

ĐÁNH GIÁ HÌNH THÁI PHÔI NGÀY 3 CỦA BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG SỬ DỤNG PHÁC ĐỒ GnRH ĐỐI VẬN KẾT HỢP GnRH ĐỒNG VẬN TRƯỞNG THÀNH NOÃN

Đoàn Xuân Kiên^{1,2}, Nguyễn Thanh Tùng¹, Đoàn Thị Hằng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hình thái phôi ngày 3 của bệnh nhân (BN) hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN) làm thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) sử dụng phác đồ GnRH đối vận kết hợp trưởng thành noãn bằng GnRH đồng vận. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu 140 BN được chẩn đoán HCBTĐN, phân loại kiểu hình theo Rotterdam. Kích thích buồng trứng (KTBT) bằng phác đồ GnRH đối vận kết hợp trưởng thành noãn bằng GnRH đồng vận. Đánh giá hình thái và phân loại phôi nuôi cấy ngày 3 qua các đặc điểm: Số lượng phôi bào, độ đồng đều của phôi bào và tỷ lệ mảnh vỡ bào tương. **Kết quả:** Số lượng phôi tạo được trung bình $8,21 \pm 4,39$. Đa số phôi có số lượng phôi bào từ 7 - 8 (71,4%). Phôi có độ đồng đều (61,5%) chiếm tỷ lệ cao hơn phôi không đồng đều (38,5%). Nhóm phôi có tỷ lệ mảnh vỡ bào tương < 10% chiếm tỷ lệ cao nhất (46,5%). Không có sự khác biệt về số lượng phôi bào, độ đồng đều và tỷ lệ mảnh vỡ bào tương giữa các nhóm kiểu hình ($p < 0,05$). Phôi được đánh giá chất lượng tốt chiếm tỷ lệ cao nhất (48%), phôi chất lượng trung bình và xấu bằng nhau (26%). **Kết luận:** Chất lượng phôi nuôi cấy ngày 3 của BN HCBTĐN không bị ảnh hưởng khi sử dụng phác đồ KTBT GnRH đối vận kết hợp trưởng thành noãn bằng GnRH đồng vận.

* Từ khóa: Hình thái phôi ngày 3; Hội chứng buồng trứng đa nang; Phác đồ GnRH đối vận; Thụ tinh trong ống nghiệm.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN) là bệnh lý phổ biến, ảnh hưởng đến phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, với tỷ lệ từ 8 - 13% [3]. Hội chứng này ảnh hưởng phức tạp đến các vấn đề sinh sản dẫn đến vô sinh, chiếm 80% nguyên nhân gây vô sinh do rối loạn phóng noãn,

rối loạn kinh nguyệt, các biến chứng thai kỳ. Trong điều trị vô sinh bằng IVF cho BN có HCBTĐN, phác đồ KTBT GnRH đối vận có xu hướng ngày càng được sử dụng phổ biến. Hơn nữa, theo một số nghiên cứu trên thế giới, phác đồ GnRH đối vận kết hợp sử dụng GnRH đồng vận gây trưởng thành noãn có nhiều ưu điểm như:

¹Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y

²Trung tâm Sản Nhi, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ

Người phản hồi: Đoàn Xuân Kiên (doanxuankien@gmail.com)

Ngày nhận bài: 23/4/2020

Ngày bài báo được đăng: 15/5/2020

Không có hiện tượng hình thành nang chức năng, rút ngắn thời gian điều trị, lượng thuốc dùng ít hơn, đặc biệt giảm nguy cơ quá kích buồng trứng [3]. Tuy nhiên, đỉnh LH nội sinh khi sử dụng GnRH đồng vận có những đặc điểm khác với với đỉnh LH ở chu kỳ tự nhiên và khác với hCG. Mặt khác, có nghiên cứu chỉ ra, ở BN HCBTĐN có rất nhiều yếu tố tác động trực tiếp và gián tiếp ảnh hưởng đến noãn, phôi làm giảm chất lượng của noãn và phôi [4]. Từ các yếu tố trên, người ta lo ngại khi sử dụng phác đồ GnRH đối vận KTBT kết hợp trưởng thành noãn bằng GnRH đồng vận sẽ làm ảnh hưởng đến chất lượng noãn và phôi ở BN HCBTĐN. Do vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm: *Đánh giá hình thái phôi ngày 3 của BN HCBTĐN sử dụng phác đồ GnRH đối vận kết hợp GnRH đồng vận trưởng thành noãn.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

140 BN đến khám và điều trị hiếm muộn tại Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y, được chẩn đoán HCBTĐN và được làm IVF sử dụng phác đồ GnRH đối vận kết hợp GnRH đồng vận trưởng thành noãn. Thời gian nghiên cứu từ tháng 7/2017 - 9/2019.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:*

Nghiên cứu mô tả tiến cứu.

