

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN ANH THƠ

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ CỦA
PHÁC ĐỒ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG
FLARE-UP VÀ ANTAGONIST TRÊN BỆNH
NHÂN CÓ TIỀN LƯỢNG ĐÁP ỨNG KÉM
TRONG THỤ TINH ỒNG NGHIỆM**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

BỘ Y TẾ

NGUYỄN ANH THƠ

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ CỦA
PHÁC ĐỒ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG
FLARE-UP VÀ ANTAGONIST TRÊN BỆNH
NHÂN CÓ TIỀN LƯỢNG ĐÁP ỨNG KÉM
TRONG THỤ TINH ỒNG NGHIỆM**

Chuyên ngành : Sản phụ khoa

Mã số : 62720131

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS. Nguyễn Việt Tiến
2. PGS.TS. Nguyễn Xuân Hợi

HÀ NỘI - 2023

LỜI CẢM ƠN

Với tất cả tấm lòng kính trọng và biết ơn, tôi xin cảm ơn:

GS.TS. Nguyễn Viết Tiến, Nguyên Trưởng bộ môn Phụ sản Trường Đại học Y Hà Nội, Nguyên Thứ trưởng Bộ Y tế, Nguyên Giám đốc Bệnh viện Phụ sản Trung ương và PGS.TS. Nguyễn Xuân Hợi, Giám đốc Trung tâm Tế bào gốc máu cuống rốn Bệnh viện Phụ sản Trung ương. Là những người thầy với lòng nhiệt huyết đã truyền thụ kiến thức và trực tiếp hướng dẫn, sửa chữa đóng góp cho tôi nhiều kiến thức quý báu để tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới:

Đảng ủy, Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo Sau đại học và Bộ môn Phụ sản Trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ và tạo điều kiện thuận lợi trong quá trình học tập và nghiên cứu của tôi.

Ban Giám đốc, phòng Nghiên cứu khoa học và các khoa phòng Bệnh viện Phụ sản Trung ương luôn giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi trong quá trình thu thập số liệu và hoàn thiện luận án này.

Gia đình, người thân, đồng nghiệp đã luôn bên cạnh tôi, cùng tôi chia sẻ khó khăn, động viên, khích lệ và hết lòng giúp đỡ tôi hoàn thành luận án này.

Hà Nội, ngày 09 tháng 01 năm 2023

Tác giả luận án

Nguyễn Anh Thơ

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Anh Thơ, nghiên cứu sinh khóa 33, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Sản phụ khoa, mã số: 62720131 xin cam đoan.

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của GS.TS. Nguyễn Viết Tiến và PGS.TS. Nguyễn Xuân Hợi.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 09 tháng 01 năm 2023

Tác giả luận án

Nguyễn Anh Thơ

CHỮ VIẾT TẮT

AFC	: Số nang noãn thứ cấp
BT	: Buồng trứng
BTC	: Buồng tử cung
CDC	: Cơ quan dự phòng và kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ
CP	: Chuyển phôi
ĐƯ	: Đáp ứng
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormone
hMG	: Human menopausal gonadotropin (hMG)
KTBT	: Kích thích buồng trứng
LS	: Lâm sàng
NMTC	: Niêm mạc tử cung
QKBT	: Quá kích buồng trứng
TTTON	: Thụ tinh trong ống nghiệm
UBT	: U buồng trứng
VS	: Vô sinh
WHO	: Theo tổ chức Y tế thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ VÔ SINH.....	3
1.1.1. Khái niệm về vô sinh.....	3
1.1.2. Tình hình vô sinh trên thế giới và ở Việt Nam	4
1.2. VAI TRÒ CỦA TRỤC: VÙNG DƯỚI ĐÒI - TUYẾN YÊN - BUỒNG TRỨNG.....	7
1.2.1. Vùng dưới đồi	8
1.2.2. Tuyến yên.....	9
1.2.3. Buồng trứng	10
1.3. SỰ PHÁT TRIỂN NANG NOÃN, CHỌN LỌC NANG NOÃN VÀ PHÓNG NOÃN	11
1.3.1. Pha nang noãn.....	11
1.4. CÁC GIAI ĐOẠN KỸ THUẬT CỦA THỤ TINH TRONG ỚNG NGHIỆM	17
1.4.1. Thụ tinh trong ống nghiệm.....	17
1.4.2. Tiêm tinh trùng vào bào tương của noãn (ICSI).....	18
1.5. KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG	19
1.5.1. Cơ sở sinh lý và khoa học của kích thích buồng trứng	19
1.5.2. Các chỉ định với kích thích buồng trứng	22
1.5.3. Các chống chỉ định với thuốc kích thích buồng trứng.	23
1.6. CÁC THUỐC VÀ CÁC PHÁC ĐỒ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG TRONG THỤ TINH TRONG ỚNG NGHIỆM	24
1.6.1. Các thuốc kích thích buồng trứng.....	24
1.6.2. Các phác đồ kích thích buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm	29
1.7. ĐÁP ỨNG KÉM VỚI KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG	34
1.7.1. Đánh giá dự trữ của buồng trứng.....	34
1.7.2. Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng (KTBT)	39

1.7.3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kích thích buồng trứng	41
1.8. NGHIÊN CỨU TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ 2 PHÁC ĐỒ FLARE-UP VÀ ANTAGONIST TRÊN NHÓM BỆNH NHÂN TIỀN LƯỢNG ĐÁP ỨNG KÉM.....	44
1.8.1. Nghiên cứu trên thế giới.....	44
1.8.2. Nghiên cứu tại Việt Nam	45
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	46
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	46
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	46
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	46
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	47
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	47
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	47
2.2.3. Cách chọn mẫu.....	47
2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	48
2.2.5. Các biến số nghiên cứu.....	50
2.2.6. Tiêu chuẩn về mức độ tương đồng giữa 2 nhóm nghiên cứu.....	51
2.3. CÁC QUY TRÌNH ĐIỀU TRỊ VÀ TIÊU CHUẨN ĐÁNH GIÁ SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU	51
2.3.1. Quy trình kích thích buồng trứng	51
2.3.2. Các tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả của hai phác đồ KTBT.....	53
2.4. PHƯƠNG TIỆN VÀ THUỐC DÙNG TRONG NGHIÊN CỨU	58
2.4.1. Thuốc được sử dụng trong nghiên cứu.....	58
2.4.2. Dụng cụ dùng trong nghiên cứu	59
2.5. XỬ LÝ SỐ LIỆU.....	60
2.6. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.....	61
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	63
3.1. ĐẶC ĐIỂM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	63
3.1.1. Phân loại theo nhóm tuổi.....	63
3.1.2. Phân loại theo BMI.....	65
3.1.3. Nguyên nhân vô sinh.....	66

3.1.4. Tiền sử đáp ứng kém	66
3.1.5. Tiền sử phẫu thuật buồng trứng	67
3.1.6. Các xét nghiệm đánh giá dự trữ buồng trứng	67
3.1.7. Tinh dịch đồ	68
3.2. ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ FLARE-UP VÀ PHÁC ĐỒ ANTAGONIST TRONG QUÁ TRÌNH KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG	69
3.2.1. Liều FSH khởi đầu.....	69
3.2.2. Đánh giá sự thay đổi của các nội tiết cơ bản trong quá trình KTBT của hai phác đồ	69
3.2.3. Đánh giá đặc điểm của chu kỳ kích thích buồng	70
3.2.4. Đánh giá về kết quả thụ tinh ống nghiệm của hai phác đồ	71
3.2.5. Đánh giá kết quả chu kỳ kích thích buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm của hai phác đồ.....	73
3.3. PHÂN TÍCH MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN MỨC ĐỘ ĐÁP ỨNG BUỒNG TRỨNG VÀ KẾT QUẢ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG - THỤ TINH ỐNG NGHIỆM CỦA HAI PHÁC ĐỒ.....	79
3.3.1. Các yếu tố liên quan đến đáp ứng kém với 2 phác đồ KTBT	79
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	96
4.1. BÀN LUẬN VỀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ SỰ TƯƠNG ĐỒNG CỦA 2 NHẪM PHÁC ĐỒ NGHIÊN CỨU.....	96
4.1.1. Bàn luận về sự tương đồng giữa 2 nhóm nghiên cứu.....	96
4.1.2. Phương pháp nghiên cứu, phác đồ kích thích buồng trứng, gonadotropins, liều khởi đầu.....	99
4.2. BÀN LUẬN VỀ HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ FLARE-UP VÀ PHÁC ĐỒ ANTAGONIST TRONG KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG TRÊN BỆNH NHÂN CÓ TIỀN LƯỢNG ĐÁP ỨNG KÉM TRONG THỤ TINH ỐNG NGHIỆM	102
4.2.1. Các đặc điểm kích thích buồng trứng của 2 phác đồ.....	102
4.2.2. Kết quả kích thích buồng trứng của hai phác đồ	105

