

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU CỦA PHÁC ĐỒ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG SỬ DỤNG PROGESTIN TẠI BỆNH VIỆN NAM HỌC VÀ HIẾM MUỘN HÀ NỘI

Nguyễn Thành Trung[✉], Lê Thị Thu Hiền, Hồ Văn Thắng
Phạm Thị Mỹ Hạnh, Nguyễn Thị Huyền Trang

Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội

Mục tiêu của nghiên cứu mô tả kết quả lâm sàng của phác đồ kích thích buồng trứng sử dụng Progestin (PPOS) tại Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội. Nghiên cứu thuần tập hồi cứu trên 89 bệnh nhân có kích thích buồng trứng bằng phác đồ PPOS và trữ phôi toàn bộ từ 05/2022 đến 01/2023. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ LH ngày trigger $4,15 \pm 2,72$ mIU/ml; nồng độ E2 ngày trigger $5652,09 \pm 3135,80$ pg/mL; nồng độ P4 ngày trigger $3,79 \pm 2,04$ ng/mL. Không có đối tượng nào rụng trứng sớm và quá kích buồng trứng. Tỷ lệ noãn trưởng thành M2 76,1%; tỷ lệ thụ tinh 87,8%. Tỷ lệ phôi ngày 3 là 98,0%, tỉ lệ phôi tốt 41,6%. Tỷ lệ phôi ngày 5 30,1%, tỷ lệ phôi tốt ngày 5 là 10,1%. Có 87 ca đã chuyển phôi, tỷ lệ đối tượng có nồng độ β hCG trên 25 mIU/ml là 86,2%; tỷ lệ làm tổ 72,7%; tỷ lệ thai lâm sàng 80,0%. Nghiên cứu bước đầu cho thấy hiệu quả về phôi học và kết quả lâm sàng khả quan khi sử dụng phác đồ PPOS. Cần có thêm các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đánh giá toàn diện hơn tính hiệu quả của phác đồ PPOS.

Từ khóa: Ức chế đỉnh LH, progestin (PPOS).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kích thích buồng trứng là phương pháp sử dụng các loại thuốc nội tiết, có thể ở dạng uống hoặc tiêm, nhằm kích thích những nang noãn tại buồng trứng phát triển. Sau khi nang đạt đủ kích thước, bệnh nhân sẽ được tiêm trưởng thành noãn.¹ Những bệnh nhân thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm hầu hết sẽ đều phải trải qua quá trình kích thích trứng rụng và chọc hút noãn. Để thu được nhiều noãn trong một chu kì kích thích buồng trứng cần sự kết hợp của nhiều yếu tố bao gồm tăng FSH (nội sinh hoặc ngoại sinh), kiểm soát đỉnh LH và Trigger. Noãn sau khi lấy ra sẽ được kết hợp với tinh trùng để tạo phôi.

Hiện có nhiều phác đồ kích thích buồng trứng làm thụ tinh trong ống nghiệm đang được thử nghiệm nhằm nhiều mục đích khác nhau như tối giản hoá quy trình điều trị, giảm số mũi tiêm thuốc cho bệnh nhân, tăng tính thân thiện của điều trị, hoặc tìm ra phác đồ phù hợp nhất cho từng đối tượng người bệnh cụ thể.

Kích thích buồng trứng bằng phác đồ PPOS (Progestin-primed ovarian stimulation) là một phác đồ kích thích buồng trứng mới ức chế đỉnh LH và ngăn chặn rụng trứng sớm thông qua progestreone thay vì GnRH truyền thống, đã được sử dụng trong điều trị vô sinh trong những năm gần đây. Phác đồ kích thích buồng trứng bằng PPOS ngày nay đã trở nên phổ biến. PPOS cũng dễ áp dụng hơn với chi phí thấp hơn, giảm số mũi tiêm cho bệnh nhân nên cũng giảm căng thẳng cho bệnh nhân trong quá trình điều trị.²⁻⁴ Các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ sống