** Cỡ mẫu nghiên cứu:*

Sử dụng công thức tính cỡ mẫu ước tính một tỷ lệ của nghiên cứu mô tả. Tỷ lệ có thai ở BN HCBTĐN khi KTBT bằng

phác đồ GnRH đối vận theo nghiên cứu của Mokhtar S (2015) là 34% [3], độ tin cậy 95%, sai số cho phép 8%. Từ đó tính được cỡ mẫu $n = 134$. Chúng tôi chọn mẫu nghiên cứu là 140 BN.

** Tiêu chuẩn chẩn đoán:*

Theo tiêu chuẩn Rotterdam [4]: Có hai trong ba đặc điểm sau: (1) dấu hiệu cường androgen lâm sàng và/hoặc sinh hóa (Hyperandrogenism - HA); (2) rối loạn phóng noãn (Ovulation dysfunction - OD); và (3) hình ảnh buồng trứng đa nang (Polycystic ovarian morphology - PCOM)]. Kiểu hình được phân loại gồm: kiểu hình A: HA + OD + PCOM; kiểu hình B: HA + OD; kiểu hình C: HA + PCOM; và kiểu hình D: OD + PCOM [4]. BN được làm IVF sử dụng phác đồ GnRH đối vận kết hợp GnRH đồng vận trưởng thành noãn.

** Phương pháp nghiên cứu:*

Bệnh nhân được KTBT sử dụng phác đồ GnRH đối vận. Thuốc FSH dùng từ ngày thứ 2 chu kỳ kinh, các dạng FSH thường dùng: Follitropin α (Hãng Gonal-f; Merck Serono, Ý) hoặc follitropin β (Hãng Puregon, Organon, Hà Lan). Liều FSH đầu thường dùng từ 100 - 200 IU. Ngày thứ 6 KTBT, bổ sung GnRH đối vận, sản phẩm thường dùng: Cetrotide (Hãng Merck Serono, Ý) hoặc Orgalutran (ganirelix) 0,25 mg (Hãng Organon, Ailen). Siêu âm theo dõi nang noãn và điều chỉnh liều phù hợp vào các ngày KTBT thứ 6, 8 và 10. Tiếp tục theo dõi trên siêu âm, khi có trên 2 nang noãn đạt kích thước ≥ 18 mm thì sử dụng GnRH đồng vận (thường dùng Diphereline 0,2 mg tiêm dưới da) để trưởng thành noãn. Lấy noãn bằng chọc

hút dưới hướng dẫn siêu âm qua đường âm đạo sau khi tiêm thuốc trưởng thành nang noãn trong khoảng 35 giờ. Thụ tinh bằng kỹ thuật ICSI. Đánh giá chất lượng phôi nuôi cấy ngày 3 được chia thành 3 mức độ: Phôi tốt: có 7 - 8 phôi bào, các phôi bào đồng đều và tỷ lệ mảnh vỡ bào

tương < 10%; phôi trung bình: có < 7 phôi bào, đa số phôi bào có kích thước tương đối đồng đều, tỷ lệ mảnh vỡ bào tương 10 - 25%; phôi xấu: có kích thước phôi bào không đồng đều, tỷ lệ mảnh vỡ bào tương > 25%. Kết hợp so sánh giữa các nhóm kiểu hình của HCBTĐN.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm số lượng phôi bào của phôi nuôi cấy ngày 3

Bảng 1: Liên quan số lượng phôi với kiểu hình.

| Số lượng phôi bào | Kiểu hình | | | | Tổng n (%) | p (*) |
|-------------------|------------|-----------|------------|------------|------------|-------|
| | A n (%) | B n (%) | C n (%) | D n (%) | | |
| ≤ 4 | 21 (10,4) | 10 (9,1) | 16 (5,2) | 42 (7,9) | 89 (7,7) | 0,08 |
| 5 - 6 | 22 (10,9) | 17 (15,4) | 53 (17,5) | 61 (11,4) | 153 (13,3) | 0,42 |
| 7 - 8 | 134 (66,3) | 76 (69,1) | 217 (71,1) | 393 (73,9) | 820 (71,4) | 0,39 |
| ≥ 9 | 25 (12,4) | 7 (6,4) | 19 (6,2) | 36 (6,8) | 87 (7,6) | 0,33 |
| Tổng | 202 | 110 | 305 | 532 | 1.149 | |

(*: One-way ANOVA test).