4.2.3. Sự thay đổi của hormon trong quá trình kích thích buồng trứng của hai phác đồ	110
4.2.4. Kết quả KTBT - TTON của hai phác đồ.....	111
4.3. BÀN LUẬN VỀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN HIỆU QUẢ CỦA 2 PHÁC ĐỒ TRONG KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG TRÊN BỆNH NHÂN CÓ TIỀN LƯỢNG ĐÁP ỨNG KÉM.....	125
4.3.1. Các yếu tố liên quan đến đáp ứng kém với kích thích buồng trứng....	125
4.3.2. Phân tích mối liên quan giữa nhóm tuổi với số lượng noãn, phôi và tỷ lệ có thai lâm sàng	133
4.3.3. Các yếu tố liên quan đến số noãn, tỷ lệ thụ tinh, số phôi, tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ có thai lâm sàng và đáp ứng buồng trứng kém	134
KẾT LUẬN	139
KIẾN NGHỊ	141
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Tỷ lệ vô sinh của một số quốc gia	6
Bảng 2.1.	Phân loại chất lượng noãn	55
Bảng 2.2.	Đánh giá chất lượng phôi vào giai đoạn phân chia ngày 3 được sử dụng tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản dựa vào Đồng thuận Istanbul	56
Bảng 3.1.	Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi	63
Bảng 3.2.	Phân bố bệnh nhân theo loại vô sinh	64
Bảng 3.3.	Phân loại theo thời gian vô sinh	64
Bảng 3.4.	Phân loại theo FSH ngày 3	65
Bảng 3.5.	Phân bố bệnh nhân theo BMI	65
Bảng 3.6.	Nguyên nhân vô sinh	66
Bảng 3.7.	Tiền sử đáp ứng kém	66
Bảng 3.8.	Phẫu thuật buồng trứng	67
Bảng 3.9.	Các xét nghiệm đánh giá dự trữ buồng trứng	67
Bảng 3.10.	Phân loại theo số nang AFC	68
Bảng 3.11.	Tinh dịch đồ	68
Bảng 3.12.	Liều FSH khởi đầu	69
Bảng 3.13.	Đánh giá sự thay đổi nồng độ E2	69
Bảng 3.14.	Đánh giá sự thay đổi nồng độ P4	70
Bảng 3.15.	Đánh giá đặc điểm của chu kỳ kích thích buồng trứng	70
Bảng 3.16.	So sánh hai phác đồ về tỷ lệ tăng liều FSH	71
Bảng 3.17.	Tỷ lệ đáp ứng kém	71
Bảng 3.18.	Đánh giá số lượng noãn thu được và quá trình KTBT	72
Bảng 3.19.	Đánh giá kết quả chu kỳ kích thích buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm của hai phác đồ	73
Bảng 3.20.	Đánh giá về chất lượng noãn giữa hai phác đồ	73
Bảng 3.21.	Đánh giá về số noãn thụ tinh và tỷ lệ thụ tinh	74
Bảng 3.22.	Đánh giá về chất lượng phôi của hai phác đồ	74
Bảng 3.23.	Đánh giá về số chu kỳ có phôi chuyển của hai phác đồ	75
Bảng 3.24.	Đánh giá về số phôi chuyển của hai phác đồ	75
Bảng 3.25.	Đánh giá về tỷ lệ làm tổ của hai phác đồ	76
Bảng 3.26.	So sánh tỷ lệ thai lâm sàng/chu kỳ	76
Bảng 3.27.	Tỷ lệ có thai sinh hoá	77

Bảng 3.28:	Số bệnh nhân có phôi đông.....	77
Bảng 3.29.	Tỷ lệ chữa ngoài tử cung	78
Bảng 3.30.	Tỷ lệ đa thai	78
Bảng 3.31.	Mối liên quan giữa nhóm tuổi và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT	79
Bảng 3.32.	Mối liên quan giữa loại vô sinh và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT	80
Bảng 3.33.	Mối liên quan giữa thời gian vô sinh và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT	81
Bảng 3.34.	Mối liên quan giữa FSH ngày 3 và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT	81
Bảng 3.35.	Mối liên quan giữa chỉ số khối cơ thể và đáp ứng kém ở 2 phác đồ kích thích buồng trứng	82
Bảng 3.36.	Mối liên quan giữa nguyên nhân vô sinh và đáp ứng kém ở 2 phác đồ kích thích buồng trứng	83
Bảng 3.37.	Mối liên quan giữa tiền sử đáp ứng kém và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT	84
Bảng 3.38.	Mối liên quan giữa tiền sử phẫu thuật buồng trứng và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT	85
Bảng 3.39.	Mối liên quan giữa số nang AFC và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT	86
Bảng 3.40.	Mối liên quan giữa liều FSH khởi đầu và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT	87
Bảng 3.41.	Mối liên quan giữa tỷ lệ có thai lâm sàng và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT	88
Bảng 3.42.	Mối liên quan giữa tỷ lệ có thai sinh hoá và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT	89
Bảng 3.44.	Mô hình hồi quy đa biến của các yếu tố đặc trưng cá nhân liên quan với mức độ đáp ứng buồng trứng ở 2 phác đồ KTBT	91
Bảng 3.45.	Các yếu tố trong quá trình KTBT liên quan đến tỷ lệ làm tổ với mức độ đáp ứng buồng trứng ở 2 phác đồ KTBT	92
Bảng 3.46.	Mô hình hồi quy logistic đa biến liên quan đến tỷ lệ có thai lâm sàng với mức độ đáp ứng buồng trứng ở 2 phác đồ KTBT	94
Bảng 4.1.	So sánh kết quả điều trị.....	121
Bảng 4.2.	Ngưỡng phân biệt đáp ứng kém với tuổi, AMH, AFC, FSH ...	128
Bảng 4.3:	Khuyến cáo phác đồ và liều FSH dựa vào chỉ số ORPI	132

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Sơ đồ hoạt động trục dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng/tinh hoàn.....	8
Hình 1.2:	Tuyến yên	9
Hình 1.3:	Cơ chế tác động của FSH và androgen trong quá trình phát triển nang noãn	14
Hình 1.4:	Hệ thống hai tế bào, hai gonadotropins	22
Hình 1.5:	Cấu trúc 3 chiều và cấu trúc hoá học của hCG	26
Hình 1.6:	Cấu trúc 3 chiều của phân tử FSH	27
Hình 1.7:	Dự đoán khả năng sinh sản dựa vào tuổi của người phụ nữ	34
Hình 1.8:	Các hormone đánh giá dự trữ buồng trứng theo pha của nang noãn ...	36
Hình 1.9:	4 nhóm “tiên lượng đáp ứng kém” theo tiêu chuẩn mới POSEIDON dựa vào số lượng và chất lượng noãn thu được.....	41
Hình 2.1.	Sơ đồ phác đồ flare - up.....	48
Hình 2.2.	Sơ đồ phác đồ GnRH antagonist cố định.	49
Sơ đồ 2.1.	Sơ đồ nghiên cứu	62

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vô sinh là một vấn đề nhận được nhiều quan tâm trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Theo tổ chức y tế thế giới quyền được sinh sản là quyền bình đẳng của mỗi con người. Quyền này được khẳng định tại Hội nghị Cairo năm 1994 và đưa vào hành động ở tất cả các quốc gia trên toàn cầu. Kể từ đó đến nay kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm đã phát triển rất nhiều và kết quả điều trị càng ngày càng được cải thiện. Nếu như kích thích buồng trứng thành công sẽ mang một ý nghĩa đặc biệt quan trọng trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản thì đáp ứng kém với kích thích buồng trứng đang là một khó khăn và tăng nguy cơ thất bại trong thụ tinh ống nghiệm.¹