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thành Trung

Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội

Email: nckh@afhanoi.com

Ngày nhận: 28/02/2023

Ngày được chấp nhận: 16/03/2023

của phác đồ PPOS không khác biệt so với tỷ lệ với nhóm sử dụng phác đồ truyền thống. Tuy nhiên tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá về kết quả sử dụng phác đồ kích thích buồng trứng PPOS. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu mô tả kết quả bước đầu của phác đồ kích thích buồng trứng sử dụng Progesterin (PPOS) tại Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn

Chọn các bệnh nhân được điều trị tại Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội từ tháng 5/2022 đến tháng 8/2022 thỏa mãn tiêu chí kích thích buồng trứng và trữ phôi toàn bộ. Vợ có nồng độ AMH > 1,2 ng/ml. Chồng có tinh trùng đủ điều kiện làm thụ tinh ống nghiệm.

Tiêu chuẩn loại trừ

Trữ noãn hoặc cho nhận noãn, bệnh nhân chuyển phôi tươi, vợ bất thường buồng tử cung.

Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội.

Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 5/2022 đến tháng 1/2023.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Cỡ mẫu, phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu: n = 89.

Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu toàn bộ. Tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu.

Quy trình kích thích buồng trứng:

+ **Khám lâm sàng và xét nghiệm:** trước khi bắt đầu thực hiện quy trình thụ tinh ống nghiệm, mỗi cặp vợ chồng đều được khám lâm sàng và làm xét nghiệm cơ bản.

+ **Phác đồ kích thích buồng trứng bằng PPOS:** Các bệnh nhân kích thích buồng trứng bằng FSH (có phối hợp LH hoặc không) rFSH hoặc hp HMG; liều FSH từ 150 đến 375 IU/ngày. Tiêu chuẩn bổ sung LH với người bệnh có tiền sử đáp ứng kém với KTBT hay người bệnh đáp ứng buồng trứng không tối ưu hay người bệnh ≥ 35 tuổi: bổ sung 75IU LH, có thể lên đến 150IU LH vào FSH đang sử dụng. Thời điểm bắt đầu bổ sung LH: ngày 1 hay ngày 6 - 8 của KTBT. Phác đồ PPOS từ ngày 2 hoặc ngày 3 chu kì. Duphaston 10mg 2 viên/ngày. Bệnh nhân được đánh giá mức độ và các dấu hiệu của quá kích buồng trứng theo tiêu chuẩn Golan và cộng sự (1980).⁵

Biến số, chỉ số nghiên cứu:

+ Đặc điểm chung: tuổi, BMI, AFC, AMH, đáp ứng buồng trứng.

+ Thông tin về phác đồ điều trị: tổng liều FSH, thời gian dùng FSH, bổ sung LH, LH ngày trigger.

+ Hiệu quả điều trị: kết quả phôi học (tỉ lệ noãn trưởng thành M2, tỉ lệ thụ tinh, tỉ lệ phôi ngày 3, tỉ lệ phôi ngày 5); kết quả lâm sàng (tỉ lệ nồng độ β hCG trên 25 mIU/ml, tỉ lệ làm tổ, tỉ lệ thai lâm sàng).

Một số chỉ số tính toán:

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tính các tỷ lệ có thai trên chu kỳ chuyển phôi, với mỗi bệnh nhân đều đã được chuyển phôi một lần.

+ Tỷ lệ phôi ngày 3 được tính bằng số phôi phân cắt ngày 3 trên tổng số 2 tiền nhân (2PN) và 2 thể cực (2PB). Tỷ lệ phôi ngày 5 được tính bằng số phôi nang ngày 5 trên tổng số 2 tiền nhân (2PN) và 2 thể cực (2PB).

+ Tỷ lệ có thai tính bằng số chu kỳ có β HCG > 25 IU/L sau chuyển phôi trên tổng số chu kỳ chuyển phôi.

+ Tỷ lệ làm tổ tính bằng số túi thai trên siêu âm trên tổng số phôi chuyển.

+ Tỷ lệ thai lâm sàng tính bằng ca có tim thai trên tổng số chu kỳ chuyển phối.

Xử lý số liệu

Số liệu nhập bằng phần mềm Epidata 3.1; được xuất sang file STATA làm sạch và phân tích. Thống kê mô tả biến định tính bằng tần suất, tỷ lệ %; biến định lượng bằng trung bình và độ lệch chuẩn (SD).

