

ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN GIẢM DỰ TRỮ BUỒNG TRỨNG VÀ ĐÁP ỨNG PHÁT TRIỂN nang TRỨNG VỚI PHÁC ĐỒ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG KÉP

Nguyễn Thanh Tùng¹, Trịnh Thế Sơn¹, Nguyễn Ngọc Nhất¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm lâm sàng và nội tiết tố nữ của bệnh nhân (BN) giảm dự trữ buồng trứng và đáp ứng phát triển nang trứng bằng phác đồ kích thích buồng trứng kép. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả, tiến cứu trên 30 cặp vợ chồng vô sinh có giảm dự trữ buồng trứng. Sau khi khảo sát đặc điểm lâm sàng và nội tiết tố cơ bản, BN được điều trị thụ tinh trong ống nghiệm (In vitro fertilization - IVF) sử dụng phác đồ kích thích buồng trứng kép trên hai pha của một chu kỳ kinh nguyệt. Sự phát triển của nang trứng được đánh giá trên siêu âm đầu dò âm đạo, kiểm định ghép cặp được sử dụng để đánh giá sự khác biệt giữa pha nang trứng và pha hoàng thể. **Kết quả:** Chu kỳ kinh nguyệt trung bình $29,80 \pm 3,07$ ngày. Dấu ấn đánh giá dự trữ buồng trứng: AMH huyết thanh $0,99 \pm 0,46$ ng/mL, số lượng nang trứng thứ cấp (antral follicle count - AFC) là $6,20 \pm 3,06$. Nồng độ FSH cơ bản ở ngưỡng bình thường cao ($9,39 \pm 4,91$ mIU/mL). AFC đầu pha hoàng thể là $7,60 \pm 2,53$, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với pha nang trứng ($6,20 \pm 3,06$ nang; $p < 0,05$). Khoảng thời gian kích trứng và nồng độ E2 thời điểm gây trưởng thành noãn của pha hoàng thể khác biệt có ý nghĩa thống kê so với pha nang trứng ($p < 0,05$). Tổng số nang trứng thời điểm gây trưởng thành noãn có đường kính ≥ 14 mm ở pha nang trứng và pha hoàng thể lần lượt là $5,00 \pm 2,85$ và $5,90 \pm 3,21$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). **Kết luận:** Chu kỳ kinh nguyệt và nội tiết tố cơ bản của BN giảm dự trữ buồng trứng nằm trong giới hạn bình thường. Khi sử dụng phác đồ kích thích buồng trứng kép, thời gian kích trứng của pha hoàng thể dài hơn nhưng số nang trứng vượt trội thu được nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với pha nang trứng.

* Từ khóa: Phác đồ kích thích buồng trứng kép; DuoStim; Kích thích buồng trứng pha hoàng thể; Giảm dự trữ buồng trứng; AMH huyết thanh; Số lượng nang trứng thứ cấp.

Characteristics of Patients with Poor Ovarian Reserve and their Follicular Development Response with Dual Ovarian Stimulation Regimen

Summary

Objectives: To evaluate clinical and female endocrine characteristics of patients with poor ovarian reserve, as well as follicular development response with dual ovarian stimulation regimen.

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

Người phản hồi: Nguyễn Ngọc Nhất (nguyengocnhat@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 09/02/2022