Những bệnh nhân được phân loại “đáp ứng kém” là những người bệnh có số lượng noãn chọc hút được ít từ đó dẫn tới số lượng phôi ít và càng ít phôi thì tỷ lệ có thai lâm sàng cũng như tỷ lệ sinh sống càng giảm so với những bệnh nhân có đáp ứng buồng trứng bình thường. Việc tìm ra phác đồ tối ưu với đối tượng tiên lượng đáp ứng kém trong thụ tinh trong ống nghiệm vẫn là một thử thách khó khăn với các bác sỹ hỗ trợ sinh sản. Tỷ lệ đáp ứng kém buồng trứng giao động trong khoảng từ 9% đến 24% trong nhóm phụ nữ điều trị IVF và kết quả điều trị rất hạn chế trong nhóm này do tỷ lệ có thai lâm sàng thấp, tỷ lệ huỷ chu kỳ cao do không thu được trứng khi chọc hút.¹ Để tránh nguy cơ huỷ chu kỳ, một vài phương pháp được áp dụng như giảm liều và thời điểm sử dụng GnRH-agonist hoặc sử dụng phác đồ flare-up.^{2,3} Theo lý thuyết, 2 chiến lược điều trị trên có thể giảm mức độ ức chế buồng trứng trong khi nhấn mạnh tác động tích cực của GnRH-agonist lên sự giải phóng gonadotropin của tuyến tuy. Với sự phát hiện ra thụ thể GnRH ở buồng trứng, nhiều nhà khoa học cho rằng hormone GnRH có tác dụng trực tiếp ức chế buồng trứng có thể sử dụng được với những bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém.⁴ Để khắc phục được hiện tượng hoàng thể hóa sớm, nhiều nhà nghiên cứu đã giảm liều và thời

gian sử dụng agonist như là sử dụng phác đồ flare-up microdose.³ Tỷ lệ có thai lâm sàng chung của phác đồ flare-up trên nhóm bệnh nhân đáp ứng kém giao động từ 12% đến 26,3%.^{5,6} Tuy nhiên, một số kết quả nghiên cứu còn nhiều tranh cãi khi giảm liều GnRH-agonist mặc dù có cải thiện về kết quả điều trị IVF nhưng cũng làm tăng tỷ lệ huỷ chu kỳ hoặc kéo dài chu kỳ kinh nguyệt, tăng chi phí điều trị.^{3,7} Trong những năm gần đây, phác đồ GnRH antagonist được sử dụng để điều trị những trường hợp đáp ứng kém và tránh hiện tượng hoàng thể hoá sớm. Nguyên lý của GnRH-antagonist không ức chế quá trình phát triển của nang noãn-đây là mâu chốt quan trọng ở những bệnh nhân có số lượng nang thứ cấp ít do GnRH antagonist có thể được tiêm vào pha nang noãn muộn.^{5,8} Sau khi phác đồ GnRH antagonist được đưa vào sử dụng thường quy cùng với phác đồ flare-up, 2 phác đồ này trở nên phổ biến trong điều trị nhóm bệnh nhân đáp ứng kém tuy nhiên các báo cáo kết quả còn gây nhiều tranh cãi.^{9,10}

Trên thế giới nhiều nghiên cứu gần đây đã sử dụng GnRH agonist flare-up và GnRH antagonist theo các phác đồ khác nhau nhằm tìm ra phác đồ kích thích buồng trứng hiệu quả tối ưu đặc biệt trên nhóm bệnh nhân có nguy cơ đáp ứng kém với kích thích buồng trứng.^{11,12} Tại trung tâm hỗ trợ sinh sản đang áp dụng phác đồ dùng GnRH agonist flare-up và GnRH antagonist phối hợp với FSH tái tổ hợp cho những bệnh nhân IVF/ICSI có nguy cơ đáp ứng kém kích thích buồng trứng nhưng chưa có một nghiên cứu nào một cách đầy đủ và cụ thể về hiệu quả của hai phác đồ đó, chính vì những lý do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “**Nghiên cứu hiệu quả của phác đồ kích thích buồng trứng flare-up và antagonist trên bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém trong thụ tinh ống nghiệm**” với các mục tiêu sau:

- 1. Đánh giá hiệu quả của phác đồ kích thích buồng trứng flare-up và antagonist trên bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém trong thụ tinh ống nghiệm.*
- 2. Phân tích một số yếu tố liên quan đến hai phác đồ trên.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ VÔ SINH

1.1.1. Khái niệm về vô sinh

Vô sinh là tình trạng một cặp vợ chồng không có thai sau một năm chung sống, giao hợp bình thường, không sử dụng các biện pháp tránh thai nào (WHO).¹³ Đối với những trường hợp mà người vợ trên 35 tuổi thì thời gian này chỉ khoảng 6 tháng đã được đánh giá là vô sinh.

Vô sinh nguyên phát, còn gọi là vô sinh I: là tình trạng vô sinh ở những cặp vợ chồng mà người vợ chưa có thai lần nào.¹³

Vô sinh thứ phát còn gọi là vô sinh II: là tình trạng vô sinh ở những cặp vợ chồng mà người vợ đã từng có thai trước đó.¹³

Vô sinh được hiểu là các trường hợp vô sinh do người vợ. Vô sinh nam là các trường hợp vô sinh do người chồng. Có một tỉ lệ không nhỏ là các trường hợp vô sinh không rõ nguyên nhân, đó là trường hợp vô sinh mà không tìm thấy các nguyên nhân gây vô sinh ở cả vợ và chồng.

Theo cơ quan dự phòng và kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ (CDC) khái niệm về vô sinh chỉ được áp dụng cho những cặp vợ chồng có vấn đề về sinh sản và không có khả năng thụ thai. Đây là khái niệm tổng quan có thể áp dụng cho tất cả phụ nữ gặp vấn đề trong thụ thai và mang thai.¹⁴

Theo định nghĩa của Hội Nội tiết sinh sản Hoa Kỳ, vô sinh là khi cặp vợ chồng không có thai trong vòng 1 năm gần đây. Đây là cách phù hợp để xác định một cặp vợ chồng vô sinh và là mốc bắt đầu để có các thăm dò về chức năng sinh sản. Với người phụ nữ trên 35 tuổi, cặp vợ chồng được coi là vô sinh khi thời gian có quan hệ tình dục mà không sử dụng biện pháp tránh thai là 6 tháng.¹⁵ Các nguyên nhân dẫn đến vô sinh do nữ thường gặp như là

các bệnh lý do vòi tử cung (tắc vòi tử cung, ú dịch, ú nước, giãn loa vòi tử cung...), rối loạn chức năng buồng trứng (buồng trứng đa nang, rối loạn chức năng phóng noãn, suy chức năng buồng trứng...), lạc nội mạc tử cung, các bệnh lý viêm nhiễm vùng tiểu khung.^{16,17}

Các nguyên nhân dẫn đến vô sinh nam thường là các bất thường về mặt số lượng cũng như chất lượng tinh trùng như là bất thường về mặt hình thái tinh trùng (bất thường đầu, bất thường phần cổ, bất thường phần đuôi tinh trùng); các bất thường do không có tinh trùng trong tinh dịch (do tắc ống dẫn tinh, do không có khả năng sinh tinh...^{18,19} Ngoài ra các vô sinh do nam còn gặp là rối loạn về tình dục, rối loạn xuất tinh, không có khả năng cương cứng....