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu thuộc nghiên cứu mô tả hồi cứu, không can thiệp vào đối tượng nghiên cứu, và đã được chấp thuận bởi Hội đồng đề tài cơ sở Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội. Thông tin thu thập được giữ bí mật và chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu và đề xuất can thiệp, không nhằm mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung và các đặc điểm về tiền sử kích thích buồng trứng của đối tượng tham gia nghiên cứu (n = 89)

Đặc điểm	Trung bình	Độ lệch chuẩn (SD)
Tuổi trung bình	28,67	4,37
BMI (kg/m ²)	21,34	2,25
Tổng số nang noãn thứ cấp (AFC)	17,86	5,93
AMH (ng/ml)	4,99	2,67
Tiền sử kích thích buồng trứng	Chưa	83
	Có	6
Tiền sử đáp ứng buồng trứng (n = 6)	Đáp ứng bình thường	5/6
	Đáp ứng kém	1/6
	Đáp ứng quá mức	0/0

Tuổi trung bình chung của nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu là $28,67 \pm 4,37$ với tuổi trẻ nhất 18 tuổi, lớn nhất 40 tuổi. Chỉ số khối cơ thể trung bình là $21,34 \pm 2,25$ (kg/m²).

Số nang noãn thứ cấp trung bình là ~18 nang; nồng độ AMH trung bình là $4,99 \pm 2,67$ (ng/ml). Có 1 đối tượng đáp ứng buồng trứng kém 16,7%.

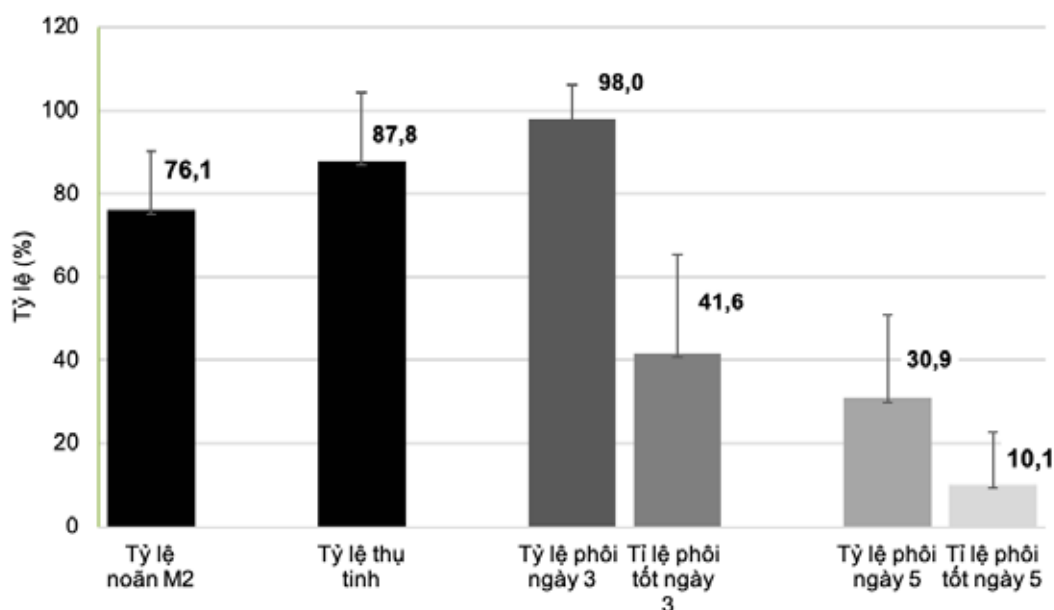
Bảng 2. Các đặc điểm điều trị (n = 89)

Điều trị	Trung bình	Độ lệch chuẩn (SD)
Tổng liều FSH (IU)	2380,96	547,51
Thời gian FSH (ngày)	9,66	0,80
Có bổ sung LH, n (%)	53	59,6
LH ngày trigger (mIU/ ml)	4,15	2,72
Estradiol (E2) ngày trigger (pg/mL)	5652,16	3135,80