Ngày được chấp nhận đăng: 01/3/2022

Subjects and methods: A descriptive, prospective study on 30 couples with infertility due to poor ovarian reserve. After examining the underlying hormonal and clinical features, the patient was treated with IVF using a dual ovarian stimulation regimen in the same menstrual cycle. Follicular development was assessed on transvaginal ultrasound, and the paired test was used to assess the difference between the follicular and luteal phase. **Results:** The menstrual cycle length was 29.80 ± 3.07 days. Ovarian reserve markers: AMH serum was 0.99 ± 0.46 ng/mL, AFC in the early menstrual cycle was 6.20 ± 3.06 follicles. Basal FSH concentration was in the normal-high range (9.39 ± 4.91 μ IU/mL). The number of AFC in the luteal phase was significantly higher than that in the follicular phase (7.60 ± 2.53 vs. 6.20 ± 3.06 , $p < 0.05$). Duration of stimulation and E2 level on the trigger day were significantly different between two phases ($p < 0.05$). Luteal and follicular dominant follicles (≥ 14 mm) obtained on the trigger days were 5.00 ± 2.85 and 5.90 ± 3.21 , separately; the difference was statistically significant ($p < 0.05$). **Conclusion:** The menstrual cycle length and baseline hormone levels of poor ovarian reserve patients were in the normal range. Stimulation duration in the luteal phase was longer, but the number of dominant follicles obtained was significantly more than that of the follicular phase.

* **Keywords:** Dual stimulation regimene; DuoStim; Luteal-phase stimulation; Poor ovarian reserve; AMH serum; Antral follicle count.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Dự trữ buồng trứng là khái niệm phản ánh số lượng nang trứng chứa trong buồng trứng, bao gồm cả những nang trứng ở trạng thái chưa phát triển (nang trứng nguyên thủy) và nang trứng đang phát triển, không thể đếm trực tiếp mà phải đánh giá gián tiếp thông qua các xét nghiệm chức năng của buồng trứng. Trong đó, giảm dự trữ buồng trứng do giảm số lượng nang trứng ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản là nguyên nhân quan trọng gây vô sinh. Hiện tượng này thường được ghi nhận ở phụ nữ sau tuổi 35 nhưng cũng có thể xảy ra sớm hơn do nhiều nguyên nhân khác nhau, biểu hiện ở sự thay đổi các dấu ấn dự trữ buồng trứng. Hơn nữa, chất lượng nang trứng ở nhóm BN này có bị giảm hay không vẫn còn nhiều tranh luận [1].

Bệnh cảnh lâm sàng giảm dự trữ buồng trứng đa dạng, do đó việc điều trị

gặp nhiều khó khăn. Mặc dù nhiều phác đồ kích thích buồng trứng có kiểm soát đã được nghiên cứu, cũng như bổ sung hormone tăng trưởng (GH), dehydroepiandrosterone (DHEA) hoặc testosterone. Tuy nhiên, số lượng và chất lượng phôi không cải thiện [2]. Bằng chứng từ những nghiên cứu trên động vật và con người cho thấy, trong mỗi chu kỳ kinh nguyệt chỉ có một đoàn hệ nang trứng phát triển không còn đứng nữa, thay vào đó có từ 2 - 3 lần sóng phát triển của nang trứng diễn ra kế tiếp nhau [3]. Đây là cơ sở để phác đồ kích thích buồng trứng kép (kích thích buồng trứng cả pha nang trứng và pha hoàng thể trong cùng một chu kỳ kinh nguyệt) ra đời. Phác đồ này được Kuang và CS giới thiệu lần đầu tiên vào năm 2014 với tiềm năng tối ưu hóa sản lượng trứng thu được và cải thiện kết quả IVF [4]. Trên thế giới, nhiều nghiên cứu tiếp theo về kích thích buồng

trứng kép đã được tiến hành trên nhóm giảm dự trữ buồng trứng, nhóm BN ung thư với tác nhân kích thích và liều lượng khác nhau [5]. Tại Việt Nam, đây là một trong những nghiên cứu đầu tiên nhằm: *Báo cáo về đáp ứng phát triển nang trứng với phác đồ kích thích buồng trứng kép trên BN giảm dự trữ buồng trứng.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

30 cặp vợ chồng được điều trị IVF tại Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội từ tháng 02/2021 - 02/2022, phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Vợ giảm dự trữ buồng trứng theo phân loại POSEIDON (AMH < 1,2 ng/mL và/hoặc AFC < 5 nang), đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Bất thường giải phẫu tử cung, lạc nội mạc tử cung, tăng prolactin máu, chồng vô tinh.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả, tiến cứu.

