TÁC ĐỘNG CỦA THỜI ĐIỂM CHỌC HÚT NOÃN LÊN TỶ LỆ NOÃN TRƯỞNG THÀNH VÀ CHẤT LƯỢNG NOÃN CỦA CHU KỲ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG SỬ DỤNG GnRH AGONIST ĐỂ KHỞI ĐỘNG TRƯỞNG THÀNH NOÃN

Vương Thị Ngọc Lan*, Vũ Nhật Khang**,
Nguyễn Thị Ngọc Nhân**, Hồ Mạnh Tường**, ***

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát tác động của thời điểm chọc hút noãn lên tỷ lệ noãn trưởng thành và chất lượng noãn của các chu kỳ kích thích buồng trứng (KTBT) bằng phác đồ GnRH antagonist có sử dụng GnRH agonist thay thế hCG để khởi động trưởng thành noãn. **Phương pháp:** Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu thực hiện trên bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm được KTBT bằng phác đồ GnRH antagonist có sử dụng GnRH agonist thay thế hCG để khởi động trưởng thành noãn. Bệnh nhân được chọc hút noãn ở các thời điểm khác nhau sau mũi tiêm GnRH agonist. Kết cục chính của nghiên cứu là tỷ lệ noãn trưởng thành và tỷ lệ noãn có chất lượng kém ở các thời điểm chọc hút noãn khác nhau. Kết cục phụ của nghiên cứu gồm: số noãn, số phôi, số phôi tốt, tỷ lệ thai lâm sàng, sẩy thai, thai ngoài tử cung, đa thai và tỷ lệ mắc hội chứng quá kích buồng trứng. **Kết quả:** Có 365 chu kỳ được nhận vào nghiên cứu, trong đó, 196 chu kỳ xin noãn và 169 chu kỳ không xin noãn. Chọc hút noãn đã được tiến hành vào các thời điểm 31, 32, 33, 34, 35, 36 và 37 giờ sau tiêm mũi GnRH agonist để khởi động trưởng thành noãn. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ noãn trưởng thành vào các thời điểm chọc hút noãn khác nhau ở các chu kỳ xin noãn và không xin noãn. Tỷ lệ noãn có chất lượng kém cao hơn khi chọc hút noãn ở thời điểm sau 36 giờ so với trước 36 giờ ở nhóm xin noãn (14,1% và 5,4%, p = 0,003) và nhóm không xin noãn (7,8% và 4,1%, p = 0,01**). Kết luận:** Thời điểm chọc hút noãn trong khoảng từ 31 đến 37 giờ sau tiêm GnRH agonist không ảnh hưởng đến tỷ lệ noãn trưởng thành. Chọc hút noãn muộn hơn 36 giờ sau tiêm GnRH agonist làm tăng tỷ lệ noãn có chất lượng kém. Như vậy, với các chu kỳ được KTBT bằng phác đồ GnRH antagonist có sử dụng GnRH agonist thay thế hCG để khởi động trưởng thành noãn, thời điểm chọc hút noãn phù hợp có thể từ 31 – 36 giờ sau mũi tiêm GnRH agonist.

Abstract

The effects of oocyte retrieval timing on the rate of mature oocytes and quality of oocytes in stimulated cycles using GnRH agonist for triggering maturation

Objectives: To investigate the effects of oocyte retrieval timing on the rates of mature oocytes

and poor quality oocytes in stimulated cycles using GnRH antagonist protocol with GnRH agonist for triggering final maturation. **Methods:** This was a retrospective cohort study conducted on IVF cycles stimulated by using GnRH antagonist protocol with GnRH agonist for triggering maturation. Patients had oocyte retrieval (OR) at different timings of 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37 hours after the injection of the GnRH agonist. Primary endpoints were the rates of mature oocytes and poor quality oocytes at different timings of OR. Secondary endpoints were the number of oocytes retrieved, number of embryos, good quality embryos, and rates of clinical pregnancy, miscarriage, ectopic pregnancy, multiple pregnancies and ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). **Results:** In total, 365 cycles were recruited to the study, among them, 196 cycles were donor cycles and 169 were non – donor cycles. Oocyte retrieval was performed at 31, 32, 33, 34, 35, 36 and 37 hours after GnRH agonist injection. There was no significant difference in the rate of mature oocytes at different timings of OR in both donor and non – donor cycles. The rate of poor quality oocytes was significantly higher in cycles that had OR later than 36 hours compared to before 36 hours in both donor cycles (14.1% versus 5.4%, p = 0.003) and non – donor cycles (7.8% versus 4.1%, p = 0.01). **Conclusions:** Oocyte retrieval timing at any period between 31 and 37 hours does not affect the rate of mature oocytes. Oocyte retrieval later than 36 hours after GnRH agonist injection increases the rate of poor quality oocytes. Therefore, in IVF cycles stimulated by using GnRH antagonist protocol with GnRH agonist, instead of hCG, the appropriate timing for OR would be between 31 and 36 hours after the GnRH agonist injection.

** Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP.HCM, ** Bệnh viện An Sinh, TPHCM, *** Trung tâm Nghiên cứu Di truyền và Sức khỏe Sinh sản, Khoa Y, ĐHQG – TP.HCM*

Đặt vấn đề

Kích thích buồng trứng là một khâu quan trọng trong quy trình thụ tinh trong ống nghiệm. Một trong những biến chứng quan trọng của KTBT là hội chứng quá kích buồng trứng (QKBT). Nhiều chiến lược đã được đưa ra để dự phòng và điều trị hội chứng này (Hồ Mạnh Tường, 2012). Khởi động trưởng thành noãn bằng GnRH agonist thay thế hCG ở những chu kỳ có nguy cơ quá kích buồng trứng là một trong những cách dự phòng hiệu quả, được áp dụng thành công cho các chu kỳ KTBT TTTON (Balasch và cs, 1994; Emperaire và cs, 1991; Itskovitz và cs, 1991; Kol và cs, 1996; Kolibianakis và cs, 2005) hay gây phóng noãn đơn thuần (Gerris và cs, 1995; Shalev và cs, 1994). GnRH agonist gắn vào thụ thể của GnRH ở tuyến yên, gây tác động "flare" làm tăng giải phóng LH nội sinh thành đỉnh. Đỉnh LH nội sinh này có tác dụng đủ để gây trưởng thành noãn và phóng noãn. GnRH agonist tạo đỉnh LH nội sinh chỉ có thể áp dụng cho các chu kỳ KTBT bằng phác đồ GnRH antagonist vì thụ thể gắn kết với GnRH antagonist được giải phóng sớm, khoảng 6 – 8 tiếng sau tiêm GnRH antagonist, do đó, GnRH agonist có đủ thụ thể để gắn vào và gây tác động. Tại Việt Nam, sự gia tăng sử dụng phác đồ GnRH antagonist để KTBT TTTON đã cho phép việc thực hiện thay thế hCG bằng GnRH agonist khởi động trưởng thành noãn ở các chu kỳ có đáp ứng buồng trứng nhiều, nhằm hạn chế biến chứng quá kích buồng trứng. Kết quả từ các báo cáo sử dụng GnRH agonist thay thế hCG khởi động trưởng thành noãn ở các chu kỳ nguy cơ cao quá kích buồng trứng đều ghi nhận tỷ lệ quá kích buồng trứng là 0% với tỷ lệ thai lâm sàng khá tốt, vào khoảng 45,5% (Phùng Huy Tuân, 2010; Giang Huỳnh Như và Vương Thị Ngọc Lan, 2012).

Sử dụng GnRH agonist để khởi động trưởng thành noãn có tác động giảm QKBT chủ yếu là do sự khác biệt ở đỉnh LH được tạo ra bởi GnRH agonist so với hCG. Nồng độ LH sau tiêm hCG thường đạt đỉnh vào 12 giờ sau và kéo dài đến 1 tuần sau chuyển phôi. Trong khi đó, nồng độ LH sau tiêm GnRH agonist đạt đỉnh sớm hơn và thời gian tồn tại ngắn hơn, vào khoảng 4 giờ sau tiêm và chỉ kéo dài khoảng 24 giờ (Gonen và cs, 1990; Fauser và cs, 2002). Thông thường, sau khi có đỉnh LH xuất hiện, hàng loạt các sự kiện được kích hoạt bên trong noãn, đưa đến việc tái khởi động quá trình giảm phân II với kết quả là noãn trưởng thành, có khả năng thụ tinh với tinh trùng được phóng noãn. Quá trình trưởng thành noãn từ giai đoạn túi nhân (germinal vesicle) đến giai đoạn trưởng thành (metaphase II) kéo dài khoảng 35 tiếng và phóng noãn khoảng 38 tiếng sau khởi phát của đỉnh LH (Schoenwolf và cs, 2009). Trên cơ sở đó, trong thực hành lâm sàng, chọc hút noãn thường được thực hiện vào thời điểm 36 giờ sau tiêm hCG để gây trưởng thành noãn. Chọc hút noãn quá sớm, trước 20 giờ sau tiêm hCG, noãn chưa đến giai đoạn trưởng thành. Chọc hút noãn quá muộn, sau 38 giờ sau tiêm hCG, phóng noãn đã xảy ra nên sẽ không thu được noãn. Tuy nhiên, chu kỳ sử dụng GnRH agonist để khởi động trưởng thành noãn có đỉnh LH nội sinh xảy ra sớm hơn và ngắn hơn so với đỉnh LH được tạo ra bởi hCG. Như vậy, thời điểm chọc hút noãn ở các chu kỳ này được cho là phải sớm hơn thông thường nhưng thời điểm nào là tốt nhất, hậu quả là gì nếu chọc hút noãn sớm hay muộn trong các chu kỳ này vẫn chưa được hiểu rõ.

Theo sự hiểu biết của chúng tôi, đến nay, chưa có nghiên cứu nào thực hiện để khảo sát tác động thời điểm chọc hút noãn trên tỷ lệ noãn trưởng thành và chất lượng noãn trong các chu kỳ sử dụng GnRH agonist để khởi động trưởng thành noãn, trong khi phác đồ này ngày càng được đánh giá cao và áp dụng nhiều vì có thể dự phòng QKBT một cách hiệu quả. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm khảo sát tác động của thời điểm chọc hút noãn trên tỷ lệ noãn trưởng thành và chất lượng noãn nhằm xây dựng cơ sở cho thực hành KTBT sử dụng phác đồ GnRH antagonist với GnRH agonist thay thế hCG khởi động trưởng thành noãn.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu.

Dân số nghiên cứu: Chu kỳ TTTON được KTBT bằng phác đồ GnRH antagonist sử dụng GnRH agonist để khởi động trưởng thành noãn.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Chu kỳ TTTON được KTBT bằng phác đồ GnRH antagonist có sử dụng GnRH agonist để khởi động trưởng thành noãn.
- Có đầy đủ thông tin về thời điểm tiêm mũi GnRH agonist, thời điểm chọc hút noãn, số noãn, số noãn trưởng thành và chất lượng noãn.

Tiêu chuẩn loại

- Chu kỳ KTBT sử dụng phác đồ Down – regulation
- Chu kỳ KTBT sử dụng FSH tác dụng dài (Elonva)
- Chu kỳ thực hiện trưởng thành noãn trong ống nghiệm (IVM)

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại đơn vị hỗ trợ sinh sản IVFAS, bệnh viện An Sinh từ 01/ 2012 đến 08/2012.

