

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CÓ THAI LÂM SÀNG CỦA FSH TÁI TỔ HỢP VÀ FSH NƯỚC TIỂU TINH CHẾ CAO TRONG BƠM TINH TRÙNG VÀO BUỒNG TỬ CUNG

Nguyễn Xuân Hội⁽¹⁾, Trần Võ Lâm⁽²⁾

(1) Bệnh viện Phụ sản Trung ương, (2) Bệnh viện Phụ sản Thanh Hóa

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả có thai lâm sàng của FSH tái tổ hợp (rFSH) và FSH nước tiểu tinh chế cao (HP-uFSH) trong bơm tinh trùng vào buồng tử cung (IUI). **Đối tượng và phương pháp:** Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, 110 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên thực hiện KTBT bằng rFSH và HP-uFSH để bơm tinh trùng vào buồng tử cung. **Kết quả:** Chúng tôi thấy tỷ lệ có thai lâm sàng trên tổng số chu kỳ ở nhóm rFSH cao hơn không có ý nghĩa thống kê so với nhóm HP-uFSH (25,5% so với 18,2%, $p > 0,05$); tỷ lệ đa thai của nhóm rFSH cao hơn không có ý nghĩa thống kê so với nhóm HP-uFSH (21,4% so với 20,0%, $p > 0,05$); tỷ lệ quá kích buồng trứng của nhóm rFSH cao hơn không có ý nghĩa thống kê so với nhóm HP-uFSH (9,1% so với 3,6%, $p > 0,05$). **Kết luận:** Kích thích buồng trứng bằng rFSH cho kết quả khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với HP-uFSH về: tỷ lệ có thai lâm sàng, tỷ lệ đa thai và tỷ lệ quá kích buồng trứng. **Từ khóa:** Bơm tinh trùng vào

buồng tử cung, kích thích buồng trứng, FSH tái tổ hợp, FSH nước tiểu tinh chế cao.

Abstract

TEVALUATING THE RESULTS CLINICAL PREGNANCY OF RECOMBINANT FSH AND HIGHLY PURIFIED URINARY FSH IN INTRAUTERINE INSEMINATION

Objectives: Evaluating the results clinical pregnancy of recombinant FSH and highly purified urinary FSH in intrauterine insemination (IUI). **Material and Methods:** Randomized controlled trial, 110 patients were randomly allocated ovarian stimulation of recombinant FSH and highly purified urinary FSH to IUI. **Results and Conclusions:** There were no statistically significant differences in clinical pregnancy rate, multiple pregnancies rate and ovarian hyperstimulation syndrome rate between rFSH versus HP-uFSH. **Keywords:** Intrauterine insemination, ovarian stimulation, recombinant FSH, HP-uFSH.

1. Đặt vấn đề

Vô sinh là một vấn đề lớn không chỉ ảnh hưởng đến hạnh phúc của các cặp vợ chồng mà còn ảnh hưởng đến xã hội. Điều trị vô sinh bằng KTBT kết hợp với IUI được đa số tác giả khuyến cáo vì làm tăng khả năng thụ thai. Nhiều phác đồ kích thích buồng trứng khác nhau đã được sử dụng, từ Clomiphene Citrate (CC) đến gonadotropin tiêm (hMG, FSH) và sử dụng phối hợp các loại này, tuy nhiên hiệu quả của các phác đồ này khác nhau theo các nghiên cứu. Với những bệnh nhân thất bại với CC thì thuốc tiêm gonadotrophin được chọn lựa tiếp theo sẽ thu được nhiều hơn do đó góp phần tăng tỷ lệ thành công trong điều trị vô sinh. Hiện nay Gonadotropin được sử dụng để KTBT bao gồm rFSH và HP-uFSH. rFSH tái tổ hợp có hoạt tính sinh học ổn định do có độ tinh khiết cao không chứa LH, loại trừ được các tạp chất và protein lạ nên được sử dụng rộng rãi ở Việt Nam từ năm 1998. HP-uFSH được sản xuất, loại bỏ gần như hoàn toàn LH (chứa 0,1% LH) và không chứa protein trong nước tiểu mới gia nhập thị trường Việt Nam [1], [2].

Tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Phụ sản Trung ương, hàng năm thực hiện khoảng 3000 chu kỳ IUI điều trị vô sinh. Tuy nhiên chưa có báo cáo nào khảo sát về hiệu quả của rFSH và HP-uFSH trong điều trị vô sinh bằng IUI. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá kết quả có thai lâm sàng của FSH tái tổ hợp và FSH nước tiểu tinh chế cao trong điều trị vô sinh bằng IUI.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Bao gồm những cặp vợ chồng có chỉ định làm IUI tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 3/2014 đến 7/2014.