* *Các bước tiến hành:*

Khám lâm sàng và xét nghiệm đánh giá dự trữ buồng trứng: Khai thác đặc điểm chu kỳ kinh nguyệt, tiền sử sản phụ khoa, tiền sử điều trị hỗ trợ sinh sản. Siêu âm ngày thứ hai đếm AFC và xét nghiệm AMH huyết thanh cũng như nội tiết tố cơ bản (FSH, LH, prolactin, estradiol).

Kích thích buồng trứng pha nang trứng: Kích thích buồng trứng bằng phác

đồ GnRH đối vận, sử dụng FSH tái tổ hợp liều 225 IU/ngày tiêm dưới da, bổ sung LH 75 IU/ngày từ ngày thứ hai của chu kỳ kinh. GnRH đối vận 0,25 mg/ngày tiêm dưới da từ ngày thứ sáu tiêm FSH. Theo dõi sự phát triển nang trứng trên siêu âm ngã âm đạo, khi có từ 2 nang trứng kích thước ≥ 17 mm, tiến hành định lượng estradiol, sau đó gây trường thành noãn bằng GnRH đồng vận và chọc hút noãn sau 36 giờ.

Kích thích buồng trứng pha hoàng thể: Sau 5 ngày kể từ khi chọc noãn, BN được siêu âm đếm nang thứ cấp và cho thuốc kích thích phát triển nang trứng với cùng chủng loại, hàm lượng như lần đầu. Theo dõi sự phát triển nang trứng trên siêu âm ngã âm đạo, khi có từ 2 nang trứng kích thước ≥ 17 mm tiến hành định lượng estradiol, sau đó gây trường thành noãn bằng GnRH đồng vận và chọc hút noãn sau 36 giờ.

* *Các chỉ tiêu nghiên cứu:* Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu; tiền sử sản phụ khoa; AMH huyết thanh, AFC đầu chu kỳ kinh và nội tiết tố cơ bản, số lượng và kích thước nang trứng ngày gây trường thành noãn.

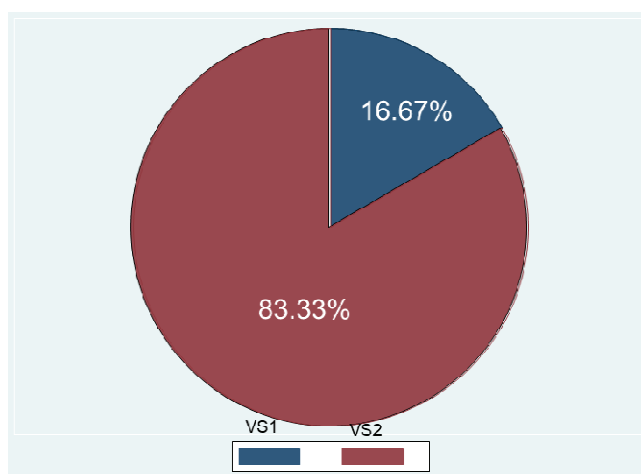
* *Xử lý số liệu:* Số liệu được nhập bằng phần mềm EpiData 3.1 và phân tích bằng STATA 16.0. Kết quả được trình bày dưới dạng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn và tỷ lệ phần trăm. Sử dụng t-test ghép cặp và Wilcoxon Signed-rank test ghép cặp để kiểm định sự khác nhau của hai giá trị trung bình giữa pha nang trứng và pha hoàng thể, giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm	$\bar{X} \pm SD$	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Tuổi (năm)	35,73 ± 4,94	22	43
Chiều cao (m)	1,55 ± 0,04	1,4	1,62
Cân nặng (kg)	51,63 ± 5,55	42	65
Chỉ số khối cơ thể (mg/m ²)	21,60 ± 1,99	17,9	25,1

Tuổi trung bình của BN nữ là 35,73 ± 4,94, trong đó trẻ nhất 22 tuổi và lớn nhất 43 tuổi. Các đặc điểm khác như chiều cao, cân nặng và chỉ số khối cơ thể đều nằm trong giới hạn bình thường.