Một số định nghĩa dùng trong nghiên cứu

- Thời điểm chọc hút noãn: được tính theo mốc là thời điểm tiêm mũi thuốc GnRH agonist để khởi động trưởng thành noãn. Trong nghiên cứu này, các thời điểm chọc hút noãn được ghi nhận là 31, 32, 33, 34, 35, 36 và 37 giờ sau tiêm GnRH agonist. Số phút dư ra được quy đổi thành giờ, nếu

< 30 phút được quy đổi thành giờ trước đó, nếu ≥ 30 phút, được quy đổi thành giờ sau đó.

- Tỷ lệ noãn trưởng thành: số noãn ở giai đoạn metaphase II (MII)/ tổng số noãn thu được x 100

- Tỷ lệ noãn có chất lượng kém: tỷ lệ noãn được đánh giá có chất lượng kém/ tổng số noãn thu được x 100

- Tỷ lệ thai lâm sàng: số túi thai có phôi tim thai / số chu kỳ có chuyển phôi x 100

Phương pháp tiến hành

Chúng tôi tra cứu hồ sơ bệnh án để chọn mẫu theo tiêu chuẩn nhận và loại. Các hồ sơ được chọn vào nghiên cứu phải có thông tin về KTBT đầy đủ và rõ ràng.

- Kích thích buồng trứng được thực hiện bằng cách sử dụng phác đồ GnRH antagonist. FSH tái tổ hợp được bắt đầu tiêm từ ngày thứ 2 của chu kỳ kinh với liều đầu được xác định dựa trên tuổi bệnh nhân, BMI, AMH và AFC (số nang thứ cấp ở đầu chu kỳ kinh). GnRH antagonist được bắt đầu từ ngày thứ 5 của chu kỳ. Siêu âm nang noãn, định lượng LH, estradiol và progesterone được thực hiện lần đầu tiên vào ngày 5 của chu kỳ. Sau đó, tùy theo số lượng và kích thước nang noãn, liều thuốc FSH tái tổ hợp được điều chỉnh (nếu cần) và lịch siêu âm tiếp theo được thực hiện.

- Khởi động trưởng thành noãn được tiến hành khi có ít nhất 3 nang noãn đạt kích thước ≥ 17mm. Tiêu chuẩn chu kỳ sử dụng GnRH agonist thay thế hCG để khởi động trưởng thành noãn như sau:

○Ở các chu kỳ xin noãn: tất cả người cho noãn đều được sử dụng GnRH agonist để khởi động trưởng thành noãn

○Ở các chu kỳ không xin noãn: GnRH agonist được sử dụng khi có ít nhất 15 nang noãn ≥ 12 mm trên 2 buồng trứng

GnRH agonist (Diphereline 0,1mg, Ipsen Beaufour, Pháp) 2 ống tiêm một lần vào ngày tiêm thuốc GnRH antagonist + FSH cuối cùng. Giờ tiêm GnRH agonist cách mũi tiêm GnRH antagonist cuối cùng ít nhất 8 tiếng để đảm bảo có thụ thể trống cho GnRH agonist gắn kết và gây tác động.

- Chọc hút noãn được tiến hành sau tiêm mũi GnRH agonist vào các thời điểm 31, 32, 33, 34, 35, 36 và 37 giờ.

- Đánh giá noãn trưởng thành và chất lượng noãn được thực hiện 2 giờ sau chọc hút noãn. Noãn được thụ tinh bằng phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương noãn.

- Chuyển phôi thực hiện 2 ngày sau chọc hút noãn. Hỗ trợ hoàng thể chu kỳ không xin noãn được thực hiện bằng phối hợp estradiol (uống) 6mg/ngày chia làm 3 lần và progesterone tiêm bắp 50 mg/ngày + gel bơm âm đạo 90mg, 2 lần/ngày. Hỗ trợ hoàng thể cho chu kỳ xin noãn được thực hiện bằng cách phối hợp estradiol (uống) 6mg/ngày chia làm 3 lần và progesterone gel bơm âm đạo 90mg, 2 lần/ngày.

- Thử thai thực hiện 14 ngày sau chuyển phôi. Siêu âm thai 3 tuần sau thử thai dương tính để xác nhận thai lâm sàng.

Yếu tố đánh giá kết quả

- Kết cục chính: tỷ lệ noãn trưởng thành, tỷ lệ noãn chất lượng kém.

- Kết cục phụ: số noãn, số phôi, số phôi tốt, tỷ lệ thai lâm sàng, sẩy thai, thai ngoài tử cung, đa thai và tỷ lệ quá kích buồng trứng.

Phân tích số liệu: số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 19.0. Tỷ lệ noãn trưởng thành ở các thời điểm chọc hút noãn khác nhau được so sánh sử dụng ANOVA test. Tỷ lệ noãn chất lượng kém được so sánh giữa 2 nhóm chu kỳ theo thời gian chọc hút noãn < 36 giờ và ≥ 36 giờ, sử dụng t-test. Số noãn, phôi, phôi tốt, tỷ lệ thai lâm sàng, sẩy thai, thai ngoài tử cung và đa thai được so sánh giữa 2 nhóm chu kỳ được chia theo thời điểm chọc hút noãn < 36 giờ và ≥ 36 giờ, sử dụng t – test và Chi – square test. P < 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

Kết quả

Từ tháng 01/2012 đến 08/2012, có 365 chu kỳ thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, trong đó, 196 chu kỳ xin noãn, 169 chu kỳ không xin noãn. Các chu kỳ được phân tích theo thời điểm chọc hút noãn < 36 giờ và ≥ 36 giờ ở cả 2 nhóm xin noãn và không xin noãn.

