (BMI), nguyên nhân hiếm muộn, số chu kỳ IUI, tổng lượng tinh trùng di động, cần hỗ trợ pha hoàng thể không liên quan đến tỷ lệ thai sinh hóa.

Chu kỳ IUI có trưởng thành noãn sau cùng bằng uhCG làm giảm tỷ lệ thai sinh hóa 1.47 lần (1/0.680) so với nhóm sử dụng GnRH agonist (kiểu Dual trigger). Tương tự, nhóm có phóng noãn bình thường và chất lượng phóng noãn và hoàng thể tốt có liên quan đến tỷ lệ thai sinh hóa.

Phân tích hồi qui đa biến xác định các yếu tố liên quan đến tỷ lệ thai sinh hóa

Bảng 4: Phân tích hồi qui đa biến xác định các yếu tố liên quan đến tỷ lệ thai sinh hóa

Các yếu tố	OR*	95% CI của OR*	Trị số p
Tuổi	1.011	0.975-1.047	0.562
Năm HM	0.975	0.932-1.021	0.285
BMI	1.441	0.093-22.36	0.794
Nguyên nhân HM	0.955	0.872-1.047	0.330
Số chu kỳ	1.110	1.006-1.225	0.038
Kích thích	0.949	0.821-1.097	0.480
Số noãn	0.823	0.667-1.014	0.067
NMTC	1.019	0.958-1.085	0.548
TMSC	0.976	0.935-1.018	0.251
Trigger	0.686	0.519-0.905	0.008
Phóng noãn	2.380	0.523-10.83	0.262
Hoàng thể	5.250	2.385-11.56	0.000
Nâng đỡ hoàng thể	0.862	0.647-1.149	0.311

Sau khi đưa 13 biến số vào phương trình hồi quy đa biến nhằm kiểm soát các yếu tố gây nhiễu, kết quả những biến có OR* thay đổi không đáng kể so với khi phân tích đơn biến và không thay đổi khuynh hướng liên quan như: loại thuốc trưởng thành noãn sau cùng (OR* = 0.686 so với OR = 0.680), chất lượng hoàng thể tốt (OR* = 5.250 so với OR = 5.814).

Ngược lại, yếu tố phóng noãn khi phân tích đơn biến có liên quan đến tỷ lệ thai sinh hóa nhưng khi đưa vào phân tích đa biến thì mối liên quan này không còn tồn tại (OR* = 2.380, p = 0.262 so với OR = 8.419, p = 0.000). Biến này thay đổi cả về OR (>50%)

và khuynh hướng liên quan (p = 0.262 trong đa biến so với p = 0.000 trong đơn biến, điều này có thể có một hoặc nhiều yếu tố gây nhiễu tác động vào).

Tóm lại sau khi phân tích hồi quy đa biến các yếu tố có liên quan đến tỷ lệ thai sinh hóa như:

Nhóm trưởng thành noãn sau cùng bằng uhCG làm giảm tỷ lệ thai sinh hóa 1.46 lần (1/0.686) so với nhóm sử dụng GnRH agonist (kiểu Dual trigger).

Nhóm phóng noãn và chất lượng hoàng thể tốt làm tăng tỷ lệ thai sinh hóa 5.25 lần so với nhóm có chất lượng pha hoàng thể kém.

Phân tích hồi qui đơn biến xác định mối liên quan của các yếu tố và tần suất thai tiến triển

Bảng 5. Phân tích hồi qui đơn biến xác định mối liên quan của các yếu tố và tần suất thai tiến triển

Các yếu tố	OR	95% CI của OR		Trị số p
Tuổi	0.991	0.747	1.315	0.950
Năm hiếm muộn	1.177	0.882	1.572	0.267
BMI	0.890	0.667	1.188	0.429
Nguyên nhân	0.939	0.705	1.251	0.668
Số chu kỳ IUI	1.136	0.851	1.516	0.388
TMSC	0.914	0.671	1.244	0.567
Trigger	0.683	0.515	0.907	0.008
Phóng noãn	6.590	0.868	50.05	0.037
Hoàng thể	10.67	1.426	79.77	0.005
Nâng đỡ hoàng thể	0.543	0.286	1.030	0.059

Kết quả phân tích hồi qui đơn biến cho thấy các yếu tố như tuổi, thời gian hiếm muộn, chỉ số khối cơ thể, nguyên nhân hiếm muộn, số chu kỳ IUI, tổng lượng tinh trùng di động, cần hỗ trợ pha hoàng thể không liên quan đến tỷ lệ thai lâm sàng tiến triển. Kết quả này tương tự với kết quả phân tích đơn biến trên kết cục thai sinh hóa.