Tiêu chuẩn lựa chọn: là bệnh nhân dưới 40 tuổi, có ít nhất 1 vòi tử cung thông. Có chỉ định sử dụng rFSH hoặc HP-uFSH để KTBT trong IUI.

Tiêu chuẩn loại trừ: Viêm đường sinh dục, các bệnh lây nhiễm qua đường sinh dục trong giai đoạn tiến triển, tử cung có nhân xơ, dị dạng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

FSH tái tổ hợp được sử dụng trong nghiên cứu là Follitrope™ 75 IU (LG Life Sciences, Korea). FSH nước tiểu tinh chế cao được sử dụng là Fostimon 75IU (IBSA, Switzerland). Cả hai phác đồ liều FSH khởi đầu 75 IU tiêm dưới da 8 ngày, bắt đầu từ ngày 2-3 của kỳ kinh, đánh giá sự phát triển nang noãn qua siêu âm để điều chỉnh tăng liều. Dựa vào kết quả siêu âm ngày 8 mà điều chỉnh liều thuốc KTBT, dùng thuốc hay tiếp tục dùng thuốc, đặc biệt là quyết định thời điểm dùng hCG. Nếu sau khi tiêm FSH 8-10 ngày siêu âm thì thấy có 2-3 nang < 12 mm thì sẽ tăng liều FSH lên gấp đôi 150IU/ngày. Khi có ít nhất một nang noãn có đường kính ≥ 18 mm thì sẽ được tiêm hCG 10000 IU để kích thích rụng trứng, sau 36 giờ bơm tinh trùng vào buồng tử cung.

Đánh giá kết quả có thai lâm sàng của 2 phác đồ: Khi xét nghiệm thử thai dương tính, bệnh nhân được siêu âm xác định túi thai 4 tuần sau IUI, xác định tỷ lệ thai lâm sàng/ chu kỳ = Số trường hợp có túi thai/Tổng số chu kỳ KTBT; Tỷ lệ đa thai = số trường hợp ≥ 2 túi thai/số trường hợp có thai lâm sàng, tỷ lệ quá kích buồng trứng.

Xử lý số liệu: bằng phần mềm SPSS 20.0. So sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ bằng test X², p < 0,05 được xem là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3. Kết quả nghiên cứu

Tổng số 110 chu kỳ các cặp vợ chồng chọn ngẫu nhiên đưa vào nghiên cứu, 55 trường hợp trong

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

	Nhóm rFSH	Nhóm HP-uFSH	
Tuổi vợ trung bình	30,6 ± 4,1	31,1 ± 4,2	p > 0,05
Thời gian vô sinh trung bình	3,8 ± 2,3	4,4 ± 3,0	p > 0,05
Vô sinh nguyên phát	25 (45,5%)	33 (60%)	p = 0,1
Mật độ tinh trùng trước lọc rửa (10 ⁶ /ml)	65,9 ± 23,7	55,2 ± 21,3	p = 0,1
Mật độ tinh trùng sau lọc rửa (10 ⁶ /ml)	26,1 ± 12,0	22,2 ± 9,9	p = 0,6

Bảng 2. Tỷ lệ có thai lâm sàng trên mỗi chu kỳ của hai nhóm

Tỷ lệ thai lâm sàng/ mỗi chu kỳ	Nhóm rFSH		Nhóm HP-uFSH		p = 0,3 (OR = 1,53; 95%CI = 0,61-3,83)
	n	%	n	%	
Có thai	14	25,5	10	18,2	
Không có thai	41	74,5	45	81,8	
Tổng	55	100	55	100	

Bảng 3. Liên quan tỷ lệ có thai lâm sàng và số lượng nang noãn

Số nang ≥ 18mm	Nhóm rFSH				Nhóm HP-uFSH			
	Tổng số	Có thai		Tổng số	Có thai			
		n	%		n	%		
1	4	0	0	14	3	21,4		
2	12	2	16,7	29	4	13,8		
≥ 3	39	12	30,8	12	3	25		
Tổng	55	14	25,5	55	10	18,2		
P	0,2			0,6				

Bảng 4. Tỷ lệ số thai và quá kích buồng trứng

	Nhóm rFSH	Nhóm HP-uFSH	
Số nang trung bình	2,6 ± 0,7	2,1 ± 0,8	< 0,000
Tỷ lệ đa thai	3 (21,4%)	2 (20,0%)	p = 0,9
Tỷ lệ quá kích buồng trứng	5 (9,1)	2 (3,6%)	p = 0,2

nhóm rFSH và 55 trường hợp trong nhóm HP-uFSH; đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trong hai nhóm nghiên cứu là đồng nhất (Bảng 1).