Biểu đồ 1: Tỷ lệ vô sinh nguyên phát (VS1) và vô sinh thứ phát (VS2).

Bảng 2: Tiền sử sản phụ khoa.

Đặc điểm	Vô sinh nguyên phát (n = 5)	Vô sinh thứ phát (n = 25)	p
Độ dài vòng kinh (ngày)	31,60 ± 5,37	29,44 ± 2,39	0,932
Thời gian vô sinh (năm)	5,00 ± 7,31	3,80 ± 2,69	0,463
Số lần làm IVF trước đó (lần)	1,00 ± 1,22	0,56 ± 1,23	0,169

Trong 30 phụ nữ tham gia nghiên cứu, có 5 người (16,67%) thuộc nhóm vô sinh nguyên phát và 25 người (83,33%) thuộc nhóm vô sinh thứ phát. Chu kỳ kinh nguyệt trung bình là 29,80 ± 3,07 ngày, trong đó ở nhóm vô sinh nguyên phát và thứ phát giá trị này lần lượt là 31,60 ± 5,37 và 29,44 ± 2,39 ngày; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, thời gian vô sinh và số lần làm IVF trước đó của nhóm vô sinh nguyên phát cao hơn không có ý nghĩa thống kê so với nhóm vô sinh thứ phát.

Bảng 3: Dấu ấn dự trữ buồng trứng và biến đổi nội tiết tố nữ.

Giá trị	$\bar{X} \pm SD$	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Nồng độ AMH (ng/mL)	0,99 ± 0,46	0,2	2,4
Số nang AFC (nang)	6,20 ± 3,06	2	16
Nồng độ FSH (μ IU/mL)	9,39 ± 4,91	3,13	28,3
Nồng độ LH (μ IU/mL)	6,91 ± 5,79	1,32	23,53
Nồng độ prolactin (ng/mL)	13,31 ± 4,81	5,73	23,88
Nồng độ estradiol (pg/mL)	60,34 ± 70,38	13,61	350,70

Nồng độ AMH huyết thanh thấp, ở mức $0,99 \pm 0,46$ ng/mL, trong đó BN được điều trị bằng phác đồ kích thích buồng trứng kép có chỉ số AMH thấp nhất 0,2 ng/mL và cao nhất 2,4 ng/mL. AFC đầu chu kỳ kinh nguyệt trung bình đếm được $6,20 \pm 3,06$ nang, ít nhất 2 và nhiều nhất 16 nang. Kết quả định lượng nội tiết tố nữ cơ bản vào ngày thứ hai của chu kỳ kinh: Nồng độ FSH ở mức $9,39 \pm 4,91$ μ IU/mL; trong đó 8 BN (26,67%) đạt nồng độ > 10 μ IU/mL. Nồng độ LH huyết thanh là $6,91 \pm 5,79$ μ IU/mL; giá trị thấp nhất 1,32 μ IU/mL và cao nhất 23,53 μ IU/mL. Các chỉ số prolactin và estradiol đều nằm trong giới hạn bình thường.

Bảng 4: Đáp ứng phát triển nang trứng với phác đồ kích thích buồng trứng kép.