Điều trị	Trung bình	Độ lệch chuẩn (SD)
Progesterone (P4) ngày trigger (ng/mL)	3,79	2,04
Rụng trứng sớm, n (%)	0	0
Quá kích buồng trứng (vừa, nặng), n (%)	0	0

Tổng liều FSH trung bình là 2380,96IU với thời gian dùng FSH là 9,66 ngày. Tỷ lệ đối tượng có bổ sung LH là 59,6%. Nồng độ LH ngày trigger $4,15 \pm 2,72$ mIU/ml; nồng độ E2 trung

bình ngày trigger $5652,16 \pm 3135,80$ pg/mL; nồng độ P4 ngày trigger trung bình $3,79 \pm 2,04$ (ng/mL). Không có đối tượng nào rụng trứng sớm và quá kích buồng trứng vừa và nặng.



Biểu đồ 1. Kết quả phôi (n = 89)

Tỷ lệ noãn trưởng thành M2 76,1%; tỷ lệ thụ tinh 87,8%. Tỷ lệ phôi ngày 3 là 98,0%, trong đó tỷ lệ phôi tốt là 41,6%. Tỷ lệ phôi ngày 5 là 30,09%, trong đó tỷ lệ phôi tốt ngày 5 là 10,1%.

Bảng 3. Kết cục lâm sàng (n = 87)

Kết cục lâm sàng	Số lượng	Tỷ lệ %
Tỷ lệ beta dương tính	75/87	86,2
Tỷ lệ làm tổ	80/110	72,7
Tỷ lệ thai lâm sàng	70/87	80,0

Tính đến thời điểm 1/2023, có 2 ca chưa chuyển phôi

Tỷ lệ đối tượng có nồng độ HCG trên 25 mIU/ml là 86,2%; tỷ lệ làm tổ 72,7%; tỷ lệ thai lâm sàng 80,0%.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 89 đối tượng với tuổi trung bình chung của nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu gần 29 tuổi. Chỉ số khối cơ thể trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu ở mức BMI bình thường là $21,34 \pm 2,25$ (kg/m^2). Số nang noãn thứ cấp trung bình là ~ 18 nang; nồng độ AMH trung bình là $4,99 \pm 2,67$ (ng/ml). Phần lớn đối tượng không có tiền sử kích thích buồng trứng 93,3%; có 6 ca đã từng kích thích buồng trứng trong đó có 5/6 ca đáp ứng buồng trứng bình thường, 1 ca có tiền sử đáp ứng buồng trứng kém, không có ca nào đáp ứng quá mức. Trong nghiên cứu của Lê Khắc Tiến tại IVF MD Phú Nhuận (2022) cho thấy trong nhóm PPOS ($n = 90$) có tuổi trung bình là $32,8 \pm 4,8$; BMI trung bình ở mức bình thường $22,2 \text{ kg}/\text{m}^2$; chỉ số AFC trung bình $24,6 \pm 16,7$; chỉ số AMH $4,4 \pm 2,7$.⁶ Trong nghiên cứu của Tzu-Ching Kao (2023) tuổi trung bình của nhóm PPOS là 41,2; BMI ở giới hạn bình thường $22,6$; nồng độ AMH $5,50 \pm 3,80$ (ng/ml), số lượng nang noãn thứ cấp là 27 ± 13 .⁷ Trong 2 nghiên cứu tại Việt Nam đều thực hiện trên nhóm đối tượng bệnh nhân có tiên lượng tốt khi mà cả tuổi, AFC và AMH đều trong giới hạn bình thường. Trong khi đó nghiên cứu của Kao 2023 lại thực hiện trên nhóm đối tượng bệnh nhân có tuổi khá cao.⁷ Các nghiên cứu trước đều cho thấy đáp ứng buồng trứng cũng như các kết cục lâm sàng đều liên quan bởi rất nhiều đến các yếu tố trên.