4. Bàn luận

Khi đánh giá số nang trưởng thành chúng tôi thấy ở tất cả các trường hợp cả hai phác đồ đều có ít nhất 1 nang noãn trưởng thành ≥ 18 mm, không có trường hợp nào phải hủy

4.1. Bàn luận về tỷ lệ có thai lâm sàng trên số chu kỳ.

Trong tổng số 110 chu kỳ được KTBT bằng rFSH hoặc HP-uFSH sau đó bơm IUI, có 24 trường hợp có thai, chiếm tỉ lệ 21,8%. Tỷ lệ có thai lâm sàng ở nhóm rFSH là 25,5% (14/55 trường hợp) cao hơn ở nhóm HP-uFSH là 18,2% (10/55 trường hợp), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05, (OR = 1,53; 95% CI = 0,61 – 3,83).

Kết quả có thai phụ thuộc vào phác đồ điều trị, ngoài ra còn phụ thuộc rất nhiều đối tượng nghiên cứu như tuổi vợ, số năm vô sinh, số vòi trứng thông. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác (Bảng 5), tỷ lệ có thai của nhóm rFSH cao hơn nhóm HP-uFSH, lý do cho hiệu quả này cao hơn trong nhóm rFSH có thể liên quan đến số lượng nang trứng trội trung bình cao hơn.

Trong các nghiên cứu của Matorras R. và cộng sự (2000) [3], Pares P. và cộng sự (2002) [4], Gerli S. và cộng sự (2004) [5], [6], tỷ lệ thai lâm sàng trong nhóm rFSH có cao hơn nhóm HP-uFSH nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, do đối tượng nghiên cứu của các tác giả đó có tuổi trung bình cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Bảng 5. Kết quả có thai lâm sàng trong một số nghiên cứu khác

Nghiên cứu	Năm	Tỷ lệ thai lâm sàng	
		rFSH	HP-uFSH
Matorras R. và cộng sự [3]	2000	18,2	15,4
Pares P. và cộng sự [4]	2002	13,3	9,5
Isaza V. và cộng sự [7]	2003	21,2	20,8
Gerli S. và cộng sự [5]	2004	12,7	11,9
Gerli S. và cộng sự [6]	2004	12,6	11,2
Demiroglu A. và Gurgan T. [8]	2006	25,9	13,8
Trần Võ Lâm	2014	25,5	18,2

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về tỷ lệ thai lâm sàng tương tự như nghiên cứu của Demiroglu A.

và Gurgan T. (2006) [8], về tỷ lệ thai lâm sàng của nhóm rFSH cao hơn nhóm HP-uFSH nhưng sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ thai lâm sàng của chúng tôi cũng tương đương với tác giả này, điều này có thể do đặc điểm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi và của tác giả là tương đồng với nhau.

Trong nghiên cứu cứu Gerli S. và cộng sự (2004) [6], trên những bệnh nhân buồng trứng đa nang tuy tuổi bệnh nhân có thấp hơn tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi nhưng đối tượng nghiên cứu của tác giả là những bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang nên có thể tỷ lệ thai lâm sàng thấp hơn.

Tỷ lệ có thai ở nhóm có từ 3 nang noãn ≥ 18 mm trở lên cao hơn ở nhóm có 1 và 2 nang noãn ở cả hai phác đồ: 30,8% (12/39 trường hợp) có thai trong những bệnh nhân có ≥ 3 nang noãn ở phác đồ rFSH; 25% (3/12 trường hợp) có thai trong những bệnh nhân có ≥ 3 nang noãn ở phác đồ HP-uFSH; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Theo các nghiên cứu khác đều nhận thấy số lượng nang noãn ≥ 18 mm có liên quan đến tỷ lệ thụ thai. Theo nghiên cứu của Tomlinson M. J. và cộng sự (1996) [9], cơ hội có thai sau khi có 1 noãn ≥ 18 mm chỉ đạt 7,6%, trong khi nếu có 2 noãn ≥ 18 mm thì cơ hội có thai sau IUI tăng lên tới 26%. Nghiên cứu của Nuojua-Huttunen S. và cộng sự (1999) [10], nhiều nang noãn phát triển có thể có kết quả trong sự tăng số lượng nang noãn được thụ tinh cũng như chất lượng niêm mạc tử cung và chất lượng pha hoàng thể tốt hơn, do đó tỷ lệ thụ tinh và làm tổ tăng lên. Khi chỉ có 1 nang noãn ≥ 18 mm, kết quả tỷ lệ có thai thấp.