1.1.2. Tình hình vô sinh trên thế giới và ở Việt Nam

**** Tình hình vô sinh trên thế giới***

Theo một nghiên cứu được Tổ chức Y tế thế giới tiến hành năm 1985 thì tỉ lệ vô sinh trên thế giới trung bình là khoảng 10% đến 20%.¹³ Có những nước, những khu vực tỉ lệ này có thể lên tới 30% đến 40% trong đó nhóm vô sinh biết rõ nguyên nhân chiếm tỉ lệ khoảng 80% còn lại 20% vô sinh không rõ nguyên nhân. Trong số các cặp vô sinh biết rõ nguyên nhân thì tỉ lệ vô sinh do nữ chiếm 40%, vô sinh do nam chiếm 40%, còn lại 20% là vô sinh do cả nam lẫn nữ.^{16,18,20,21}

Ở Hoa Kỳ, mặc dù việc sử dụng các dịch vụ y tế trong chẩn đoán và điều trị vô sinh ngày một tăng nhanh về cả chất lượng và số lượng trong vài chục năm gần đây nhưng tỷ lệ vô sinh gần như không thay đổi.²² Điều này cho thấy không phải chỉ có kỹ thuật y tế có thể giải quyết được tình trạng vô sinh mà còn rất nhiều các yếu tố khác nữa từ phía người dân như lối sống, phong tục tập quán, vai trò của cộng đồng... Số liệu của Tổng điều tra quốc gia về Phát triển gia đình của Hoa Kỳ cho thấy tỷ lệ vô sinh ở phụ nữ chưa làm phẫu thuật vô sinh là 13,3% năm 1965, 13,9% năm 1982 và 13,7% năm

1988. Năm 1990, khoảng 1/3 phụ nữ Hoa Kỳ thông báo là 12 tháng liên tục và có quan hệ tình dục, không sử dụng biện pháp tránh thai mà không có thai.²³ Sau đó, kết quả nghiên cứu của 3 cuộc khảo sát lớn được thực hiện trực tiếp bởi chính phủ đưa ra những thông tin rất quan trọng về thực trạng vô sinh ở quốc gia này. Những điều tra từ những năm 1982, 1988 và 1995 đã được ra tỷ lệ vô sinh ở phụ nữ Hoa Kỳ tuổi từ 15 đến 44 tuổi tăng từ 8% năm 1982 đến 10% năm 1988 và 20% năm 1995. Ước tính con số thực tế những người phụ nữ có vấn đề về sinh sản từ 4,6 triệu năm 1982 lên đến 6,2 triệu năm 1995 (tăng 35%). Phần lớn trong số chênh giữa năm 1982 và 1995 là ở những người phụ nữ lớn tuổi (tuổi từ 35 đến 44). Độ tuổi có con đầu lòng của phụ nữ Hoa Kỳ ngày càng cao. Theo số liệu của CDC trong năm 2002, 7,4% phụ nữ tuổi từ 15 đến 44 vô sinh theo định nghĩa của chính cơ quan này; và trong khảo sát mới nhất từ năm 2006-2010 con số này là 6%. Bất thường khả năng sinh sản chiếm tỷ lệ 10,9% trong số những người phụ nữ ở độ tuổi sinh sản. Số lượng phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ đã từng sử dụng biện pháp điều trị vô sinh duy trì ở mức 7,4 triệu người (11,9% dân số).¹⁴

Trong nghiên cứu của Spira A. và Sarac M., tỷ lệ cặp vợ chồng hoàn toàn không có khả năng sinh sản là từ 3-5%.^{24,25} Seang Lintang và Howards Jacobs cho thấy rằng tỷ lệ này ngày càng tăng, theo nghiên cứu của họ, cứ 6 cặp vợ chồng thì có 1 cặp có vấn đề về sinh sản.²⁶ Ở những bệnh nhân vô sinh cơ hội có thai chỉ là 5% so với 25% ở mỗi chu kỳ kinh của người bình thường. Theo tổ chức Y tế thế giới (WHO) thực hiện nghiên cứu từ năm 1980 đến năm 1986 trên 8500 cặp vợ chồng ở 33 trung tâm thuộc 25 quốc gia để thống kê nguyên nhân vô sinh cho thấy ở các nước phát triển, tỷ lệ vô sinh do chồng là 8%, vợ là 37%, do cả 2 là 35%.²³ Ở vùng cận Sahara, nguyên nhân vô sinh do chồng chiếm tỷ lệ 22%, do vợ chiếm 31% do cả 2 chiếm 21%.²⁷

Bảng 1.1: Tỷ lệ vô sinh của một số quốc gia^{13,28,29}

Quốc gia		Vô sinh I	Vô sinh II
Châu Phi	Benin	31%	10%
	Cameroon	12%	33%
	Kenya	4%	7%
	Tanzania	5%	25%
Châu Mỹ	Brazil	2%	30%
	Colombia	4%	4%
	Venezuela	2%	7%
	Panama	3%	8%
Châu Á - Thái Bình Dương	Banglades	4%	15%
	Ấn Độ	3%	8%
	Malaysia	4%	13%
	Indonesia	7%	15%
	Thái Lan	2%	13%
	Việt Nam	3,9%	3,8%

*** Tình hình vô sinh ở Việt Nam**

Ở nước ta, tỷ lệ vô sinh cũng khá cao, theo kết quả điều tra dân số năm 1982 tỷ lệ vô sinh chung là 13%. Đến năm 1995, tỷ lệ vô sinh ở nước ra khoảng 7-10% dân số.³³

Theo Nguyễn Thị Xiêm và cs (2002) tỷ lệ vô sinh trên toàn quốc khoảng 15%.³⁴ Kết quả của tác giả Trần Văn Quyền (2000) và Trần Thị Phương Mai (1999) cho thấy tỉ lệ này dao động theo mỗi nghiên cứu của từng tác giả, nhưng trung bình khoảng 10 - 15%. Trong nghiên cứu trên 1000 bệnh nhân điều trị vô sinh của tác giả Vũ Văn Chúc (1990) vô sinh do vợ là 39,1%,

do chồng là 38,1% do cả 2 là 21,5% và không rõ nguyên nhân là 1,3%. Theo tác giả Âu Nhật Luân (1990) thì tỷ lệ vô sinh do vợ chiếm 54,5%, do chồng chiếm tỷ lệ 32,1%, do cả 2 vợ chồng là 3,5% và không rõ nguyên nhân là 9,9%.³³ Số liệu này có những biến động ở những nghiên cứu khác nhau và cũng chỉ phản ánh phần nào con số thực về tỉ lệ vô sinh ở nước ta. Như vậy, mặc dù là một quốc gia có biểu đồ tăng dân số trẻ nhưng ước tính trên cả nước có khoảng 1 triệu cặp vợ chồng ở độ tuổi sinh sản bị vô sinh.

Xét về đặc điểm phân bố của nguyên nhân dẫn đến vô sinh theo các tác giả nghiên cứu đưa ra các kết quả khác nhau. Theo nghiên cứu của Trần Thị Trung Chiến, Trần Văn Hanh, Phạm Gia Khánh và CS thì nguyên nhân gây vô sinh do nam chiếm khoảng 40,8% trong số các trường hợp vô sinh. Một số nghiên cứu khác của Nguyễn Khắc Liêu và CS (2003) được thực hiện trên 1000 cặp vô sinh tại bệnh viện Phụ Sản Trung ương thì tỉ lệ vô sinh do nữ chiếm 54% và vô sinh do nam giới chiếm khoảng 36% còn lại 10% là vô sinh không rõ nguyên nhân.^{23,35}

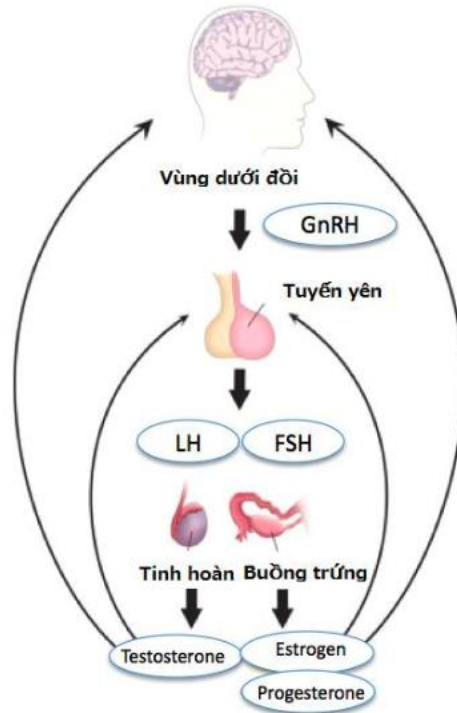
Trong nghiên cứu gần đây nhất của Nguyễn Việt Tiến và Ngô Văn Toàn năm 2009 trên phạm vi toàn quốc với cỡ mẫu là 14400 cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh đẻ đã ghi nhận tỷ lệ vô sinh chung là 7,7% trong đó vô sinh nguyên phát là 3,9% và vô sinh thứ phát là 3,8%.³¹

Những con số nêu trên cũng phần nào cho thấy thực trạng tình hình vô sinh không chỉ là vấn đề của y học, mà còn ảnh hưởng đến các mặt đời sống xã hội.

