

NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG CỦA THỜI ĐIỂM LẤY NOÃN ĐẾN CHẤT LƯỢNG NOÃN VÀ PHÔI TRONG THỤ TINH TRONG ỚNG NGHIỆM TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Hữu Nghị⁽¹⁾, Nguyễn Xuân Hợi⁽²⁾

(1) Trường Đại học Y Thái Bình, (2) Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá ảnh hưởng của thời điểm lấy noãn đến chất lượng noãn và phôi trong kích thích buồng trứng (KTBT) bằng phác đồ dài. **Đối tượng và phương pháp:** 261 bệnh nhân thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) tại trung tâm Hỗ trợ sinh sản Bệnh viện Phụ sản Trung ương được KTBT bằng phác đồ dài, tiến hành lấy noãn vào các giờ thứ 35, 36, 37 và 38 sau tiêm hCG. **Kết quả nghiên cứu:** Có sự cải thiện chất lượng noãn và phôi đối với phác đồ dài khi lấy noãn ở giờ thứ 36 và 37 sau tiêm hCG. **Kết luận:** Đối với phác đồ dài nên lấy noãn vào giờ thứ 36 và 37 sau tiêm hCG để tăng chất lượng noãn và chất lượng phôi. **Kiến nghị:** Cần có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, đa trung tâm nhằm đưa ra khuyến cáo về thời điểm lấy noãn tối ưu để nâng cao tỷ lệ thành công trong thụ tinh ống nghiệm.

Từ khóa: khoảng thời gian, lấy noãn, chất lượng noãn, chất lượng phôi.

Abstract

EFFECT OF TIME BETWEEN HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN INJECTION AND OCCYTE RETRIEVAL

ON THE QUALITY OF OOCYTE AND EMBRYO IN IVF IN NATIONAL HOSPITAL OF OBSTETRIC AND GYNAECOLOGY

Objective: To assess the effects of the moment of oocyte retrieval on quality of oocyte and embryo in ovarian stimulation with long protocol. **Materials & Methods:** 261 patients performed in vitro fertilization in Assisted reproduction center of the National Hospital of Obstetrics and Gynecology were stimulated by long protocol and conducted to oocyte retrieval in the 35th, 36th, 37th and 38th hours after hCG injection. **Results:** There is an improvement in the quality of oocytes and embryos in long protocol when do oocytes retrieval in the 36th, 37th hours after hCG injection. **Conclusions:** In long protocol ovarian stimulation, oocyte retrieval should be taken in 37th and 36th hours after injection of hCG to increase the quality of oocyte and embryo. **Recommendations:** There should be studies with larger sample sizes, multi-center to make recommendations about the optimal time to do oocyte retrieval to improve the rate success of IVF.

Keys words: time interval, oocyte retrieval, oocyte quality, embryo quality.

1. Đặt vấn đề

Trong quá trình KTBT thì hCG có vai trò gây trưởng thành noãn ở giai đoạn cuối cùng trước khi phóng noãn. Để xác định thời điểm tối ưu để lấy noãn thì phải cân nhắc đến thời điểm mà hCG có hoạt tính và nồng độ đủ để gây trưởng thành noãn. Nếu lấy noãn quá sớm thì phần lớn là noãn chưa trưởng thành ở giai đoạn túi mầm (GV) hoặc ở giai đoạn kỳ giữa I của giảm phân I (MI), trong khi đó lấy noãn muộn thì có thể sẽ phóng noãn sớm và giảm phức hợp noãn tế bào hạt. Các nghiên cứu của De Vits (1994), Bokal (2005), Raziell (2006), Son (2008), Reichman (2011), Ke (2011), Wang (2011) đều cho rằng có sự cải thiện chất lượng noãn, tỷ lệ thụ tinh và chất lượng phôi khi

kéo dài thời gian từ khi tiêm hCG đến khi lấy noãn [1-6]. Nhưng các tác giả Bjercke (2000), Nagrund (2001) không tìm thấy sự khác biệt này [7][8].

Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về thời điểm lấy noãn. Tại trung tâm hỗ trợ sinh sản Bệnh viện Phụ Sản Trung ương, lấy noãn được tiến hành vào các giờ thứ 34, 35, 36, 37 và 38 sau khi tiêm hCG. Câu hỏi đặt ra là thời điểm nào lấy noãn cho kết quả tối ưu? Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá ảnh hưởng của thời điểm lấy noãn đến chất lượng noãn và phôi trong KTBT bằng phác đồ dài.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Các đối tượng nghiên cứu có sự đồng nhất về các đặc điểm KTBT như nồng độ FSH ngày 3, số lượng nang thứ cấp, tổng liều FSH sử dụng, nồng độ E2 ngày tiêm hCG. Các chỉ số tinh dịch đồ không có sự khác biệt.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: tuổi ≤ 38 tuổi; nồng độ FSH cơ bản ngày 3 ≤ 10 IU/L; KTBT bằng phác đồ dài; dùng FSH tái tổ hợp để KTBT; chuyển phôi ngày 2 hoặc ngày 3 sau khi lấy noãn; loại hCG được sử dụng để gây trưởng thành noãn là Pregnyl với liều lượng 10.000IU; có đầy đủ thông tin về thời điểm giờ tiêm hCG, giờ lấy noãn; có đầy đủ thông tin về đánh giá sự thụ tinh, chất lượng noãn sau lấy noãn, chất lượng phôi ngày 2 hoặc ngày 3.

Tiêu chuẩn loại trừ: các trường hợp dùng các loại FSH khác như: Menopur, Fostimon..., chọc hút tinh trùng từ mào tinh; lạc nội mạc tử cung; các dị dạng đường sinh dục; u xơ tử cung; tiền sử mổ bóc u buồng trứng; cắt buồng trứng; siêu âm chỉ có một buồng trứng; chuyển phôi ngày 4, ngày 5.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu

2.3 Tiêu chuẩn đánh giá

- Noãn trưởng thành (noãn MII): bào tương đồng đều, chiết quang sáng, màu vàng nhạt, nhìn thấy cực cầu 1. Tỷ lệ noãn MII = số noãn MII/tổng số noãn thu được.

- Noãn thụ tinh có hình cầu, với hai thể cực và hai tiền nhân có màng bao riêng biệt, kích thước bằng nhau, nằm sát nhau ở vùng tâm của noãn. Tỷ lệ thụ tinh = tổng số noãn thụ tinh/tổng số noãn

- Phôi độ 4 (phôi tốt): có 4 tế bào (phôi ngày 2), có 8 tế bào (phôi ngày 3). Các tế bào đồng đều không có mảnh vỡ hoặc tỷ lệ mảnh vỡ $< 10\%$.

2.4 Tiêu chuẩn xác định khoảng thời gian từ khi tiêm hCG đến khi lấy noãn

Khoảng thời gian từ khi tiêm hCG đến khi lấy noãn được tính bằng cách lấy thời điểm lấy noãn trừ đi thời điểm tiêm hCG. Trong đó bốn khoảng thời gian từ khi tiêm hCG đến khi lấy noãn trong nghiên cứu là:

t_1 = giờ thứ 35; $t_1 \leq 35:00$ (35 giờ 00 phút)

t_2 = giờ thứ 36; $35:00 < t_2 \leq 36:00$

t_3 = giờ thứ 37; $36:00 < t_3 \leq 37:00$

t_4 = giờ thứ 38; $t_4 > 37:00$

2.5 Phân tích số liệu: so sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ bằng kiểm định χ^2

3. Kết quả

Bảng 4 Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Tuổi	Số lượng	Tỷ lệ %
< 25 tuổi	40	15,3
26 - 29 tuổi	119	45,6
30 - 34 tuổi	66	25,3
35 - 38 tuổi	36	13,8
Tổng	261	100

Bảng 2. Phân bố bệnh nhân theo nguyên nhân vô sinh

Nguyên nhân vô sinh	Số lượng	Tỷ lệ %
Do vòi tử cung	102	39,1
Rối loạn phóng noãn	2	0,8
Bất thường tinh trùng	67	25,7
Không rõ nguyên nhân	68	26,1
Do cả 2 vợ chồng	18	6,9
Bất thường tử cung	1	0,4
Do nguyên nhân khác	3	1,1
Tổng	261	100