Phôi có số lượng phôi bào từ 7 - 8 chiếm đa số (71,4%). Kết quả của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Dương Đình Hiếu đánh giá trên 1.323 phôi ngày 3: Phôi có từ 7 - 8 phôi bào chiếm tỷ lệ cao nhất (48%) [6]. Nghiên cứu của Holte J và CS (2007) cũng khẳng định vai trò quan trọng của số lượng phôi bào có liên quan đến kết quả thành công khi chuyển phôi nuôi cấy ngày 3, có 7 - 8 phôi bào sẽ làm tăng tỷ lệ phôi làm tổ, tỷ lệ thai lâm sàng và thai sinh sống [7].

2. Đặc điểm về sự đồng đều giữa các phôi bào

Bảng 2: Liên quan sự đồng đều phôi với kiểu hình.

| Sự đồng đều phôi bào | Kiểu hình | | | | Tổng | p (*) |
|----------------------|------------|-----------|------------|------------|------------|-------|
| | A n (%) | B n (%) | C n (%) | D n (%) | | |
| Đồng đều | 124 (61,4) | 69 (62,7) | 186 (61,0) | 328 (61,7) | 707 (61,5) | 0,51 |
| Không đồng đều | 78 (38,6) | 41 (37,3) | 119 (39,0) | 204 (38,3) | 442 (38,5) | 0,76 |
| Tổng | 202 | 110 | 305 | 532 | 1.149 | |

Đặc điểm về độ đồng đều của các phôi bào trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Holte J và CS (2007): Tỷ lệ phôi có phôi bào đồng đều chiếm 60% tổng số phôi [7]. Dương Đình Hiếu và CS (2016) thấy số phôi ngày 3 có độ

đồng đều giữa các phôi bào là 42,4% [2], thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Holte J và CS cũng khẳng định vai trò quan trọng của việc sử dụng phôi có phôi bào đồng đều làm tăng tỷ lệ có thai rõ rệt so với chuyển phôi có phôi bào không đồng đều [7]. Nghiên cứu của Dương Đình Hiếu và CS về độ đồng đều của phôi ngày 3 liên quan đến khả năng hình thành phôi túi: Khả năng hình thành phôi túi ở những phôi có phôi bào đồng đều khi nuôi cấy ngày 3 là 67,4%, trong khi tỷ lệ này ở những phôi có phôi bào không đồng đều chỉ đạt 25,4% [2].

3. Đặc điểm về tỷ lệ phân mảnh bào tương

Bảng 3: Liên quan tỷ lệ phân mảnh bào tương với kiểu hình.

| Phân mảnh bào tương | Kiểu hình | | | | Tổng n (%) | p (*) |
|---------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|-------|
| | A n (%) | B n (%) | C n (%) | D n (%) | | |
| ≤ 10% | 61 (30,2) | 57 (51,8) | 139 (45,6) | 277 (52,1) | 534 (46,5) | 0,02 |
| 11 - 25% | 94 (46,5) | 33 (30,0) | 116 (38,0) | 187 (35,1) | 430 (37,4) | 0,47 |
| > 25% | 47 (23,3) | 20 (18,2) | 50 (16,4) | 68 (12,8) | 185 (16,1) | 0,37 |
| Tổng | 202 | 110 | 305 | 532 | 1.149 | |

Mức độ phân mảnh bào tương được đánh giá trong hầu hết mọi hệ thống tính điểm của phôi. Nghiên cứu của chúng tôi phôi có độ phân mảnh bào tương ≤ 10% chiếm đa số (46,5%), phôi có tỷ lệ phân mảnh từ 11 - 25% chiếm 37,4%, phôi có tỷ lệ phân mảnh bào tương > 25% chiếm 16%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Dương Đình Hiếu [2] khi đánh giá ảnh hưởng của sự phân mảnh lên quá trình tạo phôi nang: Độ phân mảnh càng tăng sẽ có ít phôi trải qua giai đoạn nén, tạo khoang và phôi nang bình thường. Ngoài ra, sự phân mảnh còn ảnh hưởng lên phân bố của các tế bào trong quá trình biệt hóa, do vậy, để tăng tỷ lệ mang thai, không nên chuyển những phôi có phân mảnh. Nghiên cứu của Seok-Gi và CS (2018) thực hiện việc loại bỏ các phân mảnh phôi ra khỏi phôi ngày 2 giúp cải thiện đáng kể khả năng phát triển và kết quả có thai ở những phôi này.

