

KẾT QUẢ CHUYỂN PHÔI TRỮ ĐÔNG CHO BỆNH NHÂN THỤ TINH TRONG ống NGHIỆM TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ ĐA KHOA NGHỆ AN

■ Nguyễn Văn Hương, Hoàng Ngọc Anh, Lê Đăng Quang,
Nguyễn Thị Hồng, Võ Tá Trung, Đinh Văn Sinh,
Nguyễn Thị Bích Toàn, Hoàng Thanh Diệu, Hồ Huyền Trang
Bệnh viện Hữu nghị Đa khoa Nghệ An

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2015, trên thế giới có khoảng 186 triệu cặp vợ chồng vô sinh hiếm muộn, chiếm khoảng 9-18% dân số chung [1], [2]. Tại Việt Nam, tỉ lệ vô sinh ở các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh sản chiếm 7,7% (Nguyễn Viết Tiến, 2010) và có xu hướng ngày càng tăng. Cùng với sự phát triển của kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON), nhiều kỹ thuật hỗ trợ khác cũng phát triển để làm tăng hiệu quả điều trị hiếm muộn. Một trong những kỹ thuật hỗ trợ cho TTTON là kỹ thuật trữ đông phôi. Trữ đông phôi nhằm bảo quản các phôi dư thừa, các phôi chưa thể chuyển cho bệnh nhân ở chu kỳ chọc hút trứng vì nguy cơ quá kích buồng trứng, nội mạc tử cung chưa thuận lợi... Cho đến nay trữ và rã đông phôi để chuyển trong quy trình TTTON có vai trò hết sức quan trọng và đã có hàng triệu trẻ em ra đời từ phôi trữ đông.

Trên thực tế, theo một số nghiên cứu cho thấy chuyển phôi trữ đông giảm nguy cơ quá kích buồng trứng, có tỷ lệ trẻ sinh sống cao, kết cục chu sinh tốt, giảm tỷ lệ trẻ sinh non, giảm tỷ lệ

trẻ nhẹ cân, tuy nhiên có tăng nguy cơ tiền sản giật hơn so với trẻ sinh ra sau chuyển phôi tươi [3]... Tần suất các biến chứng sản khoa trong khi mang thai và trẻ sinh ra có bất thường bẩm sinh thấp hơn ở những chu kỳ chuyển phôi đông. Tuy nhiên cũng có nhiều nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt giữa chuyển phôi tươi và chuyển phôi trữ đông [4].

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được thực hiện phương pháp TTTON bằng kỹ thuật ICSI và thực hiện chuyển phôi trữ đông chu kỳ đầu tiên tại Bệnh viện Hữu nghị Nghệ An từ năm 2020-2022.

2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Sử dụng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích, thu thập số liệu tiền cứu.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện. Trong nghiên cứu có 135 phụ nữ được thực hiện TTTON và chuyển phôi trữ chu kỳ đầu tiên.

3. Phương pháp xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=135)

Đặc điểm chung		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	<30 tuổi	59	43,70
	30-34 tuổi	48	35,56
	35-39 tuổi	25	18,52
	≥40 tuổi	3	2,22
Tuổi trung bình (±SD)		30,87±4,26	
Nguyên nhân vô sinh	Do vợ	82	60,74
	Do chồng	22	16,30
	Do cả hai vợ chồng	16	11,85
	Không rõ nguyên nhân	15	11,11
Thời gian vô sinh	<5 năm	98	72,60
	5 đến dưới 10 năm	32	23,70
	≥10 năm	5	3,70
Phân loại vô sinh	Vô sinh nguyên phát	68	50,37
	Vô sinh thứ phát	67	49,63
Tổng		135	100

Tuổi trung bình của người vợ là 30,87±4,26 tuổi. Trẻ nhất trong nghiên cứu là 21 tuổi và lớn tuổi nhất trong nghiên cứu là 42 tuổi. Những bệnh nhân từ 35 tuổi trở xuống chiếm tỷ lệ cao (79,26%).

Nguyên nhân vô sinh phần lớn do vợ

chiếm 60,74%; do chồng chiếm 16,30%.

Tỷ lệ vô sinh dưới 5 năm chiếm tỷ lệ là 72,60%; nhóm vô sinh từ 5-10 năm có tỷ lệ là 23,70% và nhóm >10 năm có tỷ lệ là 3,70%.

Tỷ lệ vô sinh nguyên phát (vô sinh I) và vô sinh thứ phát (vô sinh II) là 50,37% và 49,63%.