Chu kỳ IUI có trường thành noãn sau cùng bằng uhCG làm giảm tỷ lệ thai tiến triển 1.46 lần (1/0.683) so với nhóm sử dụng GnRH agonist (kiểu Dual trigger). Tương tự, nhóm có phóng noãn bình thường và chất lượng phóng noãn và hoàng thể tốt có liên quan đến tỷ lệ thai lâm sàng tiến triển.

Phân tích hồi qui đa biến xác định các yếu tố liên quan đến tỷ lệ thai lâm sàng tiến triển

Bảng 6. Phân tích hồi qui đa biến xác định các yếu tố liên quan đến tỷ lệ thai lâm sàng tiến triển

	OR*	95% CI của OR*	Trị số p
Tuổi	1.019	0.982-1.058	0.319
Năm HM	0.969	0.924-1.016	0.191
BMI	1.845	0.105-32.30	0.675
Nguyên nhân HM	0.959	0.871-1.055	0.387
Số chu kỳ	1.075	0.972-1.190	0.159
Kích thích	0.975	0.838-1.135	0.747
Số noãn	0.813	0.658-1.005	0.055
NMTC	0.992	0.930-1.058	0.799
TMSC	0.979	0.937-1.022	0.333
Trigger	0.692	0.518-0.924	0.013
Phóng noãn	2.279	0.500-10.395	0.287
Hoàng thể	4.571	2.064-10.122	0.000
Nâng đỡ hoàng thể	0.865	0.641-1.167	0.344

Sau khi đưa 13 biến số vào phương trình hồi quy đa biến nhằm kiểm soát các yếu tố gây nhiễu, kết quả những biến có OR* thay đổi không đáng kể so với khi phân tích đơn biến và không thay đổi khuynh hướng liên quan như: loại thuốc trưởng thành noãn sau cùng (OR* = 0.692 so với OR = 0.683), chất lượng hoàng thể tốt (OR* = 4.571 so với OR = 10.67).

Ngược lại, yếu tố phóng noãn khi phân tích đơn biến có liên quan đến tỷ lệ thai lâm sàng tiến triển nhưng khi đưa vào phân tích đa biến thì mối liên quan này không còn tồn tại (OR* = 2.279, $p = 0.287$ so với OR = 6.59, $p = 0.037$). Biến này thay đổi cả về OR (>50%) và khuynh hướng liên quan ($p = 0.287$ trong đa biến so với $p = 0.037$ trong đơn biến, điều này có thể có một hoặc nhiều yếu tố gây nhiễu tác động vào. Tóm lại sau khi phân tích hồi quy đa biến các yếu tố có liên quan đến tỷ lệ thai lâm sàng tiến triển như:

Nhóm trưởng thành noãn sau cùng bằng uhCG làm giảm tỷ lệ thai lâm sàng tiến triển 1.45 lần (1/0.692) so với nhóm sử dụng GnRH agonist (kiểu Dual trigger).

Nhóm phóng noãn và chất lượng hoàng thể tốt làm tăng tỷ lệ thai lâm sàng tiến triển 4.57 lần so với nhóm có chất lượng pha hoàng thể kém.

Bàn luận

Hiệu quả của trưởng thành noãn sau cùng trên kết cục thai tiến triển

Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ thai sinh hóa và thai lâm sàng cao chủ yếu trong ba chu kỳ IUI đầu tiên, sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu chủ yếu trong ba chu kỳ đầu tiên này.

Phân tích hệ thống của Cantineau mới đây cho thấy hiện chưa đủ chứng cứ loại thuốc trưởng thành noãn sau cùng có liên quan đến tần suất thai tiến triển và trẻ sinh sống. Kết quả cho thấy trưởng thành noãn sau cùng với hCG hay GnRHa đơn thuần

không cải thiện tần suất trẻ sinh sống (OR 1.1; 95%CI 0.42-3.1)^[7]. Ngược lại, trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy trưởng thành noãn sau cùng với GnRH agonist (kiểu Dual trigger) giúp cải thiện tỷ lệ thai sinh hóa và thai lâm sàng tiến triển. Sự khác biệt này có thể giải thích:

Thứ nhất cỡ mẫu hai nghiên cứu khác nhau, trong phân tích gộp của Cantineau cỡ mẫu chỉ 180 đối tượng (gộp cả ba nghiên cứu của Andrs-Oros 2008 (6), Scott 1994^[5] và Shalev 1995^[8]), trong khi nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 547 đối tượng và trên tổng cộng 1375 chu kỳ IUI.