Đặc điểm người cho noãn và bệnh nhân TTTON của các chu kỳ chọc hút noãn < 36 giờ và ≥ 36 giờ

Bảng 1. Đặc điểm người cho noãn và bệnh nhân TTTON của các chu kỳ chọc hút noãn < 36 giờ và ≥ 36 giờ

Đặc điểm	Người cho noãn (n = 196)		Bệnh nhân TTTON (n = 169)	
	Chọc hút < 36 giờ (n = 162)	Chọc hút ≥ 36 giờ (n = 34)	Chọc hút < 36 giờ (n = 148)	Chọc hút ≥ 36 giờ (n = 21)
Tuổi vợ	38,3 ± 5,4	37,2 ± 5,0	31,5 ± 3,9	31,8 ± 5,1
Tuổi người cho noãn	28,6 ± 4,5	25,9 ± 4,6	-	-
BMI	21,5 ± 2,2	20,9 ± 3	20,8 ± 2,2	21,1 ± 3,9
Thời gian vô sinh (năm)	7,3 ± 5,4	7,3 ± 4,1	5,1 ± 3,4	5,7 ± 5,6
AMH vợ (ng/ml)	1,8 ± 2,1	1,4 ± 1,7	6,2 ± 3,0	5,2 ± 3,0
AFC vợ	7,8 ± 6,3	7,6 ± 6,7	15,9 ± 6,3	16,8 ± 5,6
AMH người cho noãn (ng/ml)	3,9± 2,4	3,5 ± 1,1	-	-
AFC người cho noãn	11,1 ± 3,8	10,8 ± 4,2	-	-

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đặc điểm của người cho noãn và bệnh nhân TTTON giữa 2 nhóm chu kỳ chọc hút noãn < 36 giờ và ≥ 36 giờ.

Đặc điểm kích thích buồng trứng của các chu kỳ chọc hút noãn < 36 giờ và ≥ 36 giờ ở 2 nhóm xin noãn và không xin noãn.

Bảng 2. Đặc điểm kích thích buồng trứng của các chu kỳ chọc hút noãn < 36 giờ và ≥ 36 giờ ở 2 nhóm xin noãn và không xin noãn.

Đặc điểm	Chu kỳ xin noãn (n = 196)		Chu kỳ không xin noãn (n = 169)	
	Chọc hút < 36 giờ (n = 162)	Chọc hút ≥ 36 giờ (n = 34)	Chọc hút < 36 giờ (n = 148)	Chọc hút ≥ 36 giờ (n = 21)
Liều đầu FSH (IU)	227 ± 61	226 ± 62	174 ± 64	163 ± 55
Tổng liều FSH (IU)	2555 ± 764	2437 ± 680	1888 ± 749	1852 ± 618
Liều/ngày (IU/ngày)	244 ± 60	238 ± 59	178 ± 60	173 ± 50
Thời gian KTBT (ngày)	10,2 ± 1,3	10,2 ± 1,4	10,5 ± 1,5	10,6 ± 2,0
LH ngày chọc hút (IU/L)	1,8 ± 1,8	1,3 ± 1,1	2,5 ± 2,1	2,3 ± 1,2
E2 ngày chọc hút (pg/ml)	6949 ± 4067	6254 ± 4303	10683 ± 5945	13379 ± 7797
P4 ngày chọc hút (ng/ml)	2,0 ± 1,8	1,0 ± 0,4	1,5 ± 1,2	1,4 ± 0,9

Các thông số về KTBT khá tương đồng giữa 2 nhóm chu kỳ chọc hút noãn < 36 giờ và ≥ 36 giờ ở nhóm xin noãn và không xin noãn.

Kết quả kích thích buồng trứng của các chu kỳ xin noãn được phân tích theo thời điểm chọc hút noãn < 36 giờ và ≥ 36 giờ

Bảng 3. Kết quả kích thích buồng trứng của các chu kỳ xin noãn được phân tích theo thời điểm chọc hút noãn < 36 giờ và ≥ 36 giờ

Kết quả KTBT	Chọc hút < 36 giờ (n = 162)	Chọc hút ≥ 36 giờ (n = 34)	P
Nang ≥ 12 mm	14,8 ± 5,8	13,2 ± 4,8	> 0,05
Số noãn	14,2 ± 6,7	14,5 ± 5,7	> 0,05
Tỷ lệ noãn trưởng thành (%)	83,1 ± 14,2	85,2 ± 13	> 0,05
Tỷ lệ noãn chất lượng kém (%)	5,4 ± 14,1	14,1 ± 21,2	0,03
Số phôi	8,9 ± 5,2	9,5 ± 4,2	> 0,05
Số phôi tốt	3,9 ± 3,2	3,2 ± 2,4	> 0,05
Số phôi chuyển	2,5 ± 1,9	2,5 ± 2,0	> 0,05
Số phôi trữ	3,7 ± 3,3	3,5 ± 3,2	> 0,05
NMTC	10,1 ± 1,9	10,1 ± 1,2	> 0,05
Tăng Progesterone ngày hCG	40 (24,7%)	6 (17,6%)	> 0,05
Tăng LH ngày hCG	1 (0,6 %)	0 (0%)	-
QKBT	0 (0%)	0 (0%)	-

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các chu kỳ chọc hút noãn < 36 giờ và ≥ 36 giờ về tỷ lệ noãn trưởng thành. Tuy nhiên, tỷ lệ noãn có chất lượng kém cao hơn có ý nghĩa thống kê ở các chu kỳ chọc hút noãn ≥ 36 giờ so với < 36 giờ. Không có trường hợp quá kích buồng trứng nào được ghi nhận.