1.2. VAI TRÒ CỦA TRỰC: VÙNG DƯỚI ĐÒI - TUYẾN YÊN - BUỒNG TRỨNG

Vùng dưới đồi là một cấu trúc thần kinh nhỏ, nằm ở sán não, chủ yếu chế tiết các yếu tố giải phóng tuyến yên. Trong đó, quan trọng nhất cho hoạt động của hệ sinh sản là hormone giải phóng hướng sinh dục (Gonadotropin releasing hormone - GnRH) kiểm soát việc chế tiết hormone hoàng thể (Luteinizing hormone - LH) và hormone kích thích nang noãn (Follicle-

stimulating hormone - FSH) của tuyến yên. Và sau đó LH và FSH sẽ kiểm soát quá trình hoạt động chức năng của buồng trứng ở nữ giới (bài tiết ra estrogen, progesterone) và của tinh hoàn ở nam giới (bài tiết testosterone).



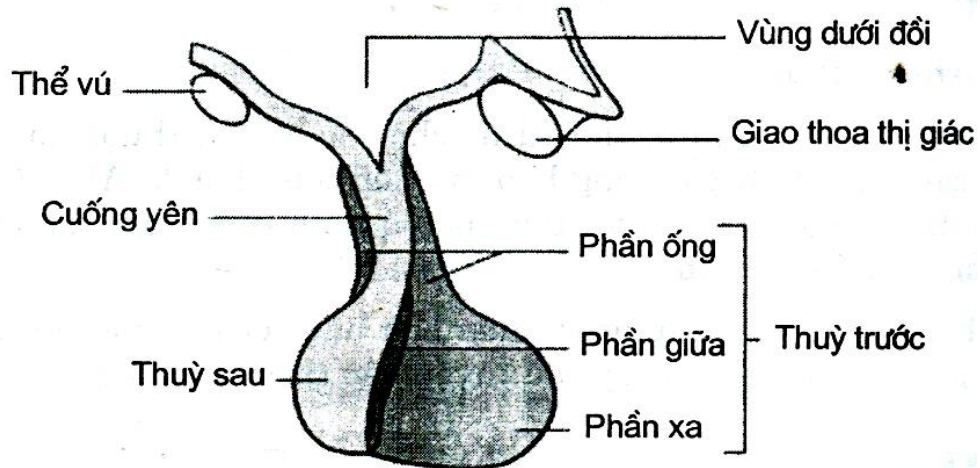
Hình 1.1: Sơ đồ hoạt động trục dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng/tinh hoàn
1.2.1. Vùng dưới đồi

Vùng dưới đồi thuộc trung não, nằm quanh não thất 3 và nằm chính giữa hệ thống viền, tiết ra hormon giải phóng FSH và LH gọi là GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone). GnRH được giải phóng vào hệ thống mạch máu tới thùy trước tuyến yên qua sợi trục thần kinh và được bài tiết theo nhịp, cứ 1 đến 3 giờ GnRH được bài tiết một lần, mỗi lần kéo dài trong vài phút.

Tác dụng của GnRH là kích thích tế bào thùy trước tuyến yên bài tiết FSH và LH theo cơ chế GnRH gắn vào các thụ thể của tế bào thùy trước tuyến yên làm tăng tính thấm của màng tế bào đối với calci, khiến calci nội bào tăng lên và hoạt hoá các tiểu đơn vị của gonadotropin.^{31,36,37} Khi sử dụng GnRH liều cao hoặc liên tục kéo dài sẽ làm nghẽn kênh calci và dẫn đến làm giảm các thụ

thể GnRH, do đó làm gián đoạn hoạt động của cả hệ thống. Vì vậy nếu thiếu GnRH hoặc nếu đưa GnRH liên tục vào máu thì cả FSH và LH đều không được bài tiết dẫn đến giảm nồng độ hai chất này trong máu. Đây là cơ sở của việc ức chế tuyến yên bằng GnRH agonist trong phác đồ dài.³⁸

1.2.2. Tuyến yên



Hình 1.2: Tuyến yên

Tuyến yên là một tuyến nhỏ nằm trong hố yên của xương bướm. Tuyến yên gồm 2 phần có nguồn gốc cấu tạo từ thời kỳ bào thai hoàn toàn khác nhau đó là thùy trước và thùy sau.^{39,40}

Thùy trước tuyến yên được cấu tạo bởi những tế bào có khả năng chế tiết nhiều loại hormon khác nhau, trong đó có các tế bào bài tiết hormon hướng sinh dục FSH và LH dưới tác dụng của GnRH.

Mỗi hormon mang một đặc tính, tác dụng riêng nhưng có liên quan đến tác dụng hiệp lực.^{35,36,41}

* *FSH*: Có tác dụng:

- Kích thích các nang noãn của buồng trứng phát triển và trưởng thành, kích thích phát triển lớp tế bào hạt để từ đó tạo thành lớp vỏ của nang noãn.

* *LH*: Có tác dụng:

- Phối hợp với FSH làm phát triển nang noãn tiến tới trưởng thành.
- Phối hợp FSH gây hiện tượng phóng noãn.
- Kích thích tế bào hạt và lớp vỏ còn lại phát triển thành hoàng thể đồng thời duy trì sự tồn tại của hoàng thể.
- Kích thích lớp tế bào hạt của nang noãn và hoàng thể bài tiết progesteron và tiếp tục bài tiết estrogen.

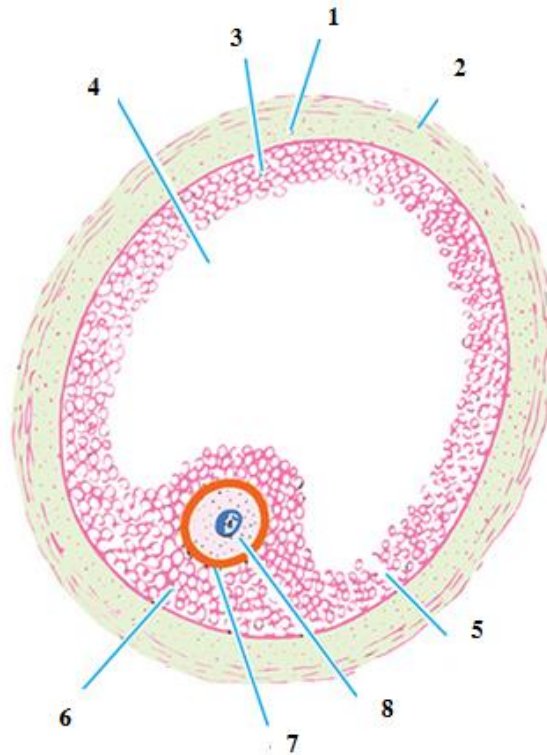
1.2.3. Buồng trứng

- Mỗi người phụ nữ có hai buồng trứng. Kích thước mỗi buồng trứng khoảng 2,5-5x2x1cm và nặng từ 4-8 gram. Buồng trứng có hai chức năng: chức năng ngoại tiết tạo ra các nang noãn và chức năng nội tiết tạo ra các hormon steroid sinh dục.⁴⁰⁻⁴²

- Buồng trứng có rất nhiều nang noãn nguyên thủy, ở tuần thứ 16-20 của thai nhi, buồng trứng có khoảng 6-7 triệu nang noãn nguyên thủy. Nhưng khi bé gái ra đời, số lượng các nang noãn giảm đi rất nhiều, chỉ còn khoảng 2 triệu nang noãn cho cả hai buồng trứng. Vào tuổi dậy thì, cả hai buồng trứng chỉ còn lại chừng 300.000 - 500.000 nang noãn. Tuy tốc độ giảm có chậm hơn, nhưng số lượng các nang noãn còn lại rất hạn chế. Sự giảm bớt số lượng các nang noãn là do chúng thoái triển và teo đi. Càng về sau, sự thoái triển của các nang noãn xảy ra với tốc độ càng chậm. Trong suốt thời kỳ sinh sản của người phụ nữ (30 năm), chỉ có khoảng 400-500 nang noãn phát triển trở thành nang De Graaf và phóng noãn hàng tháng. Nếu các nang noãn được phóng ra thụ tinh muộn thì những phôi được hình thành này có thể bị đe dọa về sự phát triển. Buồng trứng hoạt động dưới sự điều khiển trực tiếp của tuyến yên và gián tiếp của vùng dưới đồi.

