

Ảnh hưởng của các kiểu hình Hội chứng buồng trứng đa nang khác nhau lên kết quả thụ tinh trong ống nghiệm

Lê Viết Nguyên Sa¹, Nguyễn Thị Như Quỳnh², Lê Thị Thuận Mỹ², Cao Ngọc Thành², Lê Minh Tâm²

¹ Nghiên cứu sinh chuyên ngành Phụ sản Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

² Trung tâm Nội tiết sinh sản và Vô sinh, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

doi:10.46755/vjog.2021.1.1190

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Lê Viết Nguyên Sa, email: drlevietnguyensa@gmail.com

Nhận bài (received): 24/06/2021 - Chấp nhận đăng (accepted): 15/07/2021

Tóm tắt

Mục tiêu nghiên cứu: Nghiên cứu này nhằm đánh giá mối liên quan giữa kiểu hình Hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN) và kết cục thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu mô tả có theo dõi được thực hiện tại Trung tâm Nội tiết sinh sản và Vô sinh Đại học Y Dược Huế (HueCrei) trên các phụ nữ HCBTĐN thực hiện kỹ thuật TTTON trong khoảng thời gian từ tháng 01/2020 đến tháng 05/2021. Các bệnh nhân được chẩn đoán HCBTĐN theo tiêu chuẩn Rotterdam và phân thành 4 kiểu hình: kiểu hình A: rối loạn phóng noãn, cường Androgen và buồng trứng đa nang; kiểu hình B: rối loạn phóng noãn và cường Androgen nhưng hình ảnh buồng trứng bình thường; kiểu hình C: cường Androgen và hình ảnh buồng trứng đa nang nhưng có chu kỳ phóng noãn bình thường và kiểu hình D: có rối loạn phóng noãn và hình ảnh buồng trứng đa nang nhưng không có cường Androgen lâm sàng hoặc cận lâm sàng. So sánh các đặc điểm cơ bản, kết quả KTBT và kết cục TTTON ở các nhóm kiểu hình.

Kết quả: Tổng cộng có 77 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu, trong đó kiểu hình A, B, C, D chiếm tỉ lệ lần lượt là 13%; 2,9%; 11,7% và 71,4%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm lâm sàng, nội tiết giữa các nhóm kiểu hình cũng như kết quả kích thích buồng trứng. Tỉ lệ có thai lâm sàng có xu hướng cao hơn ở nhóm kiểu hình cổ điển tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,173$). Phân tích hồi quy đa biến cho thấy không có yếu tố độc lập nào kể cả kiểu hình ảnh hưởng đến tỉ lệ có thai lâm sàng ở các phụ nữ HCBTĐN khi thực hiện TTTON.

Kết luận: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ có thai lâm sàng giữa các nhóm kiểu hình HCBTĐN khác nhau. Cần có các nghiên cứu cỡ mẫu lớn theo dõi lâu dài để đưa ra kết luận chính xác và tin cậy.

Từ khóa: hội chứng buồng trứng đa nang, kiểu hình, TTTON, tỉ lệ có thai lâm sàng.

Effects of different phenotypes on assisted reproductive outcomes in women with PCOS

Le Viet Nguyen Sa¹, Nguyen Thi Nhu Quynh², Le Thi Thuan My², Cao Ngoc Thanh², Le Minh Tam²

¹ PhD candidate, Department of Obstetrics and Gynecology, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University, Vietnam

² Center for Reproductive Endocrinology and Infertility, Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital, Vietnam

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate the relationship between phenotypic factors and ART outcomes in PCOS women undergoing IVF cycles.

Methods: A prospective descriptive study was conducted at Hue center for Reproductive Endocrinology and Infertility, from January 2020 to May 2021. Diagnosis of PCOS was established based on Rotterdam 2003 consensus. PCOS patients were classified into 4 phenotypic groups according to NIH 2012, Group (A) Oligo + HA + PCO; Group (B) Oligo + HA; Group (C) HA + PCO and Group (D) Oligo + PCO. Comparison of baseline characteristics, ovarian response to stimulation and IVF outcomes in different phenotypic groups were performed.

Results: A total of 77 patients were included in the study, in which phenotypes A, B, C, D accounted for 13%; 2.9%; 11.7% and 71.4%, respectively. There were no statistically significant differences in clinical and endocrine characteristics between the phenotypic groups as well as ovarian stimulation responses. The clinical pregnancy rate tended to be higher in the classic phenotype group, but the difference did not reach a significant level ($p = 0.173$). Multivariate regression analysis showed that none of the variables including phenotype could significantly predict clinical pregnancies in women PCOS undergoing IVF.

Conclusion: There was no statistically significant difference in the clinical pregnancy rates among different PCOS phenotypes. Further studies with larger sample size and long-term follow-up are needed for more reliable conclusions.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, phenotypes, IVF, ART, outcomes, clinical pregnancy.