Thứ hai có thể do nghiên cứu của chúng sử dụng uhCG 1500 IU vào ngày phóng noãn (kiểu Dual trigger), trong khi các nghiên cứu trên chỉ sử dụng GnRHa đơn thuần. Hiệu quả của kiểu Dual trigger trên chu kỳ bơm tinh trùng chưa có đề cập trong y văn. Tuy nhiên, kiểu Dual trigger được nghiên cứu nhiều trong chu kỳ IVF với phác đồ GnRH antagonist trên chu kỳ chuyển phôi tươi giúp cải thiện tỷ lệ trẻ sinh sống so với chỉ sử dụng GnRHa đơn thuần^{[2],[3]}.

Trưởng thành noãn sau cùng với hCG được xem là điều trị tiêu chuẩn hiện nay, tuy nhiên kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kiểu trưởng thành noãn sau cùng bằng uhCG làm giảm tỷ lệ thai lâm sàng tiến triển 1.45 lần (1/0.692) so với nhóm sử dụng GnRH agonist (kiểu Dual trigger). Tuy nhiên, đây mới là nghiên cứu quan sát bước đầu, là cơ sở tiền đề cho các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng tiếp theo của chúng tôi.

Hiệu quả của trưởng thành noãn sau cùng trên biến chứng của thai

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy GnRHa không ảnh hưởng xấu đến kết cục đa thai, thai ngoài tử cung hay sẩy thai khi so với trưởng thành noãn sau cùng với uhCG. Kết quả này tương tự với phân tích gộp của Cantineau^[7].

Kết luận

Sử dụng GnRH agonist kiểu “Dual trigger” cải thiện kết cục tiên phát (tỷ lệ thai sinh hóa và thai lâm sàng tiến triển) và thứ phát (tỷ lệ phóng noãn và chất lượng pha hoàng thể) so với nhóm sử

dụng uhCG để kích trưởng thành noãn và phóng noãn. Từ kết quả nghiên cứu này chúng tôi kiến nghị: có thể sử dụng GnRHa thay thế cho uhCG trong chu kỳ bơm tinh trùng mà không ảnh hưởng đến kết cục thai lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. P. Humaidan SK, E.G. Papanikolaou,. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? Hum Reprod Update. 2011;17(4): 510-24.
2. B.S. Shapiro STD, F.C. Garner, M. Aguirre, C. Hudson,. Comparison of “triggers” using leuprolide acetate alone or in combination with lowdose human chorionic gonadotropin. . Fertil Steril. 2011;95(8).
3. Daniel Griffin CB, Nicole Kummer, Tara Budinetz,. Dual trigger of oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist and low-dose human chorionic gonadotropin to optimize live birth rates in high responders Fertil Steril. 2012;97(6):1316-20.
4. D.W. Griffin CAB, N.E. Kummer, A.A. Elassar, J.C. Nulsen, L.L. Engmann,. Dual trigger of oocyte maturation with gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) and low dose human chorionic gonadotropin (hCG) to optimize conception rates in high responders Fertil Steril. 2011;96(3):S20-S1.
5. Scott RT BS, Kost ER,. Comparison of leuprolide acetate and human chorionic gonadotropin for the induction of ovulation in clomiphene citrate-stimulated cycles. Fertil Steril. 1994;61(5):872-9.
6. Andrés-Oros. Triggering ovulation in intrauterine insemination cycles with gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) versus human chorionic gonadotrophin (hCG) [Inducción de la ovulación en ciclos de inseminación intrauterina con análogos de la GnRH (a-GnRH) versus hormona coriogonadotrópica humana (hCG)]. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 2008;25(4):223-8.
7. Cantineau AEP JM, Cohlen BJ,. Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples. (Review). The Cochrane Library. 2010;CD006942(4).
8. Shalev E GY, Matilsky M,. Induction of pre-ovulatory gonadotrophin surge with gonadotrophinreleasing hormone agonist compared to pre-ovulatory injection of human chorionic gonadotrophins for ovulation induction in intrauterine insemination treatment cycles. Hum Reprod. 1995;10(9):2244-7.