

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yii ACA, Loh C, Tiew P, et al. A clinical prediction model for hospitalized COPD exacerbations based on "treatable traits." *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:719-728. doi:10.2147/COPD.S194922
2. Phan Thị Hồng Diệp (2014). Nghiên cứu nồng độ IL-6 huyết tương trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở người cao tuổi, Luận văn bác sỹ chuyên khoa 2, Đại học Y Dược Huế
3. Jiang Y wen, Pang L, Fang Q hong, Ma Y min. [The relationship between inflammatory mediators and pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2011;34(12):904-908.
4. Chi SY, Kim EY, Ban HJ, et al. Plasma N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide: A Prognostic Marker in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung.* 2012; 190(3):271-276. doi:10.1007/s00408-011-9363-7

KHẢO SÁT TÌNH HÌNH SỬ DỤNG THUỐC NỘI TIẾT HỖ TRỢ SINH SẢN TRONG THỤ TINH ỒNG NGHIỆM TẠI BỆNH VIỆN TỪ DŨ

Nguyễn Như Hồ^{1,2}, Võ Trương Diễm Phương³, Bùi Thị Hương Quỳnh^{1,4}

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Khảo sát đặc điểm về việc sử dụng thuốc nội tiết và đáp ứng điều trị trong thụ tinh ống nghiệm. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên hồ sơ bệnh án của bệnh nhân điều trị ngoại trú được chỉ định thụ tinh ống nghiệm tại Đơn vị hỗ trợ sinh sản khoa Hiếm muộn, bệnh viện Từ Dũ từ tháng 10 năm 2020 đến tháng 3 năm 2021. Nghiên cứu khảo sát đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu, đặc điểm sử dụng thuốc nội tiết, kết quả điều trị và các yếu tố liên quan đến số lượng noãn chọc hút và tỷ lệ mang thai lâm sàng. **Kết quả:** Kết quả khảo sát 127 hồ sơ bệnh án cho thấy bệnh nhân có tuổi trung vị là 31 (28-34). Hầu hết các trường hợp là hiếm muộn nguyên phát (70,9%) và 58,3% nguyên nhân hiếm muộn là do chồng. Chỉ số AMH ban đầu là 3,21 (2,38-4,75) ng/ml và AFC ban đầu là 15 (11-22) nang. Gonadotropin được chỉ định chủ yếu là rFSH + hMG (56,7%), rFSH + hMG (22%). Thời gian kích thích buồng trứng có trung vị 11 (10-11) ngày. Trong giai đoạn phóng noãn, rhCG và GnRH đồng vận sử dụng với tỷ lệ là 81,1%, 18,9%. Estradiol dạng uống (100%) và progesteron dạng đặt âm đạo (87,4%) được sử dụng nhiều nhất trong giai đoạn chuẩn bị nội mạc tử cung. Số lượng noãn chọc hút có trung vị là 14 (11-18). Tuổi ($\beta = -0,296$; $p = 0,03$), chỉ số AMH ($\beta = 1,246$; $p < 0,001$), chỉ số AFC ($\beta = 0,441$; $p < 0,001$), nồng độ estradiol ngày khởi động trưởng thành noãn ($\beta = 0,001$; $p < 0,001$) có liên quan tới số lượng noãn chọc hút. Tỷ lệ mang thai lâm sàng là 25,2%. Phôi loại 1 làm tăng tỷ lệ mang thai lâm sàng (OR = 5,07; $p = 0,034$). **Kết luận:** Cần tối ưu hóa chất lượng phôi

bằng các biện pháp kỹ thuật và sử dụng thuốc nhằm tăng tỷ lệ thành công trong thụ tinh ống nghiệm.

Từ khóa: Thuốc nội tiết, gonadotropin, thụ tinh ống nghiệm, mang thai lâm sàng, số lượng noãn.