1. GIỚI THIỆU

Hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN) là một trong các rối loạn nội tiết thường gặp nhất ở phụ nữ ở độ tuổi sinh sản, ước tính ảnh hưởng đến 5-15% các phụ nữ trong độ tuổi này [1]. Phụ nữ mắc HCBTĐN có nguy cơ cao với các vấn đề sinh sản (rối loạn kinh nguyệt, không phóng noãn, mãn kinh muộn, ung thư buồng trứng và vô sinh), vấn đề chuyển hóa (đề kháng Insulin, ĐTĐ type 2, rối loạn mỡ máu, tăng huyết áp và bệnh lý tim mạch, vấn đề thể chất (béo phì trung tâm, mụn, rậm lông, rụng tóc...), và các vấn đề tâm lý (trầm cảm, stress và lo âu) [1-4].

HCBTĐN đặc trưng bởi rối loạn kinh nguyệt, cường Androgen và hình ảnh buồng trứng đa nang. Trong tất cả các rối loạn kinh nguyệt dẫn đến vô sinh, HCBTĐN là nguyên nhân thường gặp nhất. Người ta ước tính khoảng 90% các trường hợp không phóng noãn gây ra bởi HCBTĐN [5], [6]. Khuyến cáo quốc tế về đánh giá và quản lý HCBTĐN đề nghị sử dụng các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản như là hàng điều trị thứ ba trong điều trị vô sinh ở các phụ nữ HCBTĐN nếu thay đổi lối sống và kích thích phóng noãn bằng thuốc (Clomiphene Citrate, ức chế men thơm hóa và Gonadotropin thất bại) [7]. Các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản cũng được chỉ định cho các phụ nữ vô sinh mắc HCBTĐN có các yếu tố phối hợp như tắc vòi tử cung hay kèm theo yếu tố vô sinh nam [7]. Mặc dù kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm cải thiện đáng kể tỉ lệ có thai cho các phụ nữ HCBTĐN, đặc biệt tỉ lệ có thai cộng dồn, các bằng chứng tích lũy cho thấy các phụ nữ HCBTĐN có nguy cơ cao xảy ra hội chứng quá kích buồng trứng trong quá trình thực hiện kỹ thuật TTTON [8], [9]. Vì vậy, nhóm phụ nữ này cần thiết có một chiến lược điều trị và theo dõi cẩn thận trong quá trình kích thích buồng trứng – TTTON để giảm thiểu tối đa nguy cơ. Mặt khác, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện nhằm so sánh kết cục của TTTON ở nhóm phụ nữ HCBTĐN so với các phụ nữ thực hiện TTTON do các nguyên nhân khác, kết luận tỉ lệ có thai lâm sàng, tỉ lệ đa thai, tỉ lệ thai ngoài tử cung và tỉ lệ dị tật bẩm sinh tương đồng giữa hai nhóm phụ nữ này, trong khi tỷ lệ trẻ sinh ra sống và tỉ lệ HCQKBT cao hơn ở nhóm phụ nữ mắc HCBTĐN [10], [11].

Nhiều hệ thống tiêu chuẩn chẩn đoán HCBTĐN đã được đề xuất, trong đó, tiêu chuẩn chẩn đoán theo Rotterdam được sử dụng nhiều nhất và cho đến nay vẫn được khuyến cáo nên sử dụng nhất để chẩn đoán bệnh lý này [7]. Hệ tiêu chuẩn Rotterdam bổ sung hình thái buồng trứng trên siêu âm vào một trong ba tiêu chí chẩn đoán, bên cạnh rối loạn kinh nguyệt và cường Androgen. Đồng thuận Rotterdam cũng đồng thời đề xuất phân loại kiểu hình HCBTĐN dựa vào các tổ hợp các tiêu chí nói trên [12]. Nhiều bằng chứng cho thấy có sự khác biệt đáng kể về biểu hiện lâm sàng [13-15], nội tiết [14], [16] AMH [16], [17], lipid máu [14],[15]rối loạn chuyển hóa [14], [15], [18], đề kháng Clomiphene citrate [15]... giữa các kiểu hình HCBTĐN. Hơn nữa, các nghiên cứu cũng cho thấy rằng đáp ứng KTBT-TTTON và tần suất xuất hiện HCQKBT cũng thay đổi giữa các kiểu hình khác nhau của HCBTĐN [19]. Vì vậy, việc phân loại kiểu hình HCBTĐN tại thời điểm chẩn đoán có thể giúp các bác sĩ lâm sàng

tiền lượng được đáp ứng KTBT, khả năng có thai và cá nhân hóa phác đồ điều trị khi thực hiện kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Trong hiểu biết của chúng tôi, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đánh giá sự ảnh hưởng của kiểu hình lên kết cục TTTON. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá mối liên quan giữa kiểu hình HCBTĐN và kết cục TTTON.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu tiến cứu mô tả có theo dõi được thực hiện tại Trung tâm Nội tiết Sinh sản và Vô sinh Trường Đại học Y Dược Huế trong khoảng thời gian từ 01/2020 đến tháng 05/2021.