Đáp ứng phát triển nang trứng	Pha nang trứng	Pha hoàng thể	p
Số nang AFC (nang)	6,20 ± 3,06	7,60 ± 2,53	0,008
Số ngày kích trứng (nang)	9,87 ± 1,01	11,67 ± 1,56	0,000
E2 ngày gây trưởng thành noãn (pg/mL)	661,27 ± 527,86	1.377,95 ± 1.155,53	0,000
Số nang ≥ 14 mm (nang)	5,00 ± 2,85	5,90 ± 3,21	0,028
Số nang 14 - < 17 mm (nang)	1,93 ± 1,76	2,67 ± 2,11	0,034
Số nang ≥ 17 mm (nang)	3,07 ± 1,84	3,23 ± 1,85	0,419

Số nang trứng thứ cấp đầu pha hoàng thể là $7,60 \pm 2,53$, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với pha nang trứng $6,20 \pm 3,06$ ($p < 0,05$). Thời gian kích trứng pha hoàng thể dài hơn có ý nghĩa thống kê so với pha nang trứng ($11,67 \pm 1,56$ so với $9,87 \pm 1,01$ nang, $p < 0,05$). Tổng số nang trứng thời điểm cho thuốc gây trưởng thành noãn có đường kính ≥ 14 mm ở pha nang trứng và pha hoàng thể lần lượt là $5,00 \pm 2,85$ và $5,90 \pm 3,21$; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong đó, pha hoàng thể có số nang kích thước từ 11 - < 14 mm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với pha nang trứng ($p < 0,05$).

BÀN LUẬN

Dự trữ buồng trứng bị suy giảm là một hiện tượng thường xảy ra ở phụ nữ sau độ tuổi 35 nhưng cũng có thể ảnh hưởng đến những phụ nữ trẻ hơn. Ngoài ra, có những nghiên cứu chỉ ra số lượng nang trứng suy giảm nhanh khi đạt dưới mức tới hạn 25.000 nang trứng nguyên thủy. Do đó, BN không còn nhiều thời gian để thụ thai với trứng của chính mình [6]. Việc chẩn đoán giảm dự trữ buồng trứng có vai trò quan trọng vì những phụ nữ này có tỷ lệ mang thai thấp hơn và tỷ lệ sảy thai cao hơn so với nhóm chứng theo độ tuổi có dự trữ buồng trứng bình thường [7]. Tuy nhiên, hiện nay tồn tại nhiều tiêu chuẩn chẩn đoán với những ngưỡng giới hạn khác nhau gây khó khăn cho các nhà lâm sàng. Do đó, cần có nghiên cứu đánh giá đặc điểm của BN giảm dự trữ buồng trứng, đặc biệt trên quần thể người Việt Nam, có giá trị trong chẩn đoán, điều trị bệnh cảnh này trong tương lai. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn BN dựa trên tiêu chuẩn POSEIDON (2016), những phụ nữ được coi là giảm dự trữ buồng trứng khi có AMH huyết thanh < 1,2 ng/mL và/hoặc AFC ngày thứ hai của chu kỳ kinh < 5 nang.

Theo Klein NA, chu kỳ kinh nguyệt của phụ nữ giảm dự trữ buồng trứng ngắn lại do sự chọn lọc nang trứng diễn ra nhanh hơn [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị này là $29,80 \pm 3,07$ ngày, không có sự khác biệt giữa nhóm vô sinh nguyên phát và thứ phát. Nhìn chung, chu kỳ kinh nguyệt của BN giảm dự trữ buồng trứng có xu hướng ngắn lại nhưng triệu chứng này thường thay đổi nên không được dùng làm tiêu chí để chẩn đoán. FSH

huyết thanh, được đo ở giai đoạn nang trứng sớm (ngày 2 - 5 của chu kỳ kinh nguyệt) cùng với estradiol, đã được áp dụng rộng rãi trong y học sinh sản, nhưng đây chỉ là dấu hiệu gián tiếp của dự trữ buồng trứng và nồng độ này trong máu chỉ tăng khi dự trữ buồng trứng bị tổn hại nghiêm trọng. Nhiều giá trị giới hạn khác nhau từ 10 - 15 $\mu\text{IU/mL}$ đã được khuyến nghị để dự đoán đáp ứng kém trong IVF, nhưng chỉ một số BN đạt tới ngưỡng cao này. Điều đó phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi khi nồng độ FSH có xu hướng tăng ($9,39 \pm 4,91 \mu\text{IU/mL}$), trong đó 8 BN (26,67%) đạt nồng độ > 10 $\mu\text{IU/mL}$ [9]. Ngoài ra, nồng độ các hormone khác được khảo sát đều nằm trong giới hạn bình thường.

