

NHẬN XÉT ẢNH HƯỞNG CỦA NỒNG ĐỘ PROGESTERONE NGÀY TIÊM HCG ĐẾN KẾT QUẢ THỤ TINH ỒNG NGHIỆM SỬ DỤNG PHÁC ĐỒ GNRH ANTAGONIST TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

Phạm Thúy Nga, Lê Hoàng
Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm đánh giá mối liên quan giữa nồng độ progesterone ngày tiêm hCG đến tỷ lệ có thai trong thụ tinh ống nghiệm có sử dụng phác đồ GnRH antagonist. **Đối tượng và phương pháp:** thử nghiệm lâm sàng không đối chứng trên 105 bệnh nhân vô sinh có chỉ định làm TTON tại trung tâm HTSS bệnh viện Phụ sản Trung ương, thời gian từ 1/2012 đến 9/2012. Đánh giá kết quả nghiên cứu dựa vào kết quả có thai và mối liên quan giữa tỷ lệ có thai với nồng độ progesterone ngày tiêm hCG. **Kết quả:** cho thấy tỷ lệ có thai của nhóm có nồng độ progesterone ngày tiêm hCG dưới 1,2 ng/ml cao hơn nhóm có nồng độ progesterone ngày tiêm hCG từ 1,2 ng/ml trở lên. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. **Kết luận:** Mức độ progesterone huyết thanh vào ngày tiêm hCG liên quan đến tỷ lệ có thai trong nghiên cứu này.

Từ khóa: nồng độ progesterone ngày tiêm hCG, phác đồ GnRH antagonist, tỷ lệ có thai, tỷ lệ thụ tinh trong ống nghiệm

ABSTRACT

INFLUENCE OF SERUM PROGESTERONE LEVEL ON DAY OF HCG ADMINISTRATION ON IVF OUTCOME USING GNRH ANTAGONIST PROTOCOL AT NATIONAL HOSPITAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

Objective: To evaluate the influence of serum progesterone level on day of hCG administration on pregnancy rate using GnRHant protocol in women undergoing IVF. **Materials and methods:** prospective clinical trial study on 105 women undergoing IVF using GnRH antagonist protocol from 1/2012 – 9/2012 at Assisted reproductive Centre, National hospital of Obstetrics and Gynaecology. Main outcome measure: pregnancy rate and its relationship with progesterone levels on day of hCG administration. **Results:** the pregnancy rate in the progesterone level $< 1,2\text{ng/ml}$ group was statistically significant higher than the pregnancy rate in the progesterone level $\geq 1,2\text{ng/ml}$ group. **Conclusion:** serum progesterone level on day of hCG administration related to pregnancy rate in this study.

Key Words: progesterone level on hCG day, GnRH antagonist protocol, pregnancy rate, IVF.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phác đồ GnRH antagonist gần đây đã được sử dụng tương đối rộng rãi để kích thích buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm nhờ các ưu điểm của phác đồ này như ngăn ngừa có hiệu quả hiện tượng hoàng thể hóa sớm, thời gian kích thích buồng trứng ngắn, hạn chế được tình trạng quá kích buồng trứng nhờ có thể thay thế hCG bằng GnRH agonist để gây trưởng thành noãn. Progesterone ngày tiêm hCG gần đây được đã được các chuyên gia TTON đánh giá là có liên quan nhiều đến kết quả TTON vì có ảnh hưởng đến chất lượng noãn và niêm mạc tử cung.

Với mong muốn tìm hiểu ảnh hưởng của nồng độ progesterone ngày tiêm hCG đến kết quả có thai trong TTON khi sử dụng phác đồ GnRH antagonist, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đề tài này. Hy vọng từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi sẽ có thêm những kinh nghiệm góp phần nâng cao kết quả có thai cho các bệnh nhân làm TTON.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