1.3. SỰ PHÁT TRIỂN NANG NOÃN, CHỌN LỌC NANG NOÃN VÀ PHÓNG NOÃN⁴³

* Cấu trúc của nang noãn trưởng thành



Hình 1.3. Cấu trúc của nang noãn trưởng thành

Chú thích: 1- Tế bào vỏ ngoài, 2- Tế bào vỏ trong, 3-Tế bào hạt quanh màng, 4-Khoang chứa dịch nang, 5-Tế bào vành tia-gò noãn, 6-Gò noãn, 7-Màng ZP, 8-Noãn.

1.3.1. Pha nang noãn

- Sự phát triển nang noãn gồm một chuỗi các sự kiện xảy ra một cách có trật tự dẫn tới sự phóng noãn ở giữa chu kỳ, bao gồm sự chiêu mộ các nang noãn, sự chọn lọc, sự vượt trội nang noãn, sự thoái hoá nang noãn và sự phóng noãn. Quá trình này bắt đầu từ sự phát triển của nang noãn nguyên thủy, đến giai đoạn nang sơ cấp, nang noãn thứ cấp, nang trước phóng noãn. Một chu kỳ phát triển nang noãn trung bình kéo dài khoảng 85 ngày và chỉ có một nang noãn trưởng thành và phóng noãn trong mỗi chu kỳ kinh.¹⁹

1.3.1.1. Nang noãn nguyên thủy

- Những tế bào mầm nguyên thủy sẽ di chuyển vào gò sinh dục lúc tuổi thai 5-6 tuần. Lúc tuổi thai 16-20 tuần số lượng noãn lớn nhất khoảng 6-7 triệu ở hai buồng trứng. Sự hình thành nang noãn nguyên thủy bắt đầu lúc thai ba tháng giữa rồi hoàn tất sau khi sinh. Nang noãn nguyên thủy không lớn lên và nang noãn được bảo quản bởi một lớp tế bào hạt.^{44,45}

- Khi các tế bào mầm nguyên thủy trở thành nang noãn nguyên thủy thì nang noãn mới bắt đầu phát triển và thoái hoá. Quá trình này xảy ra ở mọi lứa tuổi, từ nhũ nhi đến tuổi mãn kinh. Từ số lượng noãn lớn nhất lúc thai 16-20 tuần, số lượng noãn sẽ giảm không hồi phục. Tỷ lệ nang noãn giảm tương ứng với tổng số noãn hiện có, do đó số lượng nang noãn thường giảm nhanh lúc trước khi sinh từ 6-7 triệu giảm còn 1-2 triệu vào lúc mới sinh và còn 300.000-500.000 lúc dậy thì. Từ số lượng dự trữ lớn, chỉ còn khoảng 400-500 nang noãn sẽ phóng noãn trong những năm hoạt động sinh sản của người phụ nữ.⁴⁰

1.3.1.2. Nang noãn sơ cấp

- Khi nang noãn tăng trưởng nhanh, nang noãn tiến đến giai đoạn sơ cấp với noãn bào lớn lên và được bao quanh bởi màng zona. Sự tăng trưởng nang noãn trong giai đoạn này phụ thuộc vào hormon hướng sinh dục và liên quan đến tăng sản xuất estrogen.⁴⁶

- Sự tăng trưởng nang noãn trong giai đoạn này phụ thuộc vào hormon hướng sinh dục và liên quan đến tăng sản xuất estrogen. Hệ thống men thơm hoá biến đổi androgen thành estrogen và hạn chế sản xuất estrogen ở buồng trứng, FSH có vai trò tạo ra steroid (estrogen) trên tế bào hạt và kích thích tế bào lớn lên và tăng sinh. Thụ thể đặc hiệu của FSH không thấy tế bào hạt cho đến giai đoạn nang sơ cấp và nang sơ cấp cần có FSH để kích thích phản ứng men thơm hoá để biến đổi androgen thành estrogen. FSH sẽ làm tăng hay giảm thụ thể FSH trên tế bào hạt (điều hoà tăng-giảm) đã được chứng minh *in vivo* và *in vitro*. Hoạt động này của FSH được điều hoà bởi những yếu tố tăng trưởng.

- Vai trò của androgen trong giai đoạn phát triển sớm của nang noãn rất phức tạp. Những thụ thể androgen cũng có trên tế bào hạt. Androgen là chất phục vụ cho phản ứng men thơm hoá dưới tác dụng FSH, nhưng ở nồng độ thấp, nó làm tăng hoạt hoá phản ứng thơm hoá. Trong môi trường nhiều androgen, những tế bào hạt ở nang sơ cấp có khuynh hướng biến đổi androgen thành 5α -androgen hơn là thành estrogen. Những androgen này (5α - androgen) không chuyển thành estrogen mà ức chế phản ứng thơm hoá, trong môi trường mang tính androgen thì nang noãn sẽ thoái hoá.

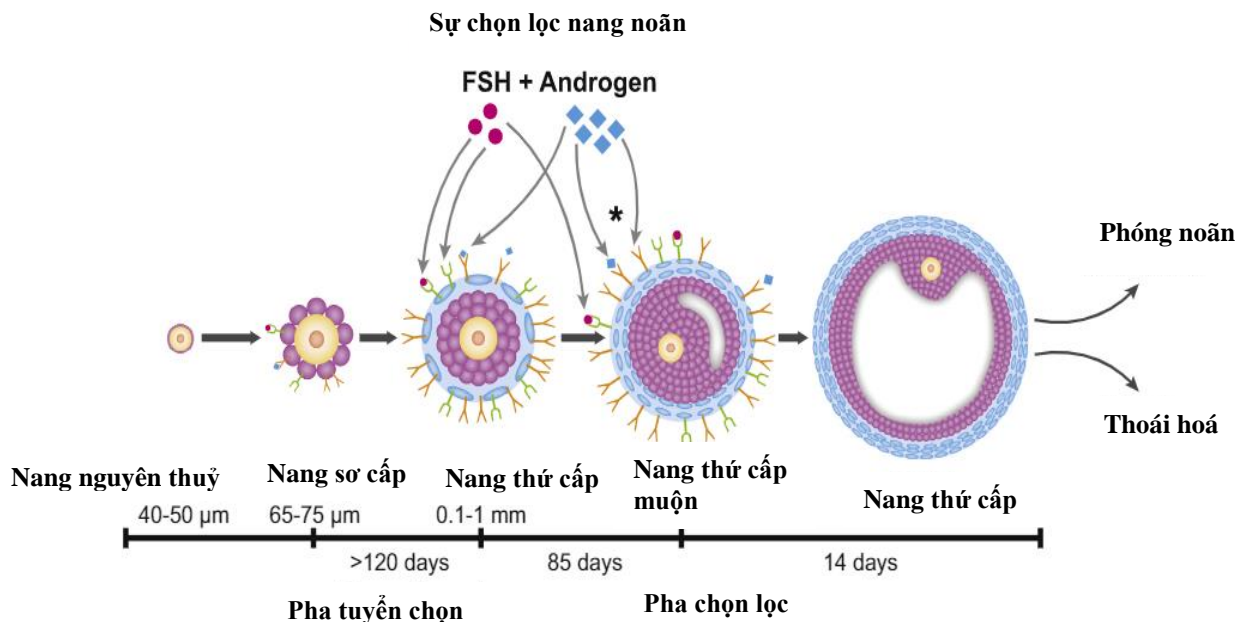
1.3.1.3. Nang noãn thứ cấp

- Estrogen tác dụng phối hợp với FSH làm tăng sản xuất dịch nang, nang noãn sơ cấp chuyển dần dần thành nang noãn thứ cấp. Sự tích lũy dịch nang có nhiều ý nghĩa vì nhờ đó mà noãn và những tế bào hạt quanh noãn được cung cấp dinh dưỡng trong môi trường nội tiết đặc biệt. Những tế bào hạt bao quanh noãn giờ gọi là tế bào vành tia-gò noãn (cumulus oophorus).⁴⁶ Sự biệt hoá những tế bào cumulus oophorus chịu tác động bởi những tín hiệu từ noãn.