Bảng 3. Tính đồng nhất của đối tượng nghiên cứu

t	Đặc điểm	FSH ngày 3	Nang thứ cấp	Tổng liều FSH	E2 ngày hCG
t_1	≤ 35 (n=32)	5,57 ± 1,99	10,91 ± 4,31	2160,16 ± 690,54	4037,05 ± 3138,97
t_2	$35 < t_2 \leq 36$ (n=139)	5,52 ± 1,86	10,78 ± 3,93	2084,14 ± 550,11	4995,52 ± 3685,34
t_3	$36 < t_3 \leq 37$ (n=60)	6,09 ± 2	11,22 ± 3,91	2289,20 ± 1574,16	5074,15 ± 4142,10
t_4	$t_4 > 37$ (n=30)	5,74 ± 2,08	11,03 ± 5,58	2464,43 ± 4742,16	3503,26 ± 2690,71
	Trung bình tổng (n=261)	5,68 ± 1,94	10,92 ± 4,17	2184,31 ± 1817,99	4734,87 ± 3654,20

Bảng 4. Tỷ lệ noãn trưởng thành theo các thời điểm lấy noãn ở phác đồ dài

t	Tổng số noãn	Tổng số noãn MII		p	
		n	%		
t_1	≤ 35 (n=32)	333	231	69,36	$P_{t_1, t_2} < 0,05$ $P_{t_1, t_3} < 0,05$
t_2	$35 < t_2 \leq 36$ (n=139)	1566	1488	95,01	$P_{t_2, t_3} < 0,05$ $P_{t_2, t_4} < 0,05$
t_3	$36 < t_3 \leq 37$ (n=60)	596	539	90,43	$P_{t_3, t_4} < 0,05$
t_4	$t_4 > 37$ (n=30)	262	189	72,13	$P_{t_1, t_4} > 0,05$
Tổng	(n=261)	2757	2447	88,75	$P_{t_2, t_3} > 0,05$

ở phác đồ dài tỷ lệ noãn trưởng thành ở phác đồ dài là 88,75%, khi lấy noãn ở giờ thứ 35 tỷ lệ noãn trưởng thành là 69,36%, giờ thứ 36 là 95,01%, giờ thứ 37 là 90,43%, giờ thứ 38 là 72,13%. Tỷ lệ noãn trưởng thành thu được ở giờ thứ 36 và 37 cao hơn có ý nghĩa so với tỷ lệ noãn trưởng thành thu được ở giờ thứ 35 và 38, giữa thời điểm lấy noãn giờ thứ

Bảng 5. Tỷ lệ thụ tinh theo thời điểm lấy noãn ở phác đồ dài

t	Tổng số noãn làm ICSI	Tổng số noãn MII		p	
		n	%		
t_1	≤ 35 (n=32)	249	224	89,95	$P_{t_2, t_4} < 0,05$ $P_{t_1, t_2} < 0,05$
t_2	$35 < t_2 \leq 36$ (n=139)	1171	1129	96,41	$P_{t_1, t_3} > 0,05$
t_3	$36 < t_3 \leq 37$ (n=60)	432	401	92,82	$P_{t_3, t_4} > 0,05$ $P_{t_1, t_4} > 0,05$
t_4	$t_4 > 37$ (n=30)	202	177	87,62	$P_{t_2, t_3} > 0,05$
Tổng	(n=261)	2054	1931	94,01	

35 và 38, giờ thứ 36 và 37 sự khác biệt tỷ lệ noãn trưởng thành thu được không có ý nghĩa thống kê. Theo như kết quả từ phân tích gộp của Wang (2011) thì tỷ lệ noãn trưởng thành thu được cao hơn có ý nghĩa ở nhóm lấy noãn sau 36 giờ kể từ khi tiêm hCG so với nhóm lấy noãn trước 36 giờ [9].

Bảng 5

- Tỷ lệ thụ tinh ở phác đồ dài là 94,01%.
- Tỷ lệ thụ tinh ở thời điểm lấy noãn giờ thứ 36 (96,41%) cao hơn có ý nghĩa so với thời điểm giờ thứ 35 (89,95%) và giờ thứ 38 (87,62%), tỷ lệ thụ tinh ở các thời điểm lấy noãn còn lại khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Reichman, Nagrund, Son và Bjercke không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ thụ tinh ở các thời điểm lấy noãn, ngay cả khi chia nhỏ các thời điểm lấy noãn

trong khoảng từ 33 đến 41 giờ sau tiêm hCG như nghiên cứu của Nagrund cũng không tìm thấy sự khác biệt [4, 5, 7, 8].