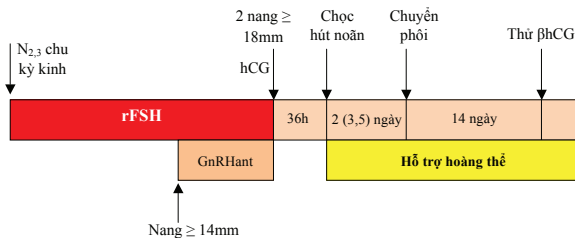
Nhận xét ảnh hưởng của nồng độ progesterone ngày tiêm hCG đến kết quả có thai khi sử dụng phác đồ GnRH antagonist trong thụ tinh ống nghiệm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng được thực hiện trên các bệnh nhân vô sinh, điều trị bằng phương pháp TTON, có chỉ định sử dụng phác đồ GnRHant tại trung tâm hỗ trợ sinh sản bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 1/2012 – 9/2012. Những bệnh nhân không được đưa vào nghiên cứu là các đối tượng có bệnh lý buồng trứng (khối u buồng trứng, lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng), bệnh lý tử cung (u xơ tử cung, polyp cổ tử cung, polyp buồng tử cung, dị dạng tử cung), các trường hợp TTON xin hoãn, tiền sử phẫu thuật tiểu khung có dính nhiều.

rFSH bắt đầu được dùng vào ngày 2 chu kỳ kinh. Khi có ít nhất 1 nang noãn đạt kích thước 14 mm thì bắt đầu bổ sung GnRHant (Orgalutran, Cetrotide) 0,25 mg /ngày cho đến khi có ít nhất 2 nang noãn $\geq 18\text{mm}$ thì gây trưởng thành noãn bằng hCG (pregnyl) 5000-10000 IU. Chọc hút noãn sau tiêm hCG khoảng 36 giờ. Chuyển phôi 2 ngày sau chọc hút noãn. Thử βhCG sau 2 tuần chuyển phôi. Siêu âm sau chuyển phôi 4 tuần để xác định túi ối, tim thai. Hỗ trợ hoàng thể ngay sau chọc hút noãn.

Đánh giá sự liên quan của nồng độ progesterone ngày tiêm hCG đến kết quả TTON.



Sơ đồ sử dụng phác đồ GnRHant đa liều linh hoạt

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA CÁC ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm của các đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Trung bình (n=105)	Min - Max
Tuổi	33,2	22-45
Thời gian VS	5,5	1-21
FSH ngày 3 VK (IU/L)	6,3	3- 14,9
LH ngày 3 VK (IU/L)	5,5	1,4-21,1
E2 ngày 3 VK pg/ml)	44,4	18-99

Bảng 2. Phân loại vô sinh

Loại VS	Số lượng	Tỷ lệ %
VS I	56	53,3
VS II	49	46,7

Bảng 3. Đặc điểm về chỉ số BMI

BMI (kg/m ²)	Số lượng	Tỷ lệ %
< 18,5	11	10,5
18,5 - 22,9	84	80
≥ 23	10	9,5
Tổng số	105	100,0

2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ GNRH ANTAGONIST KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG TRONG THỬ TINH ỒNG NGHIỆM.

Bảng 4. Kết quả kích thích buồng trứng và kết quả có thai

Yếu tố	Trung bình \pm SD	Min-max	tỷ lệ có thai %
Tổng liều FSH (IU)	2354 \pm 854	900-5400 (IU)	
Số ngày KTBT	9,6 \pm 1,8	8 - 14 (ngày)	
Số ngày dùng Antagonist	3,9 \pm 1,6	2 - 6 (ngày)	
E2 ngày hCG (pg/ml)	3533,2 \pm 2078	468 - 9760 (pg/ml)	
Progesterone ngày hCG (ng/ml)	1,14 \pm 0,4	0,31 - 3,42 (ng/ml)	
NMTC ngày Hcg	11,2 \pm 2,1	6,3 - 16,5 (mm)	
Số noãn chọc hút	8,2 \pm 3,6	1 - 19	
Số noãn thụ tinh	6,5 \pm 3,7	0 - 19	
Số phôi thu được	5,7 \pm 3,6	0-19	
Tỷ lệ có thai			37,1%
Tỷ lệ thai lâm sàng			34,3%
Tỷ lệ thai tiến triển			29,5%

3. ẢNH HƯỞNG CỦA NỒNG ĐỘ PROGESTERONE NGÀY HCG ĐẾN KẾT QUẢ TTON

Bảng 5. Liên quan giữa nồng độ progesterone ngày hCG đến chất lượng noãn

Nồng độ progesterone (ng/ml)	Chất lượng noãn (TB)				P
	Tốt	TB	Xấu	Thoái hóa	
< 1,2	3,86 ($\pm 1,14$)	2,41 ($\pm 2,12$)	1,28 ($\pm 0,84$)	0,10 ($\pm 0,45$)	0,0026
$\geq 1,2$	3,00 ($\pm 1,23$)	4,06 ($\pm 2,47$)	1,85 ($\pm 1,02$)	0,32 ($\pm 0,56$)	