4.2. Bàn luận về tỷ lệ đa thai.

Một tiêu chuẩn được chúng tôi sử dụng trong nghiên cứu để đánh giá tính an toàn cho các phác đồ KTBT là tỷ lệ đa thai. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 3/14 trường hợp đa thai (trong đó hai thai đôi, một thai ba) với nhóm rFSH tỷ lệ là 21,4%, trong khi đó con số này ở nhóm HP-uFSH là 2/10 trường hợp đa thai toàn thai đôi tỷ lệ là 20,0%, khác nhau không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Trong cả 5 trường hợp đa thai ở cả hai phác đồ thì số lượng nang noãn thu được khi KTBT đều ≥ 3 nang.

Các nghiên cứu KTBT bằng gonadotropin và IUI đều ghi nhận tỷ lệ đa thai của nhóm rFSH cao hơn nhóm HP-uFSH, tuy nhiên tất cả đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ đa thai khi sử dụng FSH theo một số tác giả khác ghi nhận là

8-12% [8]. Sự khác biệt này có thể do KTBT bằng nhóm rFSH đạt nhiều nang noãn trưởng thành hơn, trong nghiên cứu này số nang ≥ 18 mm ở nhóm rFSH cao hơn nhóm HP-uFSH. Trong một nghiên cứu đa trung tâm thực hiện tại Pháp trên 103 bệnh nhân hội chứng BTĐN, kết quả có thai là 33,3% với tỷ lệ đa thai là 14% [11].

Giống như nghiên cứu của Matorras R. và cộng sự (2000) [3], cũng như nghiên cứu của Gerli S. và cộng sự (2004) [6], tỷ lệ đa thai cũng khác biệt không có sự khác nhau giữa hai nhóm. Nghiên cứu của Matorras R. nhóm rFSH có một thai đôi, một thai ba, một thai bốn. Nhóm HP-uFSH có 5 thai đôi, một thai ba và một thai bốn. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có một trường hợp thai ba và không có trường hợp nào có thai bốn như trong nghiên cứu của Matorras R., điều này có thể được giải thích do số nang trứng trưởng thành trung bình ở hai nhóm nghiên cứu của tác giả Matorras R. cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Bởi vậy để tránh tình trạng đa thai khi KTBT thường kiểm soát số lượng nang trưởng thành từ một đến ba nang ≥ 18 mm ngày tiêm HCG, nếu có nhiều hơn ba nang ≥ 18 mm thì chu kỳ đó sẽ bị hủy bỏ như các nghiên cứu của Revelli A. và cộng sự [12], còn tại trung tâm hỗ trợ sinh sản Bệnh viện Phụ sản Trung ương bệnh nhân sẽ được chuyển từ IUI sang làm thụ tinh trong ống nghiệm.

4.3. Bàn luận về quá kích buồng trứng

Để đánh giá độ an toàn của một phác đồ KTBT, người ta thường dựa vào tỷ lệ đa thai và tỷ lệ quá kích buồng trứng. Nghiên cứu của chúng tôi có 9,1% (5/55) trường hợp trong nhóm rFSH có quá kích buồng trứng, so với 3,6% (2/55) trường hợp ở nhóm HP-uFSH ($p > 0,05$). Một điểm cần lưu ý là không có trường hợp nào quá kích buồng trứng nặng, có hai trường hợp quá kích buồng trứng vừa mỗi nhóm một trường hợp phải vào viện theo dõi điều trị, còn lại 5 trường hợp (4 ở nhóm rFSH, 1 ở nhóm HP-uFSH) là quá kích buồng trứng mức độ nhẹ không cần điều trị mà chỉ cần hướng dẫn theo dõi tại nhà.

Xu hướng hiện nay KTBT trong điều trị vô sinh là kích thích nhẹ và tối thiểu nhằm đạt được một nang trưởng thành và phóng noãn. Ngoài ra việc sử dụng KTBT nhẹ hoặc tối thiểu còn giúp ngăn ngừa biến chứng và giảm chi phí điều trị. Với tiêu chí đó có thể trong tương lai chúng tôi tiến hành nghiên cứu sử dụng liều khởi đầu thấp hơn để hy vọng có được một nang noãn trưởng thành mà

thời. Khi đó tỷ lệ đa thai sẽ được giảm tối đa, và nhưng vậy tính an toàn của phác đồ KTBT sử dụng FSH sẽ được tăng cao.