Các đặc điểm điều trị

Tổng liều FSH trung bình là 2380,96IU với thời gian dùng FSH là $9,66 \pm 0,80$ ngày. Tương đồng với nghiên cứu của Tzu-Ching Kao (2023) với tổng liều FSH trung bình 2079 IU với thời gian kích thích buồng trứng là $9,4 \pm 2,0$ ngày.⁷ Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có 59,6% đối tượng có bổ sung LH; nồng

độ LH ngày trigger $4,15 \pm 2,72$ mIU/ml ; nồng độ E2 trung bình ngày trigger $56,09 \pm 31,81$ pg/mL ; nồng độ P4 ngày trigger trung bình $3,79 \pm 2,04$ (ng/mL). Trong nghiên cứu của Lê Khắc Tiến (2022) các chỉ số thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi với tổng liều FSH là $1748,7 \pm 944,2$ IU; thời gian kích thích buồng trứng là 7,8 ngày; nồng độ LH ngày trigger trung bình $2,1 \pm 4,4$.⁶ Sự khác biệt về liều có thể đến từ chính sách từng trung tâm cũng như thói quen sử dụng thuốc kích trứng của các bác sỹ. Tác giả J Dong và cộng sự (2017) đánh giá kết quả lâm sàng và các đặc điểm nội tiết của phác đồ kích thích buồng trứng bằng progestin (PPOS) bằng 4 so với 10mg medroxyprogesterone axetat (MPA) cũng tương đồng với kết quả của chúng tôi cho thấy không có đối tượng nào tăng LH sớm và hội chứng quá kích buồng trứng (OHSS) xảy ra ở cả hai nhóm.⁸ Noãn M2 là những noãn đã trưởng thành, có khả năng thụ tinh với tinh trùng. Các noãn còn lại như noãn GV, noãn MI là những noãn chưa trưởng thành, và không có khả năng thụ tinh để tạo phôi. Nghiên cứu của Tzu-Ching Kao (2023) tỷ lệ noãn trưởng thành M2 là 85,1%.⁷ Các nghiên cứu trước đều cho thấy tỷ lệ noãn M2 đạt được trên 70%; trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ noãn trưởng thành M2 76,1%; tỷ lệ thụ tinh 87,8%. Tỷ lệ phôi ngày 3 là 98,0%, trong đó tỉ lệ phôi tốt là 41,6%. Tỷ lệ phôi ngày 5 là 30,09%, trong đó tỷ lệ phôi tốt ngày 5 là 10,1%.⁷ Tính đến thời điểm 1/2023, nghiên cứu của chúng tôi có 87 ca đã chuyển phôi, có 2 ca chưa chuyển phôi. Tỷ lệ beta dương tính 86,2%; tỷ lệ làm tổ 72,7%; tỷ lệ thai lâm sàng 80,0%. Kết quả cho thấy kết cục lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao, cao hơn hẳn so với một số nghiên cứu trước. Trong nghiên cứu của Lê Khắc Tiến (2022) tỷ lệ beta hCG

dương ngày 3 là 23,1%; ngày 5/6 là 72,5%; tỷ lệ beta dương tính chung là 55,8%; Tỷ lệ thai lâm sàng ngày 5/6 là 49,0%.⁶ J Dong và cộng sự (2017) cho thấy tỷ lệ thai lâm sàng ở mỗi nhóm lần lượt là 58,0% và 48,7%.⁸ Điều này có thể được giải thích do đặc điểm chung trong nhóm đối tượng của chúng tôi có độ tuổi trẻ hơn và dự trữ buồng trứng tốt, các bệnh nhân đều chuyển phôi ngày nang ngày 5 nên tiên lượng các kết cục lâm sàng cũng tốt hơn.