Nhận xét: T student test cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ progesterone ngày tiêm hCG và chất lượng noãn với $p < 0,01$

Bảng 6. Liên quan giữa nồng độ progesterone ngày hCG đến chất lượng phôi

Nồng độ progesterone (ng/ml)	Chất lượng phôi (TB)			P
	Tốt	TB	Xấu	
< 1,2	1,87 ($\pm 1,03$)	0,94 ($\pm 0,74$)	0,50 ($\pm 0,45$)	0,0251
$\geq 1,2$	1,53 ($\pm 1,17$)	1,18 ($\pm 0,82$)	1,09 ($\pm 0,71$)	

Nhận xét: T student test cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ progesterone ngày tiêm hCG với chất lượng phôi với $p < 0,05$.

Bảng 7. Liên quan giữa nồng độ progesterone ngày hCG đến niêm mạc tử TC

Nồng độ progesterone Ngày hCG	Niêm mạc tử cung			Tổng	p
	< 8 mm	8-14 mm	>14 mm		
< 1,2 (ng/ml)	12 (16,9%)	53 (74,6%)	6 (8,5%)	71 (100%)	0,04
≥ 1,2 (ng/ml)	6 (17,6%)	19 (55,9%)	9 (26,5%)	34 (100%)	

Nhận xét: Kiểm định khi bình phương cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ progesterone ngày tiêm hCG và niêm mạc tử cung với $p < 0,05$.

Bảng 8. Liên quan giữa nồng độ progesterone ngày hCG đến tỷ lệ có thai

Progesterone (ng/ml)	Có thai		Không có thai		Tổng
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
< 1,2	36	50,7	35	49,3	71
1,2 - 1,4	2	18,2	9	81,8	11
> 1,4	1	4,3	22	95,7	23
Tổng	39	37,1	66	62,9	105

Fisher exact, $p = 0,001$

Nhận xét: Nồng độ progesterone ngày tiêm hCG có ảnh hưởng tới tỷ lệ có thai với kiểm định Fisher ($p < 0,01$). Trong đó, tỷ lệ có thai cao nhất ở nhóm có nồng độ progesterone < 1,2 ng/ml với 50,7% và giảm dần khi nồng độ progesterone tăng.

IV. BÀN LUẬN

Cho tới nay, giá trị tiên lượng của progesterone đối với khả năng có thai là chủ đề đang được tranh luận rất nhiều trong giới chuyên môn. Nồng độ progesterone ngày tiêm hCG cao là do tăng sớm nồng độ progesterone trong quá trình kích thích buồng trứng.

Theo nghiên cứu của Trifon G. Lainas, nồng độ progesterone ngày tiêm hCG là 1,1 (0,7- 1,4) ng/ml [1]. Còn theo nghiên cứu của Ernesto Escudero, nồng độ progesterone ngày tiêm hCG là 1,1 ± 0,1 ng/ml [2].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ progesterone ngày tiêm hCG trung bình là 1,14 ± 0,4 ng/ml, gần tương đương với hai tác giả nước ngoài trên.

Nồng độ progesterone ngày tiêm hCG liên quan có ý nghĩa thống kê với chất lượng noãn thu được. Ở nhóm có nồng độ progesterone ngày hCG

≥ 1,2 ng/ml cho số noãn tốt ít hơn nhóm có nồng độ progesterone < 1,2 ng/ml. Ngược lại, ở nhóm này, số noãn chất lượng trung bình, xấu và thoái hóa cao hơn ở nhóm có nồng độ progesterone < 1,2 ng/ml (bảng 5).

Trong nghiên cứu này, ta còn thấy nồng độ progesterone ngày hCG cũng liên quan có ý nghĩa thống kê với chất lượng phôi thu được. Số phôi tốt thu được ở nhóm có nồng độ progesterone ngày tiêm hCG < 1,2 ng/ml cao hơn đồng thời số phôi trung bình và phôi xấu lại thấp hơn so với nhóm có nồng độ progesterone ≥ 1,2 ng/ml (bảng 6).