Bảng 6

- Tỷ lệ phôi tốt ở phác đồ dài là 84,61%.
- Tỷ lệ phôi tốt ở thời điểm lấy noãn giờ thứ 35 là 65,17% và 38 là 70,62% thấp hơn có ý nghĩa so với thời điểm lấy noãn giờ thứ 36 là 89,01% và 37 là 89,27%.

Kết quả nghiên cứu của De Vits, Raziell, Bokal cho thấy rằng kéo dài thời gian từ khi tiêm hCG đến khi lấy noãn có sự cải thiện rõ ràng chất lượng phôi [1-3]. Nhưng Bjercke và Reichman đều không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ phôi tốt giữa các thời điểm lấy noãn [5][7]. Phân tích gộp của Wang cũng không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ phôi tốt thu được giữa thời điểm trước và sau 36 giờ tiêm hCG [9]. Sự khác biệt giữa các kết quả này có thể do sự khác biệt về tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân, loại FSH sử dụng để kích thích nang noãn phát triển, liều hCG để gây trưởng thành noãn giữa các nghiên cứu.

Bảng 6. Tỷ lệ phôi tốt theo thời điểm lấy noãn ở phác đồ dài

t	Tổng số phôi	Phôi tốt		p
		n	%	
$t_1 \leq 35$ (n=32)	224	146	65,17	$P_{t_1-t_2} < 0,05$
$35 < t_2 \leq 36$ (n=139)	1129	1005	89,01	$P_{t_1-t_3} < 0,05$
$36 < t_3 \leq 37$ (n=60)	401	358	89,27	$P_{t_2-t_4} < 0,05$
$t_4 > 37$ (n=30)	177	125	70,62	$P_{t_3-t_4} < 0,05$
Tổng	1931	1634	84,61	$P_{t_1-t_5} > 0,05$

4. Kết luận

Lấy noãn vào giờ thứ 36 và 37 sau khi tiêm hCG thấy có sự cải thiện chất lượng noãn và chất lượng phôi trong thụ tinh trong ống nghiệm khi kích thích buồng trứng bằng phác đồ dài.

Tài liệu tham khảo

1. ED de Vits, A., Gerris, J., Joostens, M, et al. Comparison between two hCG-to-oocyte aspiration intervals (36 versus 38) on the outcome of in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1994; 9 (Suppl. 4)(12).
2. Bokal, E.V., et al. Prolonged HCG action affects angiogenic substances and improves follicular maturation, oocyte quality and fertilization competence in patients with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod. 2005; 20(6): p. 1562-8.
3. Raziell, A., et al. In vivo maturation of oocytes by extending the interval between human chorionic gonadotropin administration and oocyte retrieval. Fertil Steril. 2006; 86(3): p. 583-7.
4. Son WY, et al. A 38 h interval between hCG priming and oocyte retrieval increases in vivo and in vitro oocyte maturation rate in programmed IVM cycles. Hum Reprod. 2008; 23(9): p. 2010-2016.

5. Reichman DE, et al. Effect of time between human chorionic gonadotropin injection and egg retrieval is age dependent. Fertil Steril. 2011; 95(6): p. 1990-1995.
6. Ke, R.W., K. Hertler, and W.H. Kutteh. Effect of the time interval between ovulation trigger and oocyte retrieval in women undergoing in vitro fertilization (IVF) . Fertil Steril. 2011; 96(3): p. S24.
7. Bjercke S, et al. Comparison between two HCG-to-oocyte aspiration intervals on the outcome of IVF. Hum Reprod. 2000; 15(1): p. 227-228.
8. Nagrund, G., F. Reid, and Parsons. J. Human chorionic gonadotropin-to-oocyte collection interval in a superovulation IVF program. A prospective study. J Assist Reprod Genet. 2001; 18(2): p. 87-90.
9. Wang W, et al. The time interval between hCG priming and oocyte retrieval in ART program: a meta-analysis. J Assist Reprod Genet. 2011; 28(10): p. 901-910.