- Khi có FSH, estrogen là hormon chính trong dịch nang. Ngược lại, thiếu FSH thì androgen chiếm ưu thế. Bình thường LH không có trong dịch nang cho đến giữa chu kỳ. Nếu LH tăng sớm trong máu và trong dịch nang thứ cấp, hoạt động nguyên phân của tế bào hạt giảm, sự thoái hoá xảy ra sau đó, và nồng độ androgen trong dịch nang tăng. Những nang noãn thứ cấp có tỷ lệ tế bào hạt cao nhất, nồng độ máu estrogen và FSH vượt trội cần được duy trì trong những tế bào hạt và trong nang noãn tiếp tục tăng trưởng. Những nang noãn thứ cấp có tỷ lệ tế bào hạt cao nhất, nồng độ estrogen cao nhất và tỷ lệ androgen/estrogen thấp nhất, và ở hầu hết noãn khoẻ mạnh. Môi trường có tính androgen đối kháng với tác dụng estrogen trên tế bào hạt, làm noãn thoái hoá. Steroid trong dịch nang có nồng độ cao hơn trong máu. Sự tổng hợp hormon steroid hoạt động theo hệ thống hai tế bào hai gonadotropin.

1.3.1.4. Sự chọn lọc nang noãn

- Quá trình chọn lọc nang noãn này được đánh dấu bởi hai hoạt động của estrogen: tác động qua lại giữa estrogen và FSH bên trong nang noãn, ảnh hưởng estrogen lên sự chế tiết FSH tuyến yên. Estrogen có tác động dương tính lên hoạt động FSH trong nang noãn trưởng thành, tác động âm tính đối với FSH trong nang noãn phát triển kém hơn. Giảm FSH làm giảm phản ứng men thom hoá nên estrogen trong những nang noãn nhỏ giảm. Mặc dù những nang noãn nhỏ cũng có môi trường estrogen nhưng FSH giảm sẽ làm tế bào hạt ngừng tăng sinh và ngừng hoạt động, môi trường trong nang noãn bị thoái hoá là do giảm những thụ thể FSH trên lớp tế bào hạt. Quá trình thoái hoá nang noãn bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như giảm hormon hướng sinh dục đóng vai trò quan trọng nhất, ngoài ra còn có steroid buồng trứng và những yếu tố tự tiết - cận tiết.^{40,47}



Hình 1.3: Cơ chế tác động của FSH và androgen trong quá trình phát triển nang noãn⁴⁸

1.3.1.5. Nang noãn trước khi phóng noãn

- Tế bào hạt trong nang noãn trước phóng noãn to lên và có nhiều thể vùi chứa lipid; trong khi đó có lớp vỏ có không bào vào nhiều mạch máu, làm cho nang noãn trước phóng noãn xung huyết. Noãn tiếp tục giảm phân, tiếp tục hoàn tất quá trình giảm phân.

- Để trưởng thành, nang noãn trước phóng noãn phải sản xuất nhiều estrogen. Trong pha nang noãn muộn, estrogen tăng chậm lúc ban đầu, sau đó tăng nhanh, đạt đỉnh khoảng 24-36 giờ trước khi phóng noãn và đỉnh LH chỉ được khởi phát khi estrogen đạt được nồng độ đỉnh.

- LH thúc đẩy hoàng thể hoá lớp tế bào hạt ở nang vượt trội, tạo ra progesteron. Thụ thể LH, ức chế tế bào lớn lên thêm và tập trung năng lượng để sinh steroid (hoạt động tăng bởi IGF). Tăng nồng độ progesteron có thể được phát hiện trong nhánh tĩnh mạch buồng trứng của nang trước phóng noãn vào ngày thứ 10 của chu kỳ. Tăng sản xuất progesteron trước lúc phóng noãn có vai trò sinh lý rất quan trọng. Progesteron tăng trước phóng noãn kích hoạt tác động phản hồi dương của estrogen lên tuyến yên để tạo đỉnh LH đặc trưng và cần thiết để tạo đỉnh FSH giữa chu kỳ. Trước lúc phóng noãn có tăng nồng độ 17α -hydroxyprogesteron trong huyết tương. Steroid này không có vai trò trong điều hoà chu kỳ và nồng độ 17α -hydroxyprogesteron tương ứng với sản phẩm chế tiết trung gian. Đó là tín hiệu LH kích thích P450_{scc} và P450_{c17}, là enzym quan trọng tham gia phản ứng tạo androgen trên lớp vỏ, tiền chất của estrogen trên lớp hạt. Sau khi phóng noãn, một vài tế bào vỏ bị hoàng thể khác vẫn có tiếp nhận P450_{c17} và tiếp tục sản xuất ra androgen để thorm hoá androgen thành estrogen (để có phản ứng men thorm hoá androgen thành estrogen).

1.3.1.6. Sự phóng noãn

- Tăng estradiol trước phóng noãn kích thích sự phóng noãn. Thời điểm phóng noãn thay đổi theo từng chu kỳ và thay đổi ngay cả trên cùng một người phụ nữ. Thời điểm phóng noãn khoảng 36 giờ sau đỉnh LH. Đỉnh LH

được khởi phát khoảng 34-36 giờ trước khi phóng noãn. Nồng độ LH phải được duy trì ít nhất 14-27 giờ để noãn trưởng thành hoàn toàn, thường đỉnh LH kéo dài 48-50 giờ. Phóng noãn xảy ra ở buồng trứng phải nhiều hơn buồng trứng trái (khoảng 55% ở buồng trứng phải), và noãn ở buồng trứng phải có khả năng có thai cao hơn. Đỉnh gonadotropin thích hợp để đáp ứng với kích thích phóng noãn. Trong chu kỳ bình thường, giải phóng gonadotropin trùng với giai đoạn trưởng thành cuối cùng của nang noãn bởi vì thời điểm có đỉnh gonadotropin được kiểm soát bởi nồng độ estradiol, làm trưởng thành và phát triển nang noãn. Do đó, giải phóng gonadotropin và trưởng thành về hình thái thường phối hợp với nhau và kết hợp với nhau. Đỉnh LH làm cho noãn tiếp tục giảm phân (giảm phân không hoàn tất đến khi tinh trùng thụ tinh với noãn và phóng thích hình thối cực cầu 2), hoàng thể hoá tế bào hạt, khối cumulus dẫn rộng ra, tổng hợp prostaglandin và những eicosanoid khác cần thiết để nang noãn vỡ. LH kích thích hoạt động AMP vòng giúp thoát khỏi tác dụng ức chế của OMI (ức chế trưởng thành noãn) trong nang noãn và ức chế hoàng thể hoá (LI). LI có thể là endothelin-I, được tạo nên từ những tế bào nội mạch.^{49,50} OMI có nguồn gốc từ tế bào hạt, hoạt động OMI phụ thuộc vào sự nguyên vẹn của gò noãn. Activin cũng ức chế sản xuất progesteron trên tế bào hoàng thể, ngăn ngừa hoàng thể sớm.

- FSH, LH, progesteron kích thích hoạt động men ly giải protein, làm tiêu lớp collagen trên vách nang và nang càng căng phồng. Đỉnh gonadotropin cũng làm giải phóng histamine, một mình histamin có thể kích thích phóng noãn. Đỉnh FSH ở giữa chu kỳ góp phần chuyển plasminogen thành plasmin, là một men ly giải, plasmin sinh ra men collagen làm vỡ vách nang. Prostaglandin có thể làm co rút những tế bào cơ có ở buồng trứng, do đó giúp khối tế bào bao quanh gò noãn dẫn rộng. Vai trò prostaglandin đã được chứng minh, nên những bệnh nhân vô sinh được khuyên tránh dùng thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin. Cả hai tác dụng trên đều làm cho nang căng phồng trong khi thành nang lại mỏng, yếu; vì vậy nang sẽ vỡ và noãn được phóng thích ra ngoài.