Điểm mạnh trong nghiên cứu của chúng tôi là các bệnh nhân trong nhóm khá đồng đều, các can thiệp y tế đều theo một phác đồ chuẩn nên việc kiểm soát dữ liệu tốt hơn. Tuy nhiên, đây chỉ là một nghiên cứu hồi cứu tại một trung tâm của chúng tôi, các kết quả có thai mới thu thập đến giai đoạn thai lâm sàng, chúng tôi cần bổ sung các kết cục liên quan đến thai diễn tiến, thai sinh sống cũng như các bất thường liên quan đến trẻ sau sinh. Đồng thời chúng tôi sẽ triển khai nghiên cứu lâm sàng so sánh hiệu quả giữa phác đồ PPOS và Antagonist. Ngoài ra, cần thêm các nghiên cứu để đánh giá hiệu quả của phác đồ này cũng như xác định nhóm đối tượng phù hợp có lợi ích khi áp dụng phác đồ này.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu bước đầu cho thấy hiệu quả về phôi học và kết quả lâm sàng khả quan khi sử dụng phác đồ PPOS. Kết quả cho thấy tỷ lệ noãn trưởng thành M2 76,1%; tỷ lệ thụ tinh 87,8%. Tỷ lệ phôi ngày 3 là 98,0%, tỉ lệ phôi tốt 41,6%. Tỷ lệ phôi ngày 5 30,1%, tỷ lệ phôi tốt ngày 5 là 10,1%. Có 87 ca đã chuyển phôi, tỷ lệ đối tượng có nồng độ HCG trên 25 mIU/ml là 86,2%; tỷ lệ làm tổ 72,7%; tỷ lệ thai lâm sàng 80,0%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hồ Mạnh Tường, Đặng Quang Vinh, Lan VTN. Kích thích buồng trứng. In: *Thụ tinh trong*

ống nghiệm. 2020.

2. Kao T-C, Hsieh Y-C, Yang I-J, et al. Progesterin-primed ovarian stimulation versus GnRH antagonist protocol in poor responders: Risk of premature LH surge and outcome of oocyte retrieval. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2022.

3. Guan S, Feng Y, Huang Y, Huang J. Progesterin-primed ovarian stimulation protocol for patients in assisted reproductive technology: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in endocrinology*. 2021; 12:702558.

4. Yu C-M, Dai X-L, Wang Y-F, et al. Progesterin-primed ovarian stimulation improves the outcomes of IVF/ICSI cycles in infertile women with diminished ovarian reserve. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2019; 82(11): 845-848.

5. GOLAN A, RON-EL R, HERMAN A, SOFFER Y. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstetrical gynecological survey*. 1989; 44(6): 430-440.

6. Lê Khắc Tiến. Sử dụng Progesterin để ngăn đỉnh LH sớm trong kích thích buồng trứng. Paper presented at: IVF Experts meeting 172022.

7. Kao T-C, Hsieh Y-C, Yang I-J, et al. Progesterin-primed ovarian stimulation versus GnRH antagonist protocol in poor responders: Risk of premature LH surge and outcome of oocyte retrieval. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2023; 122(1): 29-35.

8. Dong J, Wang Y, Chai W, et al. The pregnancy outcome of progesterin-primed ovarian stimulation using 4 versus 10 mg of medroxyprogesterone acetate per day in infertile women undergoing in vitro fertilisation: a randomised controlled trial. *Journal of Obstetrics*. 2017; 124(7): 1048-1055.

Summary

INITIAL RESULTS OF PROGESTIN-PRIMED OVARIAN STIMULATION IN ANDROLOGY AND FERTILITY HOSPITAL OF HANOI

The study aimed to describe the pregnancy outcome of progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) in the Andrology and Fertility Hospital Of Hanoi. This was a retrospective cohort study, included 89 patients undergoing controlled ovarian stimulation with PPOS protocol during May 2022 to August 2022. The results showed that LH on trigger day was 4.15 ± 2.72 mIU/ml; E2 on trigger day was 5652.16 ± 3135.80 pg/mL; P4 on trigger day was 3.79 ± 2.04 (ng/mL). None of the patients ovulated prematurely and overstimulated the ovaries. M2 oocyte rate was 76.1%; fertilization rate was 87.8%. The rate of embryos on day 3 was 98.0%, the rate of good embryos was 41.6%. The rate of embryos on day 5 was 30.1%, the rate of good embryos on day 5 was 10.1%. There were 87 cases of embryo transfer, the beta-HCG positive rate was 86.2%; implantation rate was 72.7%; clinical pregnancy rate was 80.0%. Initial evaluation shows positive clinical outcomes with the PPOS protocol. We suggest that additional prospective randomized trials should be conducted to assess the efficacy of PPOS protocols for early LH suppression.

Keywords: Early LH suppression, progestin (PPOS).