Theo Bosch.E, nồng độ progesterone ngày tiêm hCG ≤ 1,5 ng/ml thì tỷ lệ thai tiến triển cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ progesterone > 1,5 ng/ml [3]. Cũng theo Bosch, tăng progesterone sớm gây nên chất lượng noãn kém, tỷ lệ thụ tinh và tỷ lệ làm tổ của phôi giảm [3].

Trong nghiên cứu này ta thấy nồng độ progesterone ngày tiêm hCG ảnh hưởng nhiều đến niêm mạc tử cung. Nhóm có nồng độ progesterone < 1,2 ng/ml cho tỷ lệ niêm mạc tử cung từ 8-14 mm (Niêm mạc thuận lợi cho phôi làm tổ) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có nồng độ progesterone ≥ 1,2 ng/ml (74,6% so với 55,9%) (bảng 7).

Theo nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hợi, tỷ lệ có thai ở những bệnh nhân có nồng độ progesterone ngày tiêm hCG ≤ 2 nmol/ml (tương đương 0,629 ng/ml) cao gấp 1,8 lần so với bệnh nhân có nồng độ progesterone ngày tiêm hCG > 2 nmol/ml [4].

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ có thai trong nhóm có nồng độ progesterone ngày tiêm hCG < 1,2 ng/ml là 50,7%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có nồng độ progesterone ngày tiêm hCG ≥ 1,2 ng/ml. Ta cũng nhận thấy rằng từ ngưỡng 1,2 ng/ml, nồng độ progesterone ngày hCG càng cao sẽ cho tỷ lệ có thai càng thấp một cách rõ rệt.

Ta có thể thấy vấn đề nồng độ progesterone ngày tiêm hCG bao nhiêu là thuận lợi cho sự làm tổ của phôi còn nhiều ý kiến rất khác nhau và là vấn đề cần nghiên cứu và xem xét thêm nhưng trong nghiên cứu sử dụng phác đồ GnRHant của chúng tôi, nồng độ progesterone ngày tiêm hCG thuận lợi cho kết quả có thai là khi < 1,2 ng/ml. Tỷ lệ có thai giảm đi một cách rõ rệt khi nồng độ progesterone ngày tiêm hCG ≥ 1,2 ng/ml. Từ kết

l luận này, ta có thể quyết định thời điểm tiêm hCG khi làm TTON – không nên chần chừ việc quyết định tiêm hCG để gây trưởng thành noãn khi nồng độ progesterone tiến tới sát ngưỡng 1,2 ng/ml (với điều kiện các nang noãn đủ điều kiện để chọc hút).

V. KẾT LUẬN

Trong thụ tinh ống nghiệm sử dụng phác đồ GnRhant, tỷ lệ có thai cao nhất khi nồng độ progesterone ngày tiêm hCG < 1,2 ng/ml, khi nồng độ này lớn hơn 1,2 ng/ml thì sẽ làm giảm tỷ lệ có thai.

Ngoài ra, nồng độ progesterone ngày tiêm hCG còn ảnh hưởng đến chất lượng noãn, chất lượng phôi và niêm mạc tử cung. Có lẽ cũng vì thế mà dẫn đến làm ảnh hưởng đến tỷ lệ có thai.

VI. KIẾN NGHỊ

Nên quyết định tiêm hCG gây trưởng thành noãn khi nồng độ progesterone tới gần ngưỡng 1,2 ng/ml trong những trường hợp đang dẫn đo để đưa ra quyết định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trifon G Lainas, Loannis A. Sfontouris, Loannis Z. Zorzovilis, George K. Petsas, et al. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomized controlled trial (RTC), Human reproduction, 2010, 25 (3), pp.683-689.
2. Ernesto Escudero MD, Ernesto Bosch MD, Juana Crespo MD, et al. Comparison of two Different Starting multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols in a selected group of in vitro fertilization- embryo transfer patients. Fertility and sterility, 81 (3), pp. 562- 566.
3. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simon C, Remohi J, Jenkins J, Pellicer A, Circulating progesterone levels for in vitfertilization: analysis of over 4000 cycle, Human Reproduction 2010, Advance Access published June 10, 2010, pp. 1-9
4. Nguyễn Xuân Hợi. Nghiên cứu hiệu quả của GnRH agonist đơn liều thấp phối hợp với FSH tái tổ hợp để kích thích buồng trứng trong điều trị vô sinh bằng thụ tinh trong ống nghiệm. Luận án tiến sỹ Y học 2011. Trường Đại học Y Hà Nội.