2.2. Đối tượng nghiên cứu:

Tất cả các phụ nữ trong độ tuổi từ 18-40 tuổi, được chẩn đoán HCBTĐN và thực hiện TTTON tại Trung tâm Nội tiết Sinh sản và Vô sinh Trường Đại học Y Dược Huế trong khoảng thời gian từ đến. Chẩn đoán HCBTĐN dựa trên tiêu chuẩn Rotterdam 2003 [12] khi có ít nhất 2 trong 3 tiêu chuẩn sau: 1) Có vô kinh hoặc thiếu kinh (được định nghĩa là vòng kinh dài trên 35 ngày hoặc có ít hơn 8 chu kỳ kinh nguyệt trong vòng 1 năm). 2) Có cường Androgen lâm sàng hoặc cận lâm sàng. 3) Có hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm (có ≥ 12 nang noãn nhỏ từ 2-9mm ở trên ít nhất một buồng trứng và/hoặc thể tích buồng trứng $\geq 10 \text{ cm}^3$ sau khi loại trừ các bệnh lý cường Androgen khác.

Mức độ rậm lông được tính theo điểm mFG, bệnh nhân được chẩn đoán rậm lông khi có điểm mFG ≥ 5 (cut-off theo quần thể châu Á). Cường Androgen cận lâm sàng được xác định nếu nồng độ Testosterone toàn phần $> 0,88 \text{ ng/mL}$ (NIH 1990).

Tiêu chuẩn loại trừ: có bệnh lý tại buồng trứng (khối u buồng trứng, lạc nội mạc tử cung), tiền sử phẫu thuật buồng trứng, dị dạng tử cung, ứ nước vòi tử cung nặng nhìn thấy trên siêu âm, các bất thường nội tiết khác ngoài HCBTĐN và vô sinh có yếu tố nam nặng.

Các phụ nữ HCBTĐN được chia thành 4 nhóm theo phân loại 4 kiểu hình HCBTĐN theo NIH 2012 [20]: kiểu hình A: rối loạn phóng noãn, cường Androgen và buồng trứng đa nang; kiểu hình B: rối loạn phóng noãn và cường Androgen nhưng hình ảnh buồng trứng bình thường; kiểu hình C: cường Androgen và hình ảnh buồng trứng đa nang nhưng có chu kỳ phóng noãn bình thường và kiểu hình D: có rối loạn phóng noãn và hình ảnh buồng trứng đa nang nhưng không có cường Androgen lâm sàng hoặc cận lâm sàng. Trong đó kiểu hình cổ điển bao gồm kiểu hình A và kiểu hình B. Kiểu hình mới theo tiêu chuẩn Rotterdam bao gồm kiểu hình C và kiểu hình D.

2.3. Cách thức tiến hành:

Các phụ nữ mắc HCBTĐN có chỉ định điều trị TTTON được KTBT bằng phác đồ GnRH antagonist. Liều khởi đầu FSH thay đổi từ 150IU đến 225IU (Gonal F 300IU, Merck Serono Laboratories, Thụy Sĩ). Siêu âm theo dõi nang noãn và định lượng nội tiết từ ngày 5 của KTBT. GnRH antagonist (Cetrotide 0,25mg, Merck Serono Laboratories, Thụy Sĩ) được bắt đầu khi có ít nhất một

nang noãn đường kính từ 14mm trở lên trên siêu âm. Khởi động trưởng thành noãn bằng 0,2mg GnRH agonist (Decapeptyl 0,1 mg) tiêm dưới da khi có ít nhất 2 nang noãn đạt kích thước từ 17mm trở lên và trên 50% đoàn hệ nang noãn có kích thước từ 14mm trở lên. Chọc hút trứng dưới siêu âm đầu dò âm đạo 36h sau khởi động trưởng thành noãn. TTTON cổ điển hoặc ICSI được thực hiện vào ngày chọc hút trứng. Phôi được đánh giá hình thái vào các mốc thời gian 16-18 giờ, 42-44 giờ và 64-67 giờ sau thụ tinh theo phân loại của Scott và cộng sự [21]. Phôi ngày 3 được đánh giá là phôi tốt khi có số lượng phôi bào lớn hơn 6, tỉ lệ mảnh vỡ dưới 20% và không có sự xuất hiện của phôi bào đa nhân. Các phôi tốt còn dư sau khi chuyển phôi tươi sẽ được trữ đông bằng phương pháp thủy tinh hóa. Trữ phôi toàn bộ được thực hiện ở các phụ nữ có nguy cơ cao mắc HCQKBT hoặc khi nội mạc tử cung không phù hợp chuyển phôi tươi. Các bệnh nhân được chuyển phôi ngày 3. Hỗ trợ hoàng thể trong chu kỳ chuyển phôi tươi bằng 1 liều hCG 1500IU (Pregnyl 1500IU) phối hợp với Estradiol Valerate (Valiera 2mg, Abbott), Progesterone vi hạt 400mg x 2 lần/ngày (Cyclogest 400mg) cho đến ngày thử thai nếu không có nguy cơ quá kích buồng trứng và nội mạc phù hợp để chuyển phôi.