Số nang trứng sơ cấp đầu pha hoàng thể nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với pha nang trứng, kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Lou và CS [2]. Về thời gian kích trứng nhận thấy pha hoàng thể kéo dài hơn so với pha nang trứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Khi so sánh đáp ứng phát triển nang trứng, kết quả siêu âm ngày gây trứng thành noãn cho thấy tổng số nang trứng đường kính $\geq 11 \text{ mm}$ ở pha hoàng thể cao hơn có ý nghĩa thống kê so với pha nang trứng ($6,87 \pm 3,29$ so với $6,10 \pm 3,49$; $p < 0,05$), những nang trứng này được biết đến với tiềm năng thu được noãn MII sau khi gây trứng thành noãn. Sự phát triển nang trứng tốt hơn trong pha hoàng thể có thể do nồng độ estrogen và progesterone cao, dẫn đến sự phát triển nang trứng đồng bộ hơn và thúc đẩy sự gia tăng của các thụ thể FSH trong tế bào hạt [10]. Do đó, phác đồ kích thích

buồng trứng kép bước đầu cho thấy số lượng nang trứng vượt trội nhiều hơn, có tiềm năng tăng sản lượng noãn, phôi cho BN giảm dự trữ buồng trứng điều trị IVF.

KẾT LUẬN

Nhóm phụ nữ giảm dự trữ buồng trứng tham gia nghiên cứu có nồng độ FSH cơ bản ở ngưỡng bình thường cao ($9,39 \pm 4,91 \mu\text{IU/mL}$). Tuy nhiên, các chỉ số nội tiết cơ bản khác, cũng như chu kỳ kinh nguyệt nằm trong giới hạn bình thường. Số nang trứng sơ cấp và noãn vượt trội có đường kính $\geq 14 \text{ mm}$ ở pha hoàng thể cao hơn có ý nghĩa thống kê so với pha nang trứng khi sử dụng phác đồ kích thích buồng trứng kép.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jirge PR. Poor ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci* 2016; 9(2):63-69.
2. Luo Y, Sun L, Dong M, et al. The best execution of the DuoStim strategy (double stimulation in the follicular and luteal phase of the same ovarian cycle) in patients who are poor ovarian responders. *Reprod Biol Endocrinol* 2020; 18:102.
3. Sighinolfi G, Sunkara SK, La Marca A. New strategies of ovarian stimulation based on the concept of ovarian follicular waves: From conventional to random and double stimulation. *Reprod Biomed Online* 2018; 37(4):489-497.
4. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online* 2014; 29(6):684-691.
5. Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, et al. Double stimulation in the same ovarian cycle (DuoStim) to maximize the number of oocytes retrieved from poor prognosis patients: A multicenter experience and SWOT analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9:317.
6. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: Implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992; 7(10):1342-1346.
7. Elter K, Kavak ZN, Gokaslan H, et al. Antral follicle assessment after down-regulation may be a useful tool for predicting pregnancy loss in in vitro fertilization pregnancies. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21(1):33-37.
8. Klein NA, Harper AJ, Houmard BS, et al. Is the short follicular phase in older women secondary to advanced or accelerated dominant follicle development?. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12):5746-5750.
9. Grisendi V, Mastellari E, La Marca A. Ovarian reserve markers to identify poor responders in the context of POSEIDON classification. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:281.
10. Cimadomo D, Vaiarelli A, Colamaria S, et al. Luteal phase anovulatory follicles result in the production of competent oocytes: Intra-patient paired case-control study comparing follicular versus luteal phase stimulations in the same ovarian cycle. *Hum Reprod* 2018; 33(8):1442-1448.