Bảng 2. Đặc điểm dự trữ buồng trứng của đối tượng nghiên cứu (n=135)

Đặc điểm lâm sàng		Trung bình ± SD	
Đặc điểm dự trữ buồng trứng	AMH (ng/ml)	4,58±3,96	
	FSH (IU/l)	6,43±1,91	
	AFC (nang)	17,44±7,64	
Đặc điểm kích thích buồng trứng	Liều FSH khởi đầu (IU)	201,67±52,83	
	Tổng liều FSH (IU)	2188,7±661,67	
	Số ngày KTBT (ngày)	10,51±1,57	
Chuyển phôi		n	%
Chiều dày nội mạc tử cung	8-14 mm	123	91,11
	<8 và >14 mm	12	8,89
Số phôi chuyển	1 phôi	24	17,78
	2 phôi	103	76,30
	3 phôi	8	5,92
Tuổi phôi	Phôi ngày 3	72	53,33
	Phôi ngày 5/6	63	46,67

Chỉ số AMH trung bình của các bệnh nhân tham gia điều trị IVF/ICSI là $4,58 \pm 3,96$ ng/ml, chỉ số FSH cơ bản là $6,43 \pm 1,91$ IU/L và số nang sơ cấp đầu chu kỳ là $17,44 \pm 7,64$.

Liều FSH trung bình ngoại sinh khởi đầu trong quá trình kích thích buồng trứng ở các bệnh nhân tham gia điều trị IVF/ICSI là $201,67 \pm 52,83$ IU.

Số ngày kích thích buồng trứng trung bình là $10,51 \pm 1,57$; tương ứng với số ngày

kích thích buồng trứng là tổng liều FSH ngoại sinh đối với những bệnh nhân điều trị IVF là $2188,7 \pm 661,67$ IU.

Phần lớn bệnh nhân được chuẩn bị nội mạc đạt từ 8-14mm đo bằng siêu âm đầu dò âm đạo vào 1 ngày trước chuyển phôi chiếm tỷ lệ 91,11%.

Tỷ lệ bệnh nhân được chuyển 2 phôi cao nhất 76,30%; nhóm chuyển 3 phôi chiếm tỷ lệ thấp nhất 5,82%.

Tỷ lệ chuyển phôi nang (ngày 5) 53,33% và chuyển phôi ngày 3 tỷ lệ 46,67%.

Bảng 3. Đánh giá kết quả chuyển phôi trữ đông ở đối tượng nghiên cứu (n=135)

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Có thai ($\text{hCG} \geq 25$ IU/L)	73	54,07
Thai lâm sàng	66	48,89
Thai diễn tiến	61	45,19
Số phôi làm tổ	87	34,25 (*)
Cặp VC có trẻ sinh sống	59	43,70
Đa thai	22	16,30
Sảy thai	5	3,7

Tổng số phôi chuyển trong nghiên cứu là 254 phôi()*

Tỷ lệ làm tổ = số phôi làm tổ/tổng số phôi chuyển.

Bảng 4. Đặc điểm trẻ sinh ra trong nghiên cứu

Trẻ sinh ra từ phôi ngày 5	40
Trẻ sinh ra từ phôi ngày 3	38
Trai	42
Gái	36
Tuổi thai trung bình khi sinh	$37,07 \pm 2,39$
Cân nặng trung bình khi sinh	2865
Số ca sinh dưới 37 tuần	13
Số ca sinh rất non dưới 28 tuần	1

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu chúng tôi cho thấy độ tuổi trung bình của người vợ là $30,87 \pm 4,26$ tuổi. Trẻ nhất trong nghiên cứu là 21 tuổi và lớn tuổi nhất trong nghiên cứu là 42 tuổi. Những bệnh nhân từ 35 tuổi trở xuống chiếm tỷ lệ cao. Đó cũng chính là nhóm

tuổi sinh sản chiếm tỷ lệ cao nhất trong xã hội. Số năm vô sinh trung bình của nhóm bệnh nhân này là 3,7 năm. Hầu hết các bệnh nhân tham gia nghiên cứu có thời gian mong con khoảng 5 năm. Trong số những bệnh nhân tham gia điều trị, chủ yếu bắt đầu tiến hành thụ tinh trong ống nghiệm khi thời gian mong con khoảng 1 năm trở lên, trường hợp mong

con sớm nhất tham gia điều trị trong nghiên cứu là 12 tháng và có những trường hợp lâu nhất là 12 năm. Có thể thấy rằng tình trạng trì hoãn việc điều trị hiếm muộn vô sinh hiện nay vẫn đang còn phổ biến. Trong nghiên cứu của Bùi Văn Hiếu về nghiên cứu kết quả của TTTON tại Trung tâm Hỗ trợ Sinh sản Quốc gia năm 2010 và 2015, tuổi trung bình điều trị trong nghiên cứu là $32,83 \pm 4,84$ và $31,68 \pm 4,81$ [5].