SUMMARY

HORMONAL DRUGS ASSISTING REPRODUCTION IN INVITRO FERTILIZATION AT TU DU HOSPITAL

Objectives: The aim of this study was to investigate the drug use pattern of hormonal drugs and the treatment outcomes of in vitro fertilization (IVF). **Methods:** A cross-sectional descriptive study was carried out on outpatients' medical records with IVF at the Fertility Support Unit, Department of Infertility, Tu Du Hospital from October 2020 to March 2021. Baseline characteristics of patients, the use of hormonal drugs, the treatment results and the factors related to the response to infertility treatment (number of oocytes aspirated after ovarian stimulation and the clinical pregnancy rate) with the method of in vitro fertilization were investigated. **Results:** 127 medical records were included in this study. The median age of patients was 31 (28-34). Primary infertility was accounted for 70.9% and infertility caused by husband was 58.3%. Median AMH index was 3.21 (2.38-4.75) ng/ml and AFC index was 15 (11- 22) follicles. During the ovarian stimulation phase, the most commonly prescribed gonadotropins were rFSH + hMG (56.7%), rFSH + hMG (22%). The median duration of ovarian stimulation was 11 (10-11) days. In the ovulatory period, rhCG and GnRH agonists used were 81.1%, 18.9%, respectively. During endometrial preparation, oral estradiol accounted for 100% and vaginal progesterone accounted for 87.4%. The median number of oocytes aspirated was 14 (11-18). Age ($\beta = -0.296$; $p = 0.03$), AMH index ($\beta = 1.246$; $p < 0.001$), AFC index ($\beta = 0.441$; $p < 0.001$) and estradiol concentration on the day of initiation of oocyte maturation ($\beta = 0.001$; $p < 0.001$) were associated with the number of aspirated oocytes. The clinical pregnancy rate was 25.2%. Type 1 embryo transfer (OR = 5.07; $p = 0.034$) was associated with higher clinical pregnancy rate. **Conclusion:** It is

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Nguyễn Trãi

³Bệnh viện Từ Dũ

⁴Bệnh viện Thống Nhất

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Như Hồ

Email: nhnguyen@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 2.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 21.4.2023

Ngày duyệt bài: 5.5.2023

necessary to optimize the quality of embryos by technical measures and the use of drugs to increase the success rate of IVF.

Keywords: Endocrine drugs, gonadotropins, in vitro fertilization, aspirated oocytes, clinical pregnancy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thụ tinh ống nghiệm là một trong những kỹ thuật hỗ trợ sinh sản hiệu quả hàng đầu cho những cặp vợ chồng hiếm muộn kể từ sự kiện năm 1978 khi đứa bé đầu tiên được chào đời bằng phương pháp này [1]. Tỷ lệ thành công của phương pháp thụ tinh ống nghiệm được cải thiện dần theo thời gian. Gonadotropin là liệu pháp nội tiết chính được sử dụng trong quá trình kích thích buồng trứng. Việc lựa chọn loại gonadotropin có nguồn gốc từ nước tiểu của phụ nữ mãn kinh hoặc gonadotropin tái tổ hợp vẫn còn nhiều tranh luận. Trong giai đoạn chuẩn bị nội mạc, việc sử dụng thuốc nội tiết ngoại sinh để chuẩn bị nội mạc tử cung cho người bệnh cũng có nhiều sự khác nhau giữa các cá thể. Việc lựa chọn loại thuốc, liều thuốc và thời điểm dùng thuốc thích hợp vẫn còn nhiều thách thức. Chúng tôi tiến hành đề tài với 3 mục tiêu: *Khảo sát đặc điểm thuốc nội tiết được sử dụng trong giai đoạn kích thích buồng trứng và giai đoạn chuẩn bị nội mạc tử cung ở bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm, khảo sát đáp ứng điều trị và xác định các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị ở bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả

2.2 Đối tượng nghiên cứu. Bệnh nhân điều trị ngoại trú tại Đơn vị hỗ trợ sinh sản khoa Hiếm muộn, bệnh viện Từ Dũ, từ tháng 10 năm 2020 đến tháng 3 năm 2021 có chỉ định điều trị hiếm muộn bằng phương pháp thụ tinh ống nghiệm.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân đến khám và điều trị ngoại trú tại Đơn vị hỗ trợ sinh sản khoa Hiếm muộn, bệnh viện Từ Dũ từ tháng 10 năm 2020 đến tháng 3 năm 2021.

- Bệnh nhân có tuổi đủ 18 trở lên.

- Được chỉ định điều trị hiếm muộn bằng phương pháp thụ tinh ống nghiệm.

- Bệnh nhân được thực hiện đầy đủ các bước trong quá trình thụ tinh ống nghiệm từ lúc kích thích buồng trứng, chọc hút trứng, chuyển phôi, hỗ trợ hoàng thể, định lượng β hCG huyết thanh vào ngày 14 sau chuyển phôi và siêu âm 3 tuần sau định lượng β hCG huyết thanh nếu kết quả ≥ 100 mIU/ml. Toàn bộ quá trình này được

thực hiện theo đúng phác đồ điều trị của Bệnh viện, bởi các bác sĩ lâm sàng và chuyên viên phòng lab của Đơn vị hỗ trợ sinh sản khoa Hiếm muộn bệnh viện Từ Dũ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Phụ nữ cho noãn.