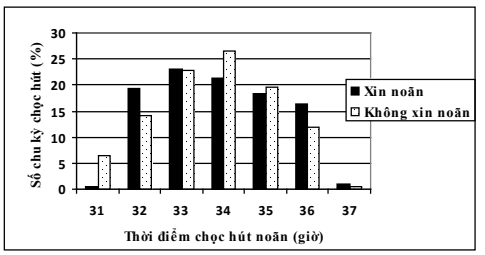
Kết quả kích thích buồng trứng của các chu kỳ không xin noãn được phân tích theo thời điểm chọc hút noãn < 36 giờ và ≥ 36 giờ

Bảng 4. Kết quả kích thích buồng trứng của các chu kỳ không xin noãn được phân tích theo thời điểm chọc hút noãn < 36 giờ và ≥ 36 giờ

Kết quả KTBT	Chọc hút < 36 giờ (n = 148)	Chọc hút ≥ 36 giờ (n = 21)	P
Nang ≥ 12 mm	19,7 ± 5,6	21,2 ± 6,2	> 0,05
Số noãn	17,4 ± 6,7	22,6 ± 5,8	0,001
Tỷ lệ noãn trưởng thành (%)	79,4 ± 16,3	83,1 ± 11,9	> 0,05
Tỷ lệ noãn chất lượng xấu (%)	4,1 ± 8,8	7,9 ± 11,8	0,01
Số phôi	10,3 ± 5,4	12,2 ± 5,1	> 0,05
Số phôi tốt	4,4 ± 3,7	3,8 ± 3,2	> 0,05
Số phôi chuyển	3,6 ± 1,2	3,1 ± 1,7	> 0,05
Số phôi trữ	3,5 ± 3,7	4,1 ± 3,3	> 0,05
NMTC	11,4 ± 1,7	11,3 ± 2,0	> 0,05
Tăng Progesterone ngày hCG	55 (37,2%)	7 (33,3%)	> 0,05
Tăng LH ngày hCG	1 (0,7%)	0 (0%)	-
QKBT	0 (0%)	0 (0%)	-

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các chu kỳ chọc hút noãn < 36 giờ và ≥ 36 giờ về tỷ lệ noãn trưởng thành. Tuy nhiên, tỷ lệ noãn có chất lượng kém cao hơn có ý nghĩa thống kê ở các chu kỳ chọc hút noãn ≥ 36 giờ so với < 36 giờ. Không có trường hợp quá kích buồng trứng nào được ghi nhận.

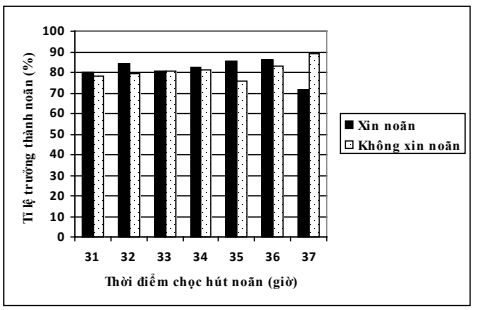
Phân bố số chu kỳ theo thời điểm chọc hút noãn



Biểu đồ 1: Phân bố số chu kỳ theo thời điểm chọc hút noãn

Các chu kỳ KTBT được chọc hút noãn vào các thời điểm 31, 32, 33, 34, 35, 36 và 37 giờ sau tiêm GnRH agonist để khởi động trưởng thành noãn. Đa số các chu kỳ được chọc hút vào 33 và 34 giờ sau tiêm GnRH agonist.

Phân bố tỷ lệ noãn trưởng thành theo thời điểm chọc hút



Biểu đồ 2. Phân bố tỷ lệ noãn trưởng thành theo thời điểm chọc hút

Biểu đồ 2 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ trưởng thành noãn giữa các chu kỳ được chọc hút noãn vào các thời điểm khác nhau (ANOVA test, p >0,05).

Kết quả thai của các chu kỳ có chuyển phôi theo thời điểm chọc hút noãn ở cả 2 nhóm xin noãn và không xin noãn.

Bảng 5. Kết quả thai của các chu kỳ có chuyển phôi theo thời điểm chọc hút noãn ở cả 2 nhóm xin noãn và không xin noãn.

	Chu kỳ xin noãn (n = 130)		**Chu kỳ không xin noãn (n = 151)**	
	Chọc hút < 36 giờ (n = 108)	**Chọc hút ≥ 36 giờ (n = 22)**	**Chọc hút < 36 giờ (n = 134)**	**Chọc hút ≥ 36 giờ (n = 17)**
Tỷ lệ thai lâm sàng	41,7%	50%	32,1 %	35,3%
Tỷ lệ thai ngoài tử cung	1,9%	0%	0,7%	0%
Tỷ lệ sẩy thai	5,5%	9,1%	10,4%	5,9%
Tỷ lệ đa thai	13,9%	22,7%	9,7%	11,8%

Trong 365 chu kỳ KTBT, có 251 chu kỳ có chuyển phôi tươi, trong đó, 130 chu kỳ xin noãn và 151 chu kỳ không xin noãn. Lý do không chuyển phôi của 66 chu kỳ xin noãn là người nhận noãn chưa chuẩn bị nội mạc tử cung và 18 chu kỳ không xin noãn là do bệnh nhân có nguy cơ quá kích buồng trứng (5 trường hợp) và nội mạc tử cung không thuận lợi (13 trường hợp). Kết quả thai được trình bày trong bảng 5. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm chọc hút noãn < 36 giờ và ≥ 36 giờ về tỷ lệ thai lâm sàng, đa thai, thai ngoài tử cung và sẩy thai.