Đánh giá dự trữ buồng trứng là bước khảo sát cơ bản và rất quan trọng để chuẩn bị cho một chu kỳ điều trị TTTON, thông qua đánh giá này để chọn được phác đồ, liều kích trứng phù hợp cho từng bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị trung bình của các chỉ số tiên lượng đáp ứng buồng trứng (AMH, FSH, AFC) với thuốc kích thích nang trứng nằm trong giới hạn được xem là đáp ứng tốt. Trần Thùy Anh (2017) cho thấy giá trị tiên đoán cho đáp ứng kém với buồng trứng của AMH $\leq 1,2$ ng/ml; AFC ≤ 4 nang; FSH $\geq 9,1$ IU/L [6].

Đặc điểm kích thích buồng trứng: Liều FSH trung bình ngoại sinh khởi đầu trong quá trình kích thích buồng trứng ở các bệnh nhân tham gia điều trị IVF là $201,67 \pm 52,83$ IU, với liều cao nhất 375 IU đối với trường hợp bệnh nhân dự trữ buồng trứng kém và lớn tuổi, liều thấp nhất ghi nhận được là 150 IU. Số ngày kích thích buồng trứng trung bình là $10,51 \pm 1,57$ ngày với số ngày kích thích buồng trứng ngắn nhất là 8 ngày đối với bệnh nhân kích thích nhẹ và dài nhất là 12 ngày. Đây là thời gian kích thích buồng trứng phù hợp với phác đồ antagonist. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân được thực hiện phác đồ kích thích buồng trứng với chất đối vận (antagonist) nhằm mục đích ức chế sự xuất hiện đỉnh LH, tránh hiện tượng hoàng thể hóa sớm. Phác đồ antagonist được sử dụng bắt đầu từ năm 2000-2001, phác đồ này được xem là phác đồ thân thiện với bệnh nhân

hơn bởi thời gian kích thích buồng trứng ngắn hơn, giảm số mũi tiêm gonadotropin, giảm đáng kể nguy cơ quá kích buồng trứng, giảm chi phí trong điều trị [7]. Tương ứng với số ngày kích thích buồng trứng là tổng liều FSH ngoại sinh đối với những bệnh nhân điều trị IVF là $2188,7 \pm 661,67$ IU, cao nhất là 5875 IU và thấp nhất là 675 IU. Đặc điểm về kích thích buồng trứng trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các tác giả khác trong nước [8, 9].

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kết quả có thai (β -hCG ≥ 25 IU/L) là 54,07%, thai lâm sàng là 48,15%, thai diễn tiến là 45,19%, tỷ lệ trẻ sinh sống là 43,70%, đa thai là 16,30%, tỷ lệ sảy thai là 3,7%. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu của tác giả khác trong nước.

Nghiên cứu tại Bệnh viện Trường Đại học Y dược Huế từ năm 2013-2015 với 220 chu kỳ chuyển phôi có hỗ trợ thoát màng của tác giả Lê Minh Tâm và cộng sự cho thấy tỷ lệ thai diễn tiến là 37,2% [8]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Huyền Anh và cộng sự thực hiện TTTON với các trường hợp hiến nhận noãn tại Trung tâm Hỗ trợ Sinh sản Quốc gia cho kết quả tỷ lệ có thai là 49,2% và tỷ lệ thai sinh sống cộng dồn là 31,7% [9]. Tác giả Bùi Văn Hiếu và cộng sự trong nghiên cứu kết quả TTTON tại Trung tâm Hỗ trợ Sinh sản Quốc gia trong các năm 2010 và 2015 cho thấy tỷ lệ có thai lâm sàng là 29,4% và 46,4% [5]. Trong nghiên cứu của AtifZeada và cộng sự (2015) trên 1.636 chu kỳ chuyển phôi tươi và 188 chu kỳ phôi trữ cho thấy tỷ lệ có thai với chuyển phôi tươi là 38,5% và chuyển phôi trữ là 40,4% [10]. Tác giả Stephanie Smeltzer nghiên cứu trên

15.803 bệnh nhân thực hiện TTON cho tỷ lệ có thai 57% và tỷ lệ trẻ sinh sống là 49% [11]. Trong một nghiên cứu của tác giả Dimitrios Kalleas và cộng sự đánh giá kết quả trẻ sinh sống bằng hệ thống tủ nuôi cấy phôi time lapse và tủ cấy thường đơn ngăn cho thấy tỷ lệ trẻ sinh sống là 43,2% và 34,5% [12].