- Các hồ sơ bệnh án không đầy đủ thông tin khảo sát.

- Hồ sơ bệnh án không thể tiếp cận được.

2.3 Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu.

Chọn tất cả hồ sơ bệnh án của các BN thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và không thuộc tiêu chuẩn loại trừ.

2.4 Các tiêu chí khảo sát

Tiến hành thu thập thông tin về:

- Đặc điểm chung của bệnh nhân:

o Đặc điểm lâm sàng: Tuổi, chỉ số khối cơ thể, nguyên nhân chỉ định thụ tinh ống nghiệm, bệnh mắc kèm, loại bệnh mắc kèm, phân loại hiếm muộn, thời gian chẩn đoán hiếm muộn.

o Đặc điểm cận lâm sàng: Chỉ số AMH ban đầu, phân nhóm chỉ số AMH ban đầu, chỉ số AFC ban đầu, phân nhóm chỉ số AFC ban đầu.

- Đặc điểm về sử dụng thuốc nội tiết:

o Trong giai đoạn kích thích buồng trứng: Loại gonadotropin FSH, liều FSH khởi đầu, khoảng liều FSH khởi đầu, tổng liều FSH, tổng thời gian kích thích buồng trứng.

o Trong giai đoạn phóng noãn: Loại thuốc gây phóng noãn

o Trong giai đoạn chuẩn bị nội mạc tử cung:

Loại estrogen, đường dùng của progesteron, thời gian chuẩn bị nội mạc tử cung.

- Đặc điểm về đáp ứng điều trị:

o Tiêu chí chính: Số lượng noãn chọc hút (biến liên tục), định danh), thai lâm sàng (có hoặc không, biến định danh).

2.5 Phương pháp thống kê. Sử dụng phần mềm Microsoft Excel và IBM SPSS Statistics 23 để nhập và xử lý số liệu. So sánh giá trị trung bình giữa 2 nhóm bệnh nhân sử dụng phép kiểm Independent sample T-test hoặc Mann-Whitney. So sánh tỷ lệ giữa 2 nhóm bệnh nhân dùng phép kiểm Chi bình phương (hoặc Fisher exact test). Dùng phép kiểm hồi quy tuyến tính đơn biến để tìm mối liên quan giữa các yếu tố khảo sát với số lượng noãn chọc hút. Dùng phép kiểm hồi quy logistics đơn biến để tìm mối liên quan giữa các yếu tố khảo sát đến mang thai lâm sàng. Kiểm định được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.6 Vấn đề đạo đức. Nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Bệnh viện Từ Dũ thông qua theo Công văn số 1083/BVTD-HĐĐĐ ngày 13/7/2021.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu. Trong thời gian từ tháng 10 năm 2020 đến tháng 3 năm 2021, nghiên cứu đã thu thập được 127 hồ sơ bệnh án. Đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu (n = 127)

Đặc điểm		Giá trị
Đặc điểm lâm sàng		
Tuổi		31 (28-34)
Nhóm tuổi	< 35 tuổi	99 (78,0%)
	≥ 35 tuổi	28 (22,0%)
Chỉ số khối cơ thể (BMI) (kg/m ²)		22,03 ± 2,81
Nhóm chỉ số khối cơ thể	< 18 kg/m ²	5 (3,9%)
	18 đến < 23 kg/m ²	82 (64,6%)
	23 đến < 30 kg/m ²	38 (29,9%)
	> 30 kg/m ²	2 (1,6%)
Nguyên nhân chỉ định thụ tinh ống nghiệm	Do chồng	74 (58,3%)
	Do vợ	21 (16,5%)
	Do vợ và chồng	21 (16,5%)
	Không rõ nguyên nhân	9 (7,1%)
	Khác	2 (1,6%)
Bệnh mắc kèm	Có	18 (14,2%)
	Không	109 (85,8%)
Loại bệnh mắc kèm	Buồng trứng đa nang	4 (22,2%)
	U xơ tử cung	6 (33,3%)
	Lạc nội mạc tử cung/buồng trứng	6 (33,3%)
	Bệnh lý khác	2 (11,2%)
Phân loại hiếm muộn	Nguyên phát	90 (70,9%)
	Thứ phát	37 (29,1%)
Thời gian chẩn đoán hiếm muộn (năm)		4 (2-6)
Nhóm thời gian chẩn đoán hiếm muộn	< 2 năm	18 (14,2%)
	2-5 năm	69 (54,3%)
	> 5 năm	40 (31,5%)
Đặc điểm cận lâm sàng		
Chỉ số AMH ban đầu (ng/ml)		3,21 (2,38-4,75)
Phân nhóm chỉ số AMH ban đầu	Dự đoán đáp ứng buồng trứng kém (≤ 1,8 ng/ml)	17 (13,4%)
	Dự đoán đáp ứng buồng trứng phù hợp (1,8-4,73 ng/ml)	78 (61,4%)
	Dự đoán đáp ứng buồng trứng cao (≥ 4,73 ng/ml)	32 (25,2%)
Chỉ số AFC ban đầu (nang)		15 (11-22)
Phân nhóm	Dự đoán đáp ứng	7 (5,5%)