Bàn luận

Hiệu quả của phác đồ GnRH antagonist có sử dụng GnRH agonist khởi động trưởng thành noãn trên kết quả thai, KTBT và dự phòng QKBT

Kích thích buồng trứng được xem là một trong những thành tựu của kỹ thuật hỗ trợ sinh sản trong thập niên 80. Kích thích buồng trứng cho phép gia tăng số lượng noãn thu được, là tiền đề cho quá trình nuôi cấy phôi và chọn lựa phôi chuyển vào buồng tử cung giúp tăng cơ hội có thai cho một chu kỳ điều trị. Từ đó đến nay, KTBT được áp dụng gần như thường quy và cho hầu hết các chu kỳ điều trị TTTON. Phác đồ KTBT vẫn thường được sử dụng là down – regulation với GnRH agonist được tiêm từ ngày thứ 21 của chu kỳ kinh trong 2 tuần, sau đó kết hợp tiêm FSH để kích thích sự phát triển nang noãn. Gần đây, sự ra đời của GnRH antagonist đã đem lại nhiều cải tiến trong quy trình KTBT như thời gian tiêm thuốc ngắn hơn, số mũi tiêm thuốc ít hơn, thuận tiện hơn cho bệnh nhân và nhất là cho phép thay thế hCG bằng GnRH agonist để tạo đỉnh LH nội sinh nhằm khởi động trưởng thành noãn. GnRH antagonist ức chế cạnh tranh với GnRH nội sinh tại thụ thể ở tuyến yên, gây ức chế giải phóng LH ngay lập tức sau khi tiêm. Đồng thời, GnRH antagonist cũng giải phóng thụ thể rất sớm, khoảng 6 – 8 giờ sau tiêm thuốc. Do đó, các thụ thể trống cho phép GnRH agonist gắn kết vào, gây tác động "flare", tạo ra đỉnh LH nội sinh để khởi động trưởng thành noãn trong nang. Đỉnh LH nội sinh do GnRH agonist tạo ra đến sớm hơn và ngắn hơn do hCG (Fauser và cs, 1990) và chu kỳ tự nhiên (Hoff và cs, 1983). Những nghiên cứu ban đầu sử dụng phác đồ GnRH antagonist với GnRH agonist khởi động trưởng thành noãn đều ghi nhận tỷ lệ có thai thấp hơn so với sử dụng hCG. Nguyên nhân chủ yếu do sự khác biệt về đặc điểm của đỉnh LH làm hoàng thể bị suy sớm, giảm khả năng làm tổ của phôi. Nghiên cứu này ghi nhận tỷ lệ có thai rất tốt ở các chu kỳ xin noãn do pha hoàng thể của các chu kỳ này không bị tác động hiện tượng suy hoàng thể do đỉnh LH ngắn. Tỷ lệ có thai của các chu kỳ không xin noãn thấp hơn không xin noãn, có thể do pha hoàng thể chịu tác động của đỉnh LH ngắn. Tuy nhiên, tỷ lệ có thai trong nghiên cứu của chúng tôi khá tốt so với các nghiên cứu khác sử dụng GnRH agonist để khởi động trưởng thành noãn (Humaidan và cs, 2005; Kolibianakis và cs, 2005) có thể do chúng tôi thực hiện hỗ trợ hoàng thể mạnh với sự phối hợp estradiol uống và progesterone đường tiêm bắp và đặt âm đạo nên hoàng thể được duy trì tốt.

Ngoài ra, theo quan sát, tỷ lệ sẩy thai trong nghiên cứu này khá tương đương giữa nhóm xin noãn (chịu tác động của đỉnh LH ngắn) và nhóm không xin noãn (không chịu tác động của đỉnh LH ngắn) là 6,2% và 9,9%, mặc dù thiết kế nghiên cứu không nhằm mục đích so sánh 2 nhóm chu kỳ này. Tuy nhiên, điều này cho thấy dường như đỉnh LH ngắn không gây tác động trên thai kỳ giai đoạn sớm và phác đồ hỗ trợ hoàng thể đang áp dụng là khá hiệu quả trong việc duy trì đời sống hoàng thể.

Một số giả thuyết cho rằng với đỉnh LH ngắn do GnRH agonist tạo ra có thể làm noãn trưởng thành không đầy đủ, ảnh hưởng đến chất lượng noãn và phôi. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận số noãn thu được, tỷ lệ noãn trưởng thành, số phôi, số phôi tốt là khá tốt ở cả người cho noãn và bệnh nhân TTTON. Một phân tích gộp được thực hiện bởi Griesinger và cộng sự (2006) so sánh số lượng và chất lượng noãn, phôi của các chu kỳ sử dụng GnRH agonist với các chu kỳ sử dụng hCG để khởi động

trưởng thành noãn cũng cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các yếu tố trên giữa 2 phác đồ. Ngoài ra, số noãn, phôi của các chu kỳ xin noãn ghi nhận thấp hơn các chu kỳ không xin noãn do tiêu chuẩn chọn để áp dụng phác đồ này khác nhau. Theo quy trình tại bệnh viện chúng tôi, tất cả người cho noãn đều được sử dụng GnRH agonist để khởi động trưởng thành noãn, trong khi, bệnh nhân TTTON chỉ áp dụng phác đồ này khi có nguy cơ cao QKBT (≥ 15 nang > 12mm ở 2 buồng trứng). Tỷ lệ tăng progesterone sớm trong nghiên cứu này được ghi nhận cao, có thể do liên quan với số lượng nang noãn phát triển nhiều trên buồng trứng.

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào bị quá kích buồng trứng ở nhóm người cho noãn và bệnh nhân TTTON là những người có nguy cơ cao QKBT do có nhiều nang noãn phát triển. Điều này cũng có thể lý giải bởi sự thay đổi về tính chất đỉnh LH làm giảm sự kích thích các yếu tố gây QKBT trên buồng trứng có đa hoàng thể. Một phân tích gộp mới nhất vào năm 2011 tổng hợp số liệu từ 9 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng trên 745 chu kỳ TTTON, so sánh GnRH agonist với hCG để gây trưởng thành noãn cũng ghi nhận tỷ lệ QKBT ở các chu kỳ chuyển phôi tươi là 0% ở nhóm GnRH agonist và 5% ở nhóm hCG (Humaidan và cs, 2011).