Ở các chu kỳ chuyển phôi trữ, bệnh nhân được chuẩn bị nội mạc tử cung bằng Estradiol Valerate (Valiera 2mg, Abbott) 6mg/ ngày từ ngày 2 chu kỳ kinh cho đến ngày chuyển phôi. Siêu âm đánh giá nội mạc tử cung sau 10 ngày uống thuốc chuẩn bị nội mạc. Khi độ dày nội mạc tử cung đạt 8mm trở lên, hỗ trợ hoàng thể bằng Proges-

terone vi hạt 400mg x 2 lần/ ngày (Cyclogest 400mg) 3 ngày trước chuyển phôi.

Các dữ liệu của bệnh nhân được thu thập và phân tích, bao gồm tuổi, thời gian vô sinh, loại vô sinh, BMI, các thông số nội tiết, theo dõi quá trình kích thích buồng trứng, kết quả chọc hút trứng và nuôi cấy phôi từ lab TTTON.

Kết cục chính của nghiên cứu bao gồm tỉ lệ có thai lâm sàng, được định nghĩa khi có túi thai và hoạt động của tim thai. Kết cục phụ bao gồm thai sinh hóa: β hCG > 50 IU/L vào ngày 14 sau chuyển phôi; sẩy thai: mất thai trước 20 tuần cả thai kỳ; tỉ lệ làm tổ: số lượng túi thai trên số phôi chuyển; tỉ lệ thụ tinh: số 2PN chia cho số noãn MII. Các kết quả có thai chỉ tính ở lần chuyển phôi đầu tiên (phôi tươi hoặc phôi trữ lần đầu khi đông phôi toàn bộ).

2.4. Xử lý số liệu

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago Ill). Các biến phân loại được thể hiện bằng số trường hợp và tỉ lệ phần trăm, biến liên tục phân phối chuẩn được thể hiện bằng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn. Các thuật toán có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ

Trong khoảng thời gian nghiên cứu có 76 phụ nữ thỏa mãn tiêu chuẩn nhận loại được đưa vào nghiên cứu, trong đó có 10 phụ nữ mang kiểu hình A 10 (13%), 3 phụ nữ mang kiểu hình B (3,9%), kiểu hình C gồm 9 phụ nữ chiếm 11,7% và nhiều nhất là kiểu hình D với 55 phụ nữ chiếm tỉ lệ 71,4%.

Bảng 1. Đặc điểm các bệnh nhân HCBTĐN theo các loại kiểu hình

Thông số	Kiểu hình cổ điển (n=13)	Kiểu hình mới theo phân loại Rotterdam (n=63)	Chung (n=76)	p
Tuổi (năm)	29,2 \pm 3,2	29,7 \pm 3,7	29,6 \pm 3,6	0,653
Thời gian vô sinh (năm)	3,9 \pm 2,3	4,8 \pm 2,4	4,6 \pm 2,4	0,250
BMI (kg/m ²)	20,2 \pm 1,8	20,9 \pm 2,0	20,8 \pm 1,9	0,248
Chỉ số eo-hông	0,84 \pm 0,09	0,82 \pm 0,05	0,82 \pm 0,07	0,441
FSH (IU/L)	6,00 \pm 1,43	5,70 \pm 1,45	5,76 \pm 1,44	0,505
Estradiol (pg/mL)	39,24 \pm 18,87	38,93 \pm 21,15	38,99 \pm 20,67	0,615
LH (IU/L)	8,81 \pm 4,69	7,66 \pm 5,40	7,86 \pm 5,28	0,212
LH:FSH	1,39 \pm 0,53	1,36 \pm 0,97	1,36 \pm 0,91	0,192
AMH (ng/mL)	8,31 \pm 4,83	8,04 \pm 4,70	8,08 \pm 4,69	0,885
Prolactin (mIU/mL)	411,13 \pm 246,33	395,38 \pm 198,21	398,07 \pm 205,48	0,831
Loại vô sinh				
Nguyên phát	9 (69,2%)	42 (66,7%)	51 (67,1%)	0,567
Thứ phát	4 (30,8%)	21 (33,3%)	25 (32,9%)	

Đặc điểm cơ bản của các nhóm kiểu hình cổ điển (A+B) và nhóm kiểu hình mới theo phân loại Rotterdam (C+D) được thể hiện ở bảng 1. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tuổi, các chỉ số lâm sàng và các chỉ số nội tiết giữa các nhóm kiểu hình với $p > 0,05$.