Chỉ số AFC ban đầu	buồng trứng kém (≤ 7 nang)	
	Dự đoán đáp ứng buồng trứng phù hợp ((7 – 14 nang)	55 (43,3%)
	Dự đoán đáp ứng buồng trứng cao (≥ 14 nang)	65 (51,2%)

3.2. Đặc điểm về việc sử dụng thuốc nội tiết. Đặc điểm sử dụng thuốc nội tiết trong các giai đoạn được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm về việc sử dụng thuốc kích thích buồng trứng (n = 127)

Đặc điểm		Giá trị
Đặc điểm sử dụng thuốc kích thích buồng trứng		
Loại gonadotropin được chỉ định	rFSH + hMG	72 (56,7%)
	rFSH + hp-hMG	28 (22,0%)
	rFSH	14 (11,0%)
	rFSH + rLH	11 (8,7%)
	hp-hMG	2 (1,6%)
Liều FSH khởi đầu (IU)		300(225-300)
Khoảng liều FSH khởi đầu (IU)	≥ 300 IU	75 (59,0%)
	150-300 IU	26 (20,5%)
	≤ 150 IU	26 (20,5%)
Tổng liều FSH được chỉ định (IU)		3.385,63 ± 887,59
Tổng thời gian kích thích buồng trứng (ngày)		11 (10-11)
Giai đoạn phóng noãn		
Loại thuốc gây phóng noãn	rhCG	103 (81,1%)
	GnRH đồng vận	24 (18,9%)
Giai đoạn chuẩn bị nội mạc tử cung		
Loại estrogen	Estradiol dạng uống	123 (96,8%)
Estradiol dạng uống + dạng bôi ngoài da		2 (1,6%)
Estradiol dạng uống + Letrozol		2 (1,6%)
Đường dùng của progesteron	Đặt âm đạo	111 (87,4%)
	Bơm âm đạo	16 (12,6%)
Thời gian chuẩn bị nội mạc tử cung (ngày)		20 (18-22)

3.3. Kết quả đáp ứng điều trị
Đặc điểm về kết quả điều trị được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Đặc điểm kết quả điều trị (n = 127)

Đặc điểm	Giá trị
Số lượng noãn chọc hút	14 (11-18)
Thai lâm sàng (Có)	32 (25,2%)

Kết quả phân tích hồi quy cho thấy, tuổi ($\beta = -0,296$; $p = 0,03$), chỉ số AMH ($\beta = 1,246$; $p < 0,001$), chỉ số AFC ($\beta = 0,441$; $p < 0,001$), nồng độ estradiol ngày khởi động trường thành noãn ($\beta = 0,001$; $p < 0,001$) có liên quan tới số lượng noãn chọc hút. Phôi chuyển loại 1 làm tăng tỷ lệ mang thai lâm sàng tăng 5,07 lần so với phôi loại 2 (OR 5,07, CI 95% 1,127-22,822, $p = 0,034$).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, FSH tái tổ hợp (rFSH) là gonadotropin được chỉ định chủ yếu khi kích thích buồng trứng cho các trường hợp thụ tinh ống nghiệm, chiếm tỷ lệ là 98,4%. Nguyên nhân rFSH được sử dụng đa số cho các trường hợp thụ tinh ống nghiệm có thể do rFSH có một số ưu điểm so với FSH có nguồn gốc từ nước tiểu (uFSH). Các uFSH có thành phần không đồng nhất, có chứa các protein lạ và hiệu quả trên lâm sàng khó dự đoán được [2]. Trong những năm gần đây, một số nghiên cứu sử dụng rLH kết hợp với rFSH trong kích thích buồng trứng có thể làm gia tăng sự thành công của phương pháp thụ tinh ống nghiệm với bệnh nhân lớn tuổi có đáp ứng buồng trứng kém hoặc nồng độ LH huyết thanh thấp. Tương tự, nghiên cứu của Mochtar (2017) cho thấy sử dụng rLH kết hợp với rFSH có thể làm tăng tỷ lệ mang thai lâm sàng so với sử dụng rFSH đơn thuần [3].