Như vậy, dựa trên sự hiểu biết về cơ chế tác động, những ưu khuyết điểm và bằng chứng y học của việc sử dụng GnRH agonist khởi động trưởng thành noãn trong các chu kỳ KTBT bằng phác đồ GnRH antagonist, có thể nói phác đồ này có thể được áp dụng tuyệt đối cho các chu kỳ xin noãn. Với phác đồ này, người cho noãn sẽ được tránh khỏi hoàn toàn nguy cơ QKBT, đồng thời, người cho noãn vẫn đạt tỷ lệ có thai cao do pha hoàng thể không bị ảnh hưởng bởi thời gian ngắn của đỉnh LH (Bodri và cs, 2010; 2011). Với các chu kỳ TTTON có nguy cơ cao QKBT, đây cũng là phác đồ lý tưởng để tránh QKBT mà vẫn có tỷ lệ có thai khả quan (Griesinger và cs, 2006). Tuy nhiên, cần thêm các nghiên cứu có thiết kế chặt chẽ để chứng minh hiệu quả của phác đồ này và tìm ra cách hỗ trợ hoàng thể phù hợp nhất.

Tác động của thời điểm chọc hút noãn trên tỷ lệ noãn trưởng thành và tỷ lệ noãn có chất lượng kém

Đỉnh LH do GnRH agonist tạo ra có đặc điểm xuất hiện sớm hơn và ngắn hơn do hCG tạo ra. Dưới tác động của đỉnh LH, nhiều sự kiện được khởi động bên trong noãn và nang noãn đưa đến sự trưởng thành của noãn và phóng noãn. Tuy nhiên, chưa có nhiều dữ liệu về vấn đề này được báo cáo nên trong thực hành lâm sàng, bác sĩ vẫn chủ yếu dựa trên các mốc thời gian của đỉnh LH được tạo ra do tiêm hCG để tiến hành chọc hút noãn, cấy phôi và chuyển phôi.

Đỉnh LH ngắn và hậu quả của nó trên pha hoàng thể đã được nghiên cứu và báo cáo nhiều. Sự xuất hiện sớm của đỉnh LH và các tác động của nó trên sự trưởng thành của noãn, chất lượng noãn, thời điểm phóng noãn và nên chăng cần thay đổi thời điểm chọc hút noãn lại chưa được tác giả nào báo cáo.

Nghiên cứu này ghi nhận tỷ lệ trưởng thành noãn là không khác biệt giữa các chu kỳ chọc hút noãn sớm hay muộn trong khoảng thời gian từ 31 đến 37 giờ sau tiêm GnRH agonist. Nghiên cứu cơ bản về sinh lý sự trưởng thành noãn trong buồng trứng ghi nhận sau khởi phát của đỉnh LH, 12 giờ sau LH đạt nồng độ đỉnh. Khi đó, noãn non ở giai đoạn GV sẽ tiếp tục quá trình giảm phân để đi đến giai đoạn GVBD vào

khoảng 15 giờ sau, giai đoạn metaphase I (MI) vào 20 giờ, metaphase II (MII) vào 35 giờ và phóng noãn vào 38 giờ (Schoenwolf và cs, 2009). Như vậy, khoảng thời gian từ khi LH đạt nồng độ đỉnh đến khi có noãn trưởng thành MII là 24 giờ. Khi tiêm GnRH agonist, LH đạt nồng độ đỉnh khoảng 4 giờ sau. Do đó, việc thu nhận được noãn trưởng thành ở thời điểm 31 giờ sau tiêm GnRH agonist có thể được lý giải do thời gian từ khi LH đạt nồng độ đỉnh đến thời điểm chọc hút noãn là 29 giờ, hơn thời gian tối thiểu cần thiết cho noãn trưởng thành theo sinh lý.

Nghiên cứu này không có cơ hội ghi nhận thời điểm phóng noãn sau tiêm GnRH agonist do các chu kỳ thực hiện TTTON nên không thể để hiện tượng phóng noãn xảy ra. Theo sinh lý, 38 giờ sau khởi phát đỉnh LH, hiện tượng phóng noãn xảy ra. Các chu kỳ điều trị trong nghiên cứu này đều được thực hiện trước 38 giờ, muộn nhất là 37 giờ.

Tỷ lệ noãn chất lượng kém được sử dụng như là một yếu tố đánh giá kết quả do tiêu chuẩn đánh giá noãn chất lượng kém rõ ràng và khách quan hơn noãn được đánh giá có chất lượng tốt. Thời điểm 36 giờ được chọn là điểm cắt để phân tích kết quả do đây là thời điểm chọc hút noãn thường quy của các quy trình TTTON và chúng tôi muốn tìm hiểu việc sử dụng GnRH agonist thay thế hCG có ảnh hưởng đến kết quả và thay đổi quy trình thường quy không. Tỷ lệ noãn chất lượng kém cao hơn ở các chu kỳ chọc hút noãn muộn ≥ 36 giờ so với trước 36 giờ, tuy nhiên, số chu kỳ được chọc hút muộn ≥ 36 giờ là ít nên cần thêm nghiên cứu với thiết kế chặt chẽ và cỡ mẫu lớn hơn để khảo sát giả thiết này.

Hạn chế của nghiên cứu này là thiết kế nghiên cứu hồi cứu. Thiết kế này không cho phép tìm hiểu thêm nhiều thời điểm chọc hút noãn khác nhau như sớm hơn 31 giờ và muộn hơn 37 giờ sau tiêm hCG. Hơn nữa, do dữ liệu được hồi cứu từ hồ sơ, số chu kỳ bị loại do không đủ thông tin cũng làm cho mẫu nghiên cứu bị giảm đi. Tuy nhiên, nghiên cứu này có giá trị bước đầu cung cấp cơ sở dữ liệu cho thực hành lâm sàng, chọn thời điểm chọc hút noãn phù hợp cho phác đồ KTBT sử dụng GnRH agonist khởi động trưởng thành noãn nhằm thu được kết quả tốt cho điều trị.