Bảng 2. Kết quả KTBT và nuôi cấy phôi của các nhóm kiểu hình HCBTĐN

Thông số	Kiểu hình cổ điển (n=13)	Kiểu hình mới theo phân loại Rotterdam (n=63)	Chung	p
Tổng liều FSH (IU)	1948,08 ± 225,1	1948,2 ± 288,0	1948,2 ± 276,9	0,834
Thời gian KTBT (ngày)	8,6 ± 0,9	8,6 ± 0,9	8,6 ± 0,9	0,861
E2 đỉnh (pg/mL)	4452,5 ± 2590,7	3967,7 ± 2378,5	4050,6 ± 2405,7	0,495
Số noãn chọc hút	22,1 ± 9,9	23,7 ± 12,2	23,4 ± 11,7	0,689
Số MII	17,4 ± 7,8	19,2 ± 11,2	18,9 ± 10,7	0,740
Số hợp tử	16,8 ± 14,4	13,8 ± 10,5	14,3 ± 11,2	0,439
Tổng phôi tạo thành	10,5 ± 7,7	13,1 ± 9,6	12,63 ± 9,3	0,237
Tỉ lệ thụ tinh (%)	98,15 ± 69,9	70,0 ± 23,4	74,8 ± 36,7	0,095

Bảng 2 thể hiện kết quả kích thích buồng trứng và nuôi cấy phôi giữa các nhóm kiểu hình, cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về liều FSH sử dụng, thời gian kích thích buồng trứng, nồng độ E2 đỉnh, số noãn chọc hút, số noãn trưởng thành, số phôi và tỉ lệ thụ tinh giữa các nhóm.

Bảng 3. Kết quả có thai của các nhóm kiểu hình HCBTĐN

Thông số	Kiểu hình cổ điển (n=6)	Kiểu hình mới theo phân loại Rotterdam (n= 40)	Chung (n=46)	P
Số phôi chuyển	2,5 ± 0,8	2,1 ± 0,8	2,1 ± 0,8	0,329
Tỉ lệ chuyển phôi trữ	4/6	30/40	34/46	-
Tỷ lệ bhCG (+)	3/6 (50%)	10/40 (25%)	13/46(28,3%)	0,264
Tỉ lệ thai lâm sàng	3/6 (50%)	9/40 (22,5%)	12/46 (26,1%)	0,173
Tỉ lệ làm tổ	22,2 ± 25,1	15,8 ± 32,4	16,7 ± 31,4	0,404
Tỉ lệ đa thai	0 (0%)	3 (7,5%)	3 (6,5%)	-
Tỉ lệ sảy thai	0 (0%)	1 (2,5%)	1(,2%)	-

Trong số 77 bệnh nhân được thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm, chỉ có 46 bệnh nhân được chuyển phôi (tươi và trữ lần đầu) trong khoảng thời gian nghiên cứu, 31 bệnh nhân còn lại do nguyên nhân khách quan chưa quay lại chuyển phôi đông lạnh. Bảng 3 cho thấy kết quả có thai sau TTTON giữa các nhóm kiểu hình không khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ bhCG dương tính, tỉ lệ có thai lâm sàng và tỉ lệ làm tổ.

Bảng 4. Phân tích hồi quy đa biến liên quan đến tỉ lệ có thai lâm sàng sau TTTON ở phụ nữ HCBTĐN

Biến	aOR (95%CI)	P
Tuổi vợ	1,12 (0,92-1,51)	0,190
BMI	0,82 (0,49-1,36)	0,438
AMH	0,86 (0,68-1,07)	0,185
Số MII	1,55 (0,95-2,53)	0,078
Số phôi	0,95 (0,78 – 1,16)	0,629
Loại kiểu hình		
Cổ điển	Tham khảo	
Mới	5,78 (0.52-63,7)	0,153