Loại thuốc gây phóng noãn được chỉ định chủ yếu là rhCG chiếm tỷ lệ 81,1%. Đây là thuốc được lựa chọn cho hầu hết các bệnh nhân có đáp ứng buồng trứng phù hợp. Đối với các trường hợp có đáp ứng buồng trứng cao, thuốc gây phóng noãn được lựa chọn là GnRH đồng vận để phòng ngừa các trường hợp quá kích thích buồng trứng [4].

Tổng thời gian chuẩn bị nội mạc tử cung để chuyên phôi trữ lạnh của đối tượng nghiên cứu có trung vị là 20 ngày (18-22). Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Minh Khai (2017) là $13,26 \pm 1,5$ ngày [5]. Sự khác biệt này có thể là do phương pháp chuẩn bị nội mạc tử cung của 2 nghiên cứu khác nhau. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Minh Khai, việc chuẩn bị nội mạc tử cung có thể thực hiện theo chu kỳ tự nhiên, sử dụng nội tiết ngoại sinh hoặc là kích thích buồng trứng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, việc chuẩn bị nội mạc tử cung chỉ thực hiện bằng cách sử dụng nội tiết ngoại sinh.

Số lượng noãn chọc hút của đối tượng nghiên cứu có trung vị là 14 (11-18). Kết quả của nghiên cứu cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan (2016) là $10,48 \pm$

6,8 [10]. Số lượng phôi thu được sau khi tiêm tinh trùng vào bào tương của noãn của đối tượng nghiên cứu có trung vị là 9 (6-13). Kết quả của nghiên cứu cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan (2016) là $6,48 \pm 4,5$ [6].

Tỷ lệ mang thai lâm sàng là 25,5%, kết quả phân tích hồi quy logistics đơn biến với khả năng mang thai lâm sàng tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa loại phôi chuyển và tỷ lệ mang thai lâm sàng (OR = 5,07; $p = 0,034$). Nếu phôi chuyển vào buồng tử cung là phôi loại 1 thì tỷ lệ mang thai lâm sàng tăng 5,07 lần so với phôi loại 2. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nivin Samara và cộng sự (2015), tỷ lệ mang thai lâm sàng có liên quan với chất lượng phôi (OR = 1,549; $p = 0,004$) [7].

V. KẾT LUẬN

Phôi có chất lượng cao sẽ làm tăng tỷ lệ mang thai lâm sàng. Do đó, cần tối ưu hóa chất lượng phôi bằng các biện pháp kỹ thuật và sử dụng thuốc nhằm tăng tỷ lệ thành công trong thụ tinh ống nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Steptoe PC, Edwards RG.** Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* (London, England). 1978;2(8085):366. doi:10.1016/s0140-6736(78)92957-4.
2. **Kahyaoglu S, Yilmaz B, Işık AZ.** Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical aspects of ovulation induction agents: A review of the literature. *Journal of the Turkish German Gynecological Association.* 2017;18(1):48-55. doi:10.4274/jtgga.2016.0107
3. **Mochtar MH, Danhof NA, Ayeleke RO, Van der Veen F, van Wely M.** Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2017;5(5):Cd005070. doi:10.1002/14651858.CD005070.pub3
4. **Stimulation T, Bosch E, Broer S, et al.** ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI+. *Human reproduction open.* 2020;2020:hoaa009. doi:10.1093/hropen/hoaa009
5. **Nguyễn Thị Minh Khai.** Đánh giá hiệu quả chuyên phôi trữ đông cho bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương giai đoạn 2012 - 2014. Luận án Tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội. 2017
6. **Vương Thị Ngọc Lan.** Giá trị các xét nghiệm AMH, FSH và AFC dự đoán đáp ứng buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm. Luận án tiến sĩ Y học. Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh. 2016.
7. **Samara N, Reis D, Danielli Miller N, et al.** What are the best predictors for successful GnRH antagonist protocol in in vitro fertilization (IVF) treatment? *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology.* 2015;31(11):877-9. doi:10.3109/09513590.2015.1081680