Kết luận

KTBT bằng phác đồ GnRH antagonist có sử dụng GnRH agonist để khởi động trưởng thành noãn hiệu quả trong dự phòng QKBT với tỷ lệ thai lâm sàng khả quan. Ở những chu kỳ sử dụng phác đồ này, thời điểm chọc hút noãn trong khoảng 31 – 37 giờ sau tiêm GnRH agonist không ảnh hưởng đến tỷ lệ noãn trưởng thành. Tỷ lệ noãn kém chất lượng cao hơn ở các chu kỳ chọc hút noãn muộn ≥ 36 giờ so với trước 36 giờ. Kết quả nghiên cứu đề xuất thời điểm chọc hút noãn phù hợp cho phác đồ này là từ 31 đến trước 36 giờ sau tiêm hCG. Tuy nhiên, cần thêm nghiên cứu với thiết kế chặt chẽ và cỡ mẫu lớn hơn để cung cấp các dữ liệu chắc chắn cho thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Balasch J, Tur R, Creus M, Buxaderas R, Fabregues F, Ballesca JL, Barri PN, Vanrell JA (1994). Triggering of ovulation by a gonadotropin releasing hormone agonist in gonadotropin – stimulated cycles for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome and multiple pregnancy. Gynecol Endocrinol; 8: 7 – 12
2. Bodri D, Guillen JJ, Trullenque M

(2010). Early ovarian hyperstimulation syndrome is completely prevented by gonadotropin releasing hormone agonist triggering in high – risk oocyte donor cycles: a prospective, luteal phase follow – up study. Fertil Steril; 93: 2418 – 20.

3. Bodri D, Sunkara SK, Coomarasamy A (2011). Gonadotropin – releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta – analysis. Fertil Steril; 95: 164 – 9.
4. Emperaire JC, Ruffle A (1991). Triggering ovulation with endogenous luteinizing hormone may prevent the ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod 1991; 6: 506 – 510.
5. Fauser BC, de Jong D, Olivennes F, Wramsby H, Tay C, Itskovitz-Eldor J, van Hooren HG (2002). Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro feritlization. J Clin Endocrinol Metab; 87: 709 – 715.
6. Gerris J, De Vits A, Joostens M (1995). Triggering of ovulation in human menopausal gonadotrophin – stimulated cycles: comparison between intravenously administered gonadotrophin – releasing hormone (100 and 500μg), GnRH agonist (buserelin, 500 μg) and human chorionic gonadotrophin (10000 IU). Hum Reprod; 10: 56 – 62
7. Giang Huỳnh Như, Vương Thị Ngọc Lan (2012). Sử dụng GnRH đồng vận thay thế hCG trong khởi động trưởng thành noãn ở các chu kỳ kích thích buồng trứng bằng phác đồ GnRH đối vận. Tạp chí Y học TPHCM, phụ bản của tập 16, số 1: 175 – 179.
8. Gonen Y, Balakier H, Powell W (1990). Use of gonadotropin releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. J Clin Endocrinol Metab; 71: 918 – 22.
9. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM (2006). GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta – analysis. Hum Reprod Upd; 12: 159 – 168.
10. Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM (2006). GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrohphins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta – analysis. Reprod Biomed Online 2006; 13: 628 – 38.
11. Hồ Mạnh Tường (2012). Dự phòng hội chứng quá kích buồng trứng. In: Số đặc biệt của tạp chí Phụ Sản "Sản phụ khoa từ bằng chứng đến thực hành - 3"; p 123 – 133.
12. Hoff JD, Quygley ME, Yen SSC (1983). Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. J. Clin. Endocrinol. Metab; 57: 792 – 796.
13. Humaidan P, Bredkjaer EH, Bungum L, Bungum M, Grondahl ML, Westergaard L and Yding Andersen C (2005). GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction on GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. Hum Reprod; 20: 1213 – 1220.
14. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou E (2011). GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a

change of practice? Hum Reprod; 17(4): 510 – 524.

15. Itskovitz J, Boldes R, Levron J, Erlik Y, Kahana L (1991). Induction of preovulatory luteinizing hormone surge and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome by gonadotropin – releasing hormone agonist. Fertil Steril; 56: 213 – 20
16. Kol S, Lewit N, Itskovitz – Eldor J (1996). Ovarian hyperstimulation: effects of GnRH analogues. Ovarian hyperstimulation syndrome after using gonadotrophin – releasing hormone analogue as a trigger of ovulation: causes and implications. Hum Reprod; 11: 1143 – 1144.
17. Kolibianakis EM, Schultze – Mosgau A, Schroer A, Van Steirteghem A, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G (2005). A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of hCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonist. Human Reproduction; 20: 2887 – 2892.
18. Phùng Huy Tuân (2010). GnRH agonist thay thế hCG để khởi động trưởng thành noãn trong chu kỳ GnRH antagonist có nguy cơ cao quá kích buồng trứng. Tài liệu Hội thảo IVF Expert Meeting VI.
19. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis – West PH (2009). Gametogenesis, Fertilization and First week. In: Larsen's Human Embryology. Churchill Livingstone, Philadelphia, USA; 4th edition, 15 – 50.
20. Shalev E, Geslevich Y (1994). Induction of pre – ovulatory luteinizing hormone surge by gonadotrophin – releasing hormone agonist for women at risk for developing the ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod; 9: 417 – 19.