4. Đánh giá, phân loại phôi ngày 3

Bảng 4: Liên quan chất lượng phôi với kiểu hình.

| Phân loại phôi | Kiểu hình | | | | Tổng | p (*) |
|----------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|-------|
| | A n (%) | B n (%) | C n (%) | D n (%) | | |
| Tốt | 84 (41,6) | 50 (45,5) | 141 (46,2) | 276 (51,9) | 551 (48,0) | 0,18 |
| Trung bình | 53 (26,2) | 28 (25,4) | 89 (29,2) | 129 (24,2) | 299 (26,0) | 0,98 |
| Xấu | 65 (32,2) | 32 (29,1) | 75 (24,6) | 127 (23,9) | 299 (26,0) | 0,32 |
| Tổng | 202 | 110 | 305 | 532 | 1.149 | |

Phôi có chất lượng tốt chiếm tỷ lệ cao nhất (48%), phôi trung bình và xấu có tỷ lệ bằng nhau (26%). Nghiên cứu của Dương Đình Hiếu và CS: Phôi tốt 28,3%, phôi trung bình 43,4%, phôi xấu 28,3% [2]. Nghiên cứu của Singh N và CS (2014) so sánh phác đồ GnRH đối vận và phác đồ dài đồng vận ở BN HCBTĐN thấy số phôi độ 1 trung bình là 74,1% ở phác đồ đối vận so với 81,1% ở phác đồ đồng vận, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [9]. Nghiên cứu của Sigala và CS (2015) trên 194 BN được phân loại thành 2 nhóm: Nhóm nghiên cứu (97 BN) có hình ảnh buồng trứng đa nang (PCOM), nhóm chứng (97 BN) không có PCOM. Số phôi trung bình tạo được ở nhóm PCOM cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng không PCOM (6,3 phôi so với 4,7 phôi), tuy nhiên, tỷ lệ phôi tốt ở ngày 3 tương đương nhau giữa 2 nhóm (36,5% và 37,3%) [10]. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ phôi ngày 3 chất lượng tốt khá cao, kết quả này tương tự các nghiên cứu khác cũng cho thấy nhóm BN HCBTĐN hoặc PCOM sử dụng phác đồ GnRH đối vận có chất lượng phôi tương đương hoặc tốt hơn nhóm BN khác hoặc sử dụng phác đồ KTBT khác.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu hình thái 1.149 phôi ngày 3 của 140 BN HCBTĐN, chúng tôi rút ra kết luận:

Chất lượng phôi nuôi cấy ngày 3 của BN HCBTĐN không bị ảnh hưởng khi sử dụng phác đồ KTBT GnRH đối vận kết hợp trường thành noãn bằng GnRH đồng vận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Việt Tiến, Nguyễn Thị Ngọc Phượng và CS. Đồng thuận đánh giá và phân loại noãn, phôi trong hỗ trợ sinh sản 2012.

2. Dương Đình Hiếu. Nghiên cứu hình thái và đánh giá liên tục phôi 3 và 5 ngày tuổi của bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm. Luận án Tiến sĩ Y học. Học viện Quân y 2016.

3. Helena Teede MBBS, PhD, FRACP, FAAHMS. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018.

4. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. Hum Reprod Update 2011; 17(1): 17-33.

5. Mokhtar S, Sadeghi MR, Akhondi MM, et al. ART outcomes in GnRH antagonist protocol (flexible) and long GnRH agonist protocol during early follicular phase in patients with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. J Reprod Infertil 2015; 16(3):148-154.

6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004; 81(1):19-25.

7. Holte J, Berglund L, Milton K, et al. Construction of an evidence-based integrated morphology cleavage embryo score for implantation potential of embryos scored and transferred on day 2 after oocyte retrieval. Hum Reprod 2007; 22:548-557.

8. Alikani M, Calderon G, Tomkin G, et al. Cleavage anomalies in early human embryos and survival after prolonged culture in-vitro. Hum Reprod 2000; 15(12):2634-2643.

9. Singh N, Naha M, Malhotra N, et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist with GnRH antagonist in polycystic ovary syndrome patients undergoing in vitro fertilization cycle: Retrospective analysis from a tertiary center and review of literature. J Hum Reprod Sci 2014; 7(1):52-57.

10. Sigala J, Sifer C, Dewailly D, et al. Is polycystic ovarian morphology related to a poor oocyte quality after controlled ovarian hyperstimulation for intracytoplasmic sperm injection? Results from a prospective, comparative study. Fertil Steril 2015; 103(1):112-118.