Các biến độc lập bao gồm tuổi vợ, BMI, nồng độ AMH, số noãn trưởng thành, số phôi tạo thành và loại kiểu hình HCBTĐN được đưa vào phân tích hồi quy đa biến, kết quả cho thấy các yếu tố này không ảnh hưởng đến tỉ lệ có thai lâm sàng sau TTTON ở phụ nữ HCBTĐN.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện nhằm đánh giá kết cục TTTON ở các phụ nữ mắc HCBTĐN theo các nhóm kiểu hình. Kết quả nghiên cứu cho thấy các phụ nữ HCBTĐN mang kiểu hình khác nhau không khác biệt có ý nghĩa thống kê về đặc điểm lâm sàng, nồng độ AMH, LH, FSH, Prolactin và các chỉ số eo hông, LH:FSH. Nghiên cứu này cũng không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về kết quả kích thích buồng trứng, kết quả nuôi cấy phôi và kết quả có thai sau thụ tinh trong ống nghiệm ở các phụ nữ HCBTĐN mang các nhóm kiểu hình khác nhau.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ cao của kiểu hình D (71,4%). Kiểu hình A phổ biến thứ hai với 13% nhóm phụ nữ HCBTĐN thực hiện TTTON. Kiểu hình B và C ít phổ biến nhất trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi. Sự phân bố các nhóm kiểu hình này tương đồng với nghiên cứu của Cao Ngọc Thành và cộng sự khi thực hiện một nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn trên quần thể phụ nữ HCBTĐN ở miền Trung Việt Nam [22] và nghiên cứu của Zhang và cộng sự báo cáo 70,8% phụ nữ HCBTĐN mang kiểu hình C và D [23]. Ngược lại, nhiều nghiên cứu báo cáo rằng phụ nữ HCBTĐN phổ biến nhất là mang kiểu hình cổ điển (A và B), chiếm khoảng 2/3 tổng số các bệnh nhân HCBTĐN đến khám và điều trị [4], [24]. Điều này nhấn mạnh lại một lần nữa tầm quan trọng của yếu tố chủng tộc trong biểu hiện của hội chứng buồng trứng đa nang. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ AMH, nồng độ LH, chỉ số LH:FSH có xu hướng cao hơn ở nhóm HCBTĐN cổ điển, nhưng sự khác biệt không đạt được ý nghĩa thống kê. Tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, Selcuk và cộng sự báo cáo không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi, BMI, nồng độ FSH, thời gian mong con giữa các nhóm kiểu hình [25]. Ngược lại, nhiều nghiên cứu trước đó chỉ ra rằng biểu hiện lâm sàng, nội tiết, chuyển hóa khác nhau giữa các nhóm kiểu hình HCBTĐN [14-16]. Ramezanili và cộng sự báo cáo BMI, nồng độ LH, AMH, và Testosterone cao hơn có ý nghĩa thống kê ở kiểu hình A so với kiểu hình D [26]. Cao Ngọc Thành và cộng sự cũng ghi nhận biểu hiện rụng lông, nồng độ LH và tỉ số LH:FSH khác biệt có ý nghĩa giữa kiểu hình A và kiểu hình cổ điển và kiểu hình không cổ điển [22]. Ngoài yếu tố chủng tộc, sự khác biệt giữa nghiên cứu chúng tôi so với các nghiên cứu khác có thể giải được thích do cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ dẫn đến các hạn chế trong phân tích số liệu.

Về kết quả kích thích buồng trứng và nuôi cấy phôi, nghiên cứu chúng tôi không ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa về thời gian KTB, tổng liều sử dụng, nồng độ E2 đỉnh, số noãn chọc hút được, số trứng trưởng thành, tỉ lệ thụ tinh, số hợp tử và số phôi tạo thành giữa các nhóm kiểu hình. Tương tự, nghiên cứu này không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ có thai lâm sàng, tỉ lệ làm tổ giữa các nhóm kiểu hình. Liên quan đến kết cục kích thích buồng trứng và hiệu quả chu kỳ TTTON giữa các nhóm kiểu hình khác nhau trên phụ nữ HCBTĐN, các nghiên cứu trong y văn báo cáo kết quả rất khác nhau. Gần tương đồng với chúng tôi nhất, Eftekhari và cộng sự báo cáo rằng chỉ có nồng độ E2 đỉnh là khác biệt giữa