Nói chung tỷ lệ có thai, tỷ lệ thai lâm sàng cũng khác nhau giữa các trung tâm và các nước khác nhau do cỡ mẫu nghiên cứu và chất lượng của quy trình thực hiện TTON của các trung tâm cũng khác nhau khá nhiều.

V. KẾT LUẬN

Tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu $30,87 \pm 4,26$. Nguyên nhân vô sinh do vợ chiếm 60,74%, nguyên nhân do chồng 16,30%. Thời gian mong con chủ yếu là dưới 5 năm chiếm 72,60%. Tỷ lệ vô sinh nguyên phát là 50,37% và vô sinh thứ phát là 49,63%. Đặc điểm dự trữ buồng trứng ở đối tượng nghiên cứu với AMH trung bình là $4,58 \pm 3,96$; FSH là $6,43 \pm 1,91$ và AFC là $17,44 \pm 7,64$. Về kết quả thụ tinh ống nghiệm của chuyển phôi trữ: tỷ lệ có thai 54,07%; tỷ lệ thai lâm sàng 48,15%; tỷ lệ diễn tiến 45,19%; tỷ lệ trẻ sinh sống 43,70%; tỷ lệ đa thai 16,3%; tỷ lệ sảy thai 3,7%. Có 78 bé được sinh khỏe mạnh, trong đó 42 bé trai và 36 bé gái./.

Tài liệu tham khảo:

1. Inhorn, M.C. and P. Patrizio, *Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century*. Hum Reprod Update, 2015. 21(4): p. 411-26.
2. Al Omrani, B., et al., *Associations of sperm DNA fragmentation with lifestyle factors and semen parameters of Saudi men and its impact on ICSI outcome*. Reprod Biol Endocrinol, 2018. 16(1): p. 49.

3. Maheshwari, A., et al., *Elective freezing of embryos versus fresh embryo transfer in IVF: a multicentre randomized controlled trial in the UK (E-Freeze)*. Hum Reprod, 2022, 37(3): p. 476-487.

4. Hồ Mạnh Tường, Vương Ngọc Lan, *Thụ tinh trong ống nghiệm*, 2020, Nhà xuất bản Tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh.

5. Bùi Văn Hiếu, Nguyễn Xuân Hợi, *Nghiên cứu kết quả thụ tinh trong ống nghiệm trong hai năm 2010 và 2015 tại Trung tâm Hỗ trợ Sinh sản Quốc gia*. 2017, Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

6. Trần Thùy Anh, *Nghiên cứu các yếu tố tiên lượng đáp ứng của buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm*. 2017, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

7. Fauser, B.C. and P. Devroey, *Why is the clinical acceptance of gonadotropin-releasing hormone antagonist cotreatment during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization so slow?* Fertil Steril, 2005, 83(6): p. 1607-11.

8. Nguyễn Thị Tâm An, Lê Minh Tâm, Cao Ngọc Thành, *Hiệu quả hỗ trợ phôi thoát màng trong thụ tinh ống nghiệm*, Tạp chí Phụ sản, 2016, 13(4): tr. 64-68.

9. Nguyễn Thị Huyền Anh, Hồ Sỹ Hùng, Đặng Công Việt, *Tỷ lệ có thai cộng dồn các cặp vợ chồng thụ tinh trong ống nghiệm hiến nhận noãn*, Tạp chí Phụ sản, 2019, 16(3): tr. 98-103.

10. Zeadna, A., et al., *A comparison of biochemical pregnancy rates between women who underwent IVF and fertile controls who conceived spontaneously*. Hum Reprod, 2015, 30(4): p. 783-8.

11. Smeltzer, S., et al., *Clinical pregnancy (CP) and live birth (LB) increase significantly with each additional fertilized oocyte up to nine, and CP and LB decline after that: an analysis of 15,803 first fresh in vitro fertilization cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology registry*, Fertil Steril, 2019, 112(3): p. 520-526.e1.

12. Kalleas, D., et al., *Live birth rate following undisturbed embryo culture at low oxygen in a time-lapse incubator compared to a high-quality benchtop incubator*. Hum Fertil (Camb), 2022, 25(1): p. 147-153.