Hiện nay phát triển mạnh mẽ nhờ sự ra đời của các dạng FSH pha sẵn chứa trong bút tiêm, các dạng này cho phép liều điều chỉnh rất nhỏ từ 25 IU hay 37,5 IU. Điều này giúp bác sỹ có thể điều chỉnh liều lượng cho bệnh nhân chính xác hơn, liều sử dụng được giảm gần nhất với mức cần thiết tối thiểu cho từng bệnh nhân, qua đó giảm lượng FSH sử dụng, giảm biến chứng khi điều trị. Các

dạng FSH/hMG có nguồn gốc nước tiểu thường được đóng gói với liều cố định là 75 IU nên không thuận lợi cho bác sỹ trong việc điều chỉnh liều. Do đó thường dẫn đến tổng liều FSH nguồn gốc nước tiểu sử dụng cao hơn [3], [4], [6], [12].

5. Kết luận

Kích thích buồng trứng bằng rFSH cho kết quả khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với HP-uFSH về: tỷ lệ có thai lâm sàng, tỷ lệ đa thai và tỷ lệ quá kích buồng trứng.

Tài liệu tham khảo

1. Shoham Z., Drug used for controlled ovarian stimulation: clomiphene citrate and gonadotropins, in Textbook of assisted reproductive techniques. 2001, Martin Dunitz: UK. 413-424.
2. Madelon van W. and Monique M., Gonadotropins in ovarian stimulation, in Ovarian Stimulation. 2011, Cambridge University: UK. 61-61.
3. Matorras R., Recio V., Corcostegui B., and Rodriguez-Escudero F. J., Recombinant human FSH versus highly purified urinary FSH: a randomized study in intrauterine insemination with husbands' spermatozoa. Hum Reprod, 2000. 15(6): 1231-1234.
4. Pares P., Bordas J. R., Sak M. J., Suñol J., Bassas LI*, Viscasillas P., and Calaf J., Recombinant FSH versus urinary FSH in ovarian stimulation for intrauterine insemination with Husband's sperm. Prospective and randomised study. Revista Iberoamericana de Fertilidad y repro Humana, 2002. 19(2): 115-121.
5. Gerli S., Casini M. L., Unfer V., Costabile L., Bini V., and Di Renzo G. C., Recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination cycles: A prospective, randomized analysis of cost effectiveness. Fertility and Sterility, 2004. 82(3): 573-578.
6. Gerli S., Casini M. L., Unfer V., Costabile L., Mignosa M., and Di Renzo G. C., Ovulation induction with urinary FSH or recombinant FSH in polycystic ovary syndrome patients: a prospective randomized analysis of cost-effectiveness. Reprod Biomed Online, 2004. 9(5): 494-499.
7. Isaza V., Requena A., Garcia-Velasco J. A., Remohi J., Pellicer A., and Simon C., Recombinant vs. urinary follicle-stimulating hormone in couples undergoing intrauterine insemination. A randomized study. Journal of Reproductive Medicine 2003. 48(2): 112-118.
8. Demiroglu A. and Gurgan T., Comparison of different gonadotrophin preparations in intrauterine insemination cycles for the treatment of unexplained infertility: a prospective, randomized study. Hum Reprod, 2007. 22(1): 97-100.
9. Tomlinson M. J., Amisshah-Arthur J. B., Thompson K. A., and et al., Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. Hum Reprod, 1996. 11(9): 1892-1896.
10. Nuojuua-Huttunen S., Tomas C., Bloigu R., and et al, Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. Hum Reprod, 1999. 14(3): 698-703.
11. Van Wely M., Bayram N., and Van der Veen F., Recombinant FSH in alternative doses versus urinary gonadotrophins for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome: a systematic review based on a Cochrane review. Hum Reprod, 2003. 18(6): 1143-1149.
12. Revelli A., Poso F., Gennarelli G., Moffa F., Grassi G., and Massobrio M., Recombinant versus highly-purified, urinary follicle-stimulating hormone (r-FSH vs. HP-uFSH) in ovulation induction: a prospective, randomized study with cost-minimization analysis. Reprod Biol Endocrinol, 2006. 4(38).