các nhóm kiểu hình, còn lại các thông số tổng liều FSH, thời gian KTB, số noãn chọc hút được, số MII, số hợp tử, số phôi, tỉ lệ thai sinh hóa, tỉ lệ thụ tinh, tỉ lệ làm tổ, tỉ lệ thai lâm sàng không khác biệt giữa các nhóm kiểu hình A, B, C và D [27]. Selcuk và cộng sự cũng ghi nhận thời gian kích thích buồng trứng, nồng độ E2 ngày hCG, tỉ lệ noãn MII, tỉ lệ làm tổ, tỉ lệ thai lâm sàng, tỉ lệ thai sinh hóa, tỉ lệ thai diễn tiến không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm kiểu hình [25]. Ramezanili và cộng sự báo cáo rằng mặc dù không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm kiểu hình của HCBTĐN về thời gian KTB, số noãn chọc hút được, số MII, nội mạc tử cung và số phôi chuyển, tuy nhiên kiểu hình B có xu hướng cần nhiều liều Gonadotrophin hơn dù sự khác biệt không đạt được ý nghĩa thống kê. Tỉ lệ làm tổ và tỉ lệ thai lâm sàng, tỉ lệ trẻ sinh ra sống có xu hướng cao hơn ở kiểu hình D so với các kiểu hình còn lại, tuy nhiên sự khác biệt này vẫn chưa đạt được ý nghĩa thống kê [26]. Thêm vào đó, các tác giả này nhận thấy kiểu hình HCBTĐN cổ điển (A và B) có tỉ lệ thai lâm sàng thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng, kết luận rằng sự phối hợp giữa không phóng noãn mạn tính và cường Androgen có thể gây ra kết quả bất lợi lên tỉ lệ có thai lâm sàng ở bệnh nhân HCBTĐN. Các nghiên cứu ghi nhận có sự khác biệt giữa các nhóm kiểu hình cổ điển so với các kiểu hình còn lại đều nhấn mạnh vai trò của Androgen để giải thích sự khác biệt này, do kiểu hình cổ điển được đặc trưng bởi rối loạn phóng noãn và cường Androgen. Trong y văn, Androgen được chứng minh là có tác động có lợi lên sự trưởng thành noãn, đặc biệt là ở giai đoạn sớm [28]. Tuy nhiên, các nghiên cứu khác lại cho thấy Androgen có tác động có hại lên quá trình sinh tổng hợp nang noãn và sự phát triển của phôi [29]. Androgen đã được chứng minh là có vai trò điều hòa lên hoạt động FSH trong sự phát triển các tế bào hạt, và các nghiên cứu về HCBTĐN cho thấy rằng Androgen có cả tác động có lợi lẫn bất lợi lên sự sinh tổng hợp nang noãn [28]. Mặc dù có thể có sự khác biệt về nồng độ Androgen giữa các nhóm, đa số các nghiên cứu đều cho thấy kết cục cuối cùng tương đối giống nhau giữa các nhóm kiểu hình về tỉ lệ có thai. Tuy nhiên, khi xét về tỉ lệ trẻ sinh ra sống và tỉ lệ trẻ sinh ra sống cộng dồn, De Vos và cộng sự báo cáo rằng hai tỉ lệ này thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm phụ nữ có cường Androgen (kiểu hình A và C) so với kiểu hình D [30].

Phân tích hồi quy đa biến trong nghiên cứu này cho thấy không có yếu tố độc lập nào ảnh hưởng đến tỉ lệ có thai lâm sàng ở các phụ nữ HCBTĐN, kể cả kiểu hình. Eftekhari và cộng sự thực hiện phân tích hồi quy đa biến ở các phụ nữ có thai sinh hóa và lâm sàng, bao gồm tuổi, AMH, số MII, số hợp tử, BMI và nồng độ vitamin D3, cũng kết luận rằng không có yếu tố độc lập nào kể trên có khả năng dự đoán có thai sinh hóa và lâm sàng. Nhóm tác giả nhận thấy kiểu hình D dường như góp phần quan trọng trong dự đoán kết cục hỗ trợ sinh sản, tuy nhiên mức độ ảnh hưởng không đạt được ý nghĩa thống kê [27]. Ngược lại, Ramezanili và cộng sự chỉ ra rằng sau khi hiệu chỉnh theo tuổi và BMI, số noãn chọc hút được, chất lượng phôi, và kiểu hình HCBTĐN cổ điển (A và B)

là các yếu tố có khả năng dự đoán tỉ lệ có thai lâm sàng và tỉ lệ trẻ sinh ra sống [26]. Tương tự với Ramezani, De Vos và cộng sự kết luận kiểu hình HCBTĐN là yếu tố dự báo độc lập cho tỉ lệ trẻ sinh ra sống cộng đồng, sau khi đã hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu khác [30]. Sự khác biệt về yếu tố chủng tộc và cỡ mẫu có thể ảnh hưởng đến phân tích giữa các nghiên cứu kể trên.

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam bước đầu đánh giá ảnh hưởng của yếu tố kiểu hình lên kết quả TTTON ở các phụ nữ HCBTĐN. Tuy nhiên, nghiên cứu này còn tồn tại một vài hạn chế nhất định. Thứ nhất, nghiên cứu chỉ mới dừng lại ở kết quả có thai lâm sàng, chưa theo dõi và phân tích các kết cục dài hạn hơn như tỉ lệ trẻ sinh ra sống, tỷ lệ trẻ sinh ra sống cộng đồng, kết cục thai kỳ của các nhóm bệnh nhân mang kiểu hình HCBTĐN khác nhau. Thứ hai, cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ chưa đủ đưa ra các kết luận tin cậy. Thứ ba, nghiên cứu đơn trung tâm ở miền Trung chưa đại diện cho cả quần thể HCBTĐN Việt Nam.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này không ghi nhận sự khác biệt về kết cục TTTON ở các nhóm kiểu hình HCBTĐN cổ điển và nhóm kiểu hình mới theo tiêu chuẩn Rotterdam. Cần thiết thực hiện các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và theo dõi dài hạn hơn trong suốt thai kỳ và trẻ sinh ra sống để có kết luận chính xác và đầy đủ hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* (2012) 97:28–38 e25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
2. Azziz R, Carmina E, Chen Z et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2, 16057.
3. Dumesic DA, Oberfield SE, Stemer-Victorin E et al. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev* 2015; 36, 487-525.
4. Lizneva D et al., Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2016; 106, 6-15.
5. Sirmans SM, Pate KA: Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;6:1 -13.
6. Barthelmeck EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Front Biosci (Elite Ed)* 2014; 6:104-119.
7. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Laven J et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2018;33(8):1602-1618.
8. Swanton A, Storey L, McVeigh E, Child T. IVF outcome in women with PCOS, PCO and normal ovarian morphology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010

Mar;149(1):68-71.

9. Zhong YP, Ying Y, Wu HT, Zhou CQ, Xu YW, Wang Q, Li J, Shen XT, Li J. Comparison of Endocrine Profile and In Vitro Fertilization Outcome in Patients with PCOS, Ovulatory PCO, or Normal Ovaries. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:492803.
10. Sha T, Wang X, Cheng W, Yan Y. A meta-analysis of pregnancy-related outcomes and complications in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(2):281-293.
11. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006 Jan-Feb;12(1):13-21.
12. 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 Jan;81(1):19-25.
13. Guastella, Ettore & Longo, Rosa & Carmina, Enrico. (2010). Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertility and sterility.* 94. 2197-201. 10.1016/j.fertnstert.2010.02.014.
14. Praveen D, Animesh M, Chandra SS, et al. Evaluation of metabolic, hormonal and clinical parameters in different phenotypes of polycystic ovary syndrome: an observational study from a tertiary care centre in Eastern India. *J Diabetes Metab Disord Control.* 2018;5(6):195-200
15. Sachdeva G, Gainer S, Suri V, Sachdeva N, Chopra S. Comparison of the Different PCOS Phenotypes Based on Clinical Metabolic, and Hormonal Profile, and their Response to Clomiphene. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(3):326-331. doi:10.4103/ijem.IJEM_30_19
16. Amini, P. et al. "A cross-sectional comparison of clinical and endocrine parameters among phenotypes of polycystic ovarian syndrome in iranian population." *Middle East Fertility Society Journal* 23 (2018): 425-430.
17. Wiweko B, Indra I, Susanto C, Natadisastra M, Hestiantoro A. The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):114.
18. Zaeemzadeh N, Sadatmahalleh SJ, Ziaei S, et al. Prevalence of metabolic syndrome in four phenotypes of PCOS and its relationship with androgenic components among Iranian women: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed.* 2020;18(4):253-264. Published 2020 Apr 30. doi:10.18502/ijrm.v13i4.6888
19. Cela V, Obino MER, Alberga Y, Pinelli S, Ser Giampietri C, Casarosa E, Simi G, Papini F, Artini PG. Ovarian response to controlled ovarian stimulation in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Jun;34(6):518-523.
20. NIH, Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome executive summary. <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>; 2012.
21. Scott, R.T., Jr., et al., Embryology training for Reproductive Endocrine fellows in the clinical human

embryology laboratory. *J Assist Reprod Genet*, 2014.

22. Cao NT, Le MT, Nguyen VQH, Pilgrim J, Le VNS, Le DD, Pham CK, Aharon D, Hill MJ. Defining polycystic ovary syndrome phenotype in Vietnamese women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Nov;45(11):2209-2219

23. Zhang HY et al 2009. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria in a large-scale Chinese population. *BJOG*;116:1633-1639

24. Liang SJ et al 2010. Polycystic ovarian syndrome in Taiwanese Women. *J Exp Clin Med*; 2(5): 218-223.

25. Selçuk S, Özkaya E, Eser A, Kuyucu M, Kutlu HT, Devranoğlu B, Sofuoğlu K, Dayıcioğlu VE. Characteristics and outcomes of in vitro fertilization in different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Turk J Obstet Gynecol*. 2016 Mar;13(1):1-6.

26. Ramezanali F, Ashrafi M, Hemat M, Arabipoor A, Jalali S, Moini A. Assisted reproductive outcomes in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes: the predictive value of anti-Müllerian hormone. *Reprod Biomed Online*. 2016 May;32(5):503-12.

27. Eftekhari M, Elham S.M, Tabibnejad N. Assisted reproductive outcomes in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2018. First published: 08 November 2018. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12707>.

28. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment? *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:116.

29. 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;17:17-33

30. De Vos M, Pareyn S, Drakopoulos P, Raimundo JM, Anckaert E, Santos-Ribeiro S, Polyzos NP, Tournaye H, Blockeel C. Cumulative live birth rates after IVF in patients with polycystic ovaries: phenotype matters. *Reprod Biomed Online*. 2018 Aug;37(2):163-171. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.05.003. Epub 2018 May 7. PMID: 29778554.