1.4. CÁC GIAI ĐOẠN KỸ THUẬT CỦA THỤ TINH TRONG ống NGHIỆM

1.4.1. Thụ tinh trong ống nghiệm

Thụ tinh ống nghiệm là kỹ thuật cho giao tử của chồng (tinh trùng) và giao tử của vợ (noãn) gặp nhau và thụ tinh bên ngoài cơ thể, sau đó chuyển hợp tử hoặc phôi vào buồng tử cung người mẹ.⁵¹

Năm 1978, R.G.Edwards đã thực hiện thành công trường hợp thụ tinh ống nghiệm đầu tiên trên thế giới tại Anh ở một bệnh nhân bị tắc vòi tử cung hai bên, ở một chu kỳ tự nhiên, không dùng thuốc kích thích buồng trứng.⁵² Năm 1981, Alan Trouson thành công trong việc sử dụng các thuốc kích thích buồng trứng phối hợp với thụ tinh ống nghiệm làm tăng số lượng noãn có được trong mỗi chu kỳ và giúp dự đoán thời điểm rụng trứng dễ dàng hơn. Điều này làm tăng tỷ lệ thành công của các chu kỳ thụ tinh ống nghiệm lên rất nhiều.⁵¹

Năm 1992, Palermo và cộng sự đã báo cáo trường hợp đầu tiên được thực hiện thành công bằng kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (intra-cytoplasmic Sperm Injection: ICSI).⁵³ Đây là một cuộc cách mạng trong điều trị vô sinh do nam giới và những bất thường về thụ tinh, mang lại cơ hội làm bố cho hàng triệu đàn ông trên thế giới.^{54,55} Cho đến nay ICSI đã trở thành kỹ thuật phổ biến và gần như không thể thiếu ở bất kỳ một trung tâm hỗ trợ sinh sản lớn nào trên thế giới. Hiện nay, kỹ thuật ICSI đã được cải tiến và đạt được tỷ lệ thụ tinh rất cao và một số trung tâm sử dụng 100% kỹ thuật ICSI cho bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm.⁵⁶

Ở Việt Nam, tháng 8 năm 1997 bệnh viện Phụ Sản Từ Dũ bắt đầu nghiên cứu điều trị vô sinh bằng thụ tinh ống nghiệm⁵⁷, còn tại Bệnh Viện Phụ Sản Trung ương tháng 6 năm 2001 đã có những em bé thụ tinh ống nghiệm ra đời.²⁰ Cho đến nay, cả nước đã có hàng triệu trẻ ra đời từ phương pháp này với tỷ lệ thành công chung từ 40% - 60%.²⁰

1.4.1.1. Kích thích buồng trứng

Đây là bước khởi đầu rất quan trọng liên quan đến các bước tiếp theo của thụ tinh trong ống nghiệm. Mục đích của kích thích buồng trứng làm phát triển các nang noãn từ các nang nhỏ thành các nang noãn trưởng thành và sau đó hút được nhiều noãn có chất lượng tốt để làm thụ tinh ống nghiệm.^{36,58} Các phác đồ kích thích buồng trứng và các thuốc kích thích buồng trứng sẽ được trình bày ở phần sau.

1.4.1.2. Theo dõi sự phát triển của nang noãn

Theo dõi sự phát triển của nang noãn bằng định lượng hàm lượng estrogen trong máu và siêu âm nang noãn bằng đầu dò âm đạo. Tốc độ phát triển của nang noãn từ 1-2 mm/ngày và nang noãn trưởng thành có đường kính 18-19 mm. Hàm lượng estradiol khoảng 150-250 pg/mL trong một nang noãn trưởng thành.^{31,59}

1.4.1.3. Hút noãn

Hút noãn qua siêu âm đầu dò âm đạo được thực hiện sau khi tiêm hCG 34-36 giờ, sau đó sẽ thực hiện IVF hoặc ICSI.

1.4.1.4. Chuyển phôi vào buồng tử cung

Các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ có thai và tỷ lệ làm tổ bao gồm sự chấp nhận của tử cung, chất lượng phôi và kỹ thuật chuyển phôi. Mục tiêu để chuyển phôi thành công là đưa phôi vào buồng tử cung không gây sang chấn và đặt phôi vào vị trí làm tổ tối ưu dưới sự hướng dẫn của siêu âm. Chuyển phôi được thực hiện sau hút noãn vào ngày thứ 2 (giai đoạn 4 tế bào), ngày thứ 3 (giai đoạn 8 tế bào) hoặc ngày 5 (giai đoạn blastocyst - phôi nang).⁵¹

1.4.2. Tiêm tinh trùng vào bào tương của noãn (ICSI)

Tiêm tinh trùng vào bào tương của noãn là kỹ thuật vi thao tác để tiêm trực tiếp 1 tinh trùng vào bào tương của noãn để tạo sự thuận lợi cho quá trình thụ tinh.^{51,56} Các chỉ định của phương pháp này bao gồm tổng số tinh trùng di

động < 1 triệu, dưới 4% hình thái học bình thường, không thụ tinh hoặc thụ tinh kém ở lần thụ tinh trong ống nghiệm trước, tinh trùng được hút từ mào tinh, từ tinh hoàn hoặc qua vi phẫu thuật và vô sinh không rõ nguyên nhân. Kỹ thuật ICSI chiếm 11,8% trong các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm tại bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2003.⁶⁰ Ngoài ra còn có các phương pháp hỗ trợ sinh sản khác như hỗ trợ phôi thoát màng, trưởng thành noãn non và chẩn đoán di truyền trước chuyển phôi.

Phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) và tiêm tinh trùng vào bào tương của noãn (ICSI) trình bày ở trên là hai phương pháp hỗ trợ sinh sản được thực hiện trong nghiên cứu này.

1.5. KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG

1.5.1. Cơ sở sinh lý và khoa học của kích thích buồng trứng

**** Cơ sở sinh lý của kích thích buồng trứng***

- GnRH của vùng dưới đồi kích thích tuyến yên chế tiết FSH và LH.
- FSH kích thích nang noãn phát triển, trưởng thành.
- LH kích thích phóng noãn và hình thành hoàng thể, kích thích hoàng thể chế tiết estrogen và progesteron.
- Activin, inhibin, follistatin là các chất do buồng trứng chế tiết, tham gia vào quá trình chọn lọc nang noãn vượt trội.
- Estrogen và progesteron tham gia vào cơ chế điều hòa chu kỳ kinh nguyệt.
- Năm 1975, McNatty và cộng sự đã báo cáo nồng độ FSH trong nang noãn vượt trội cao hơn những nang không vượt trội hay nang thoái hoá. Một vài năm sau đó, Brown báo cáo về ngưỡng FSH cần để kích thích nang noãn tăng trưởng³⁹. Nồng độ FSH trong ngưỡng này từ 5,7 đến 12 IU/L, nồng độ ngưỡng tùy thuộc vào mỗi nang, phụ thuộc vào kích thích nang, giai đoạn phát triển nang noãn, sự thay đổi của những yếu tố cận tiết và tự tiết. Kích thích buồng trứng dựa trên nguyên lý tăng nồng độ FSH trong nang noãn tăng trên miền ngưỡng ngăn không cho nang noãn thoái hoá.^{61,62}

- Trong pha nang noãn sớm, đoàn hệ noãn có hình thái giống nhau, kích thước từ 4-8mm. Quá trình chọn lọc phôi được bắt đầu từ ngày thứ 5, do đó kích thích buồng trứng phải bắt đầu trước ngày thứ 5 để chọn được nang noãn vượt trội, kết quả có nhiều nang noãn được chiêu mộ. Cả hai liều lượng và thời gian dùng FSH để duy trì được nhiều nang noãn phát triển. Khi nang noãn được kích thích đến 12mm, nang noãn sẽ nhạy cảm với FSH. Vì vậy, nồng độ FSH phải được duy trì trên mức ngưỡng đến khi nang noãn đạt được kích thước 12mm. Ngược lại, nếu giảm liều FSH khi nang noãn chưa được kích thước 12mm thì nang noãn sẽ ngừng phát triển và thoái hoá^{36,58}. Khái niệm cửa sổ được xem là khoảng thời gian mà nồng độ FSH vượt quá ngưỡng duy trì để nang noãn phát triển trước khi nang noãn tăng nhạy cảm với FSH thì có thể giảm liều. Tùy vào mục đích điều trị mà ta chọn phác đồ kích thích buồng trứng khác nhau như kích thích buồng trứng trong bơm tinh trùng vào buồng tử cung thì mục đích buồng trứng để được 1-2 nang noãn trưởng thành, còn trong TTTON thì phải được từ 10-12 nang noãn trưởng thành.

*** Cơ sở khoa học của kích thích buồng trứng**

“Ngưỡng” FSH (FSH threshold)

FSH đóng vai trò quan trọng trong quá trình tuyển mộ, chọn lọc và vượt trội của nang noãn. Một lượng nhất định FSH được bài tiết cần thiết để tạo nên sự phát triển của nang noãn gọi là ngưỡng “FSH”. “Ngưỡng” FSH không giống nhau đối với các nang noãn, cho nên để phát triển nhiều nang noãn thì lượng FSH phải vượt quá ngưỡng của các nang nhạy cảm ít nhất với FSH. Khái niệm về “ngưỡng” FSH cho thấy, sự tăng FSH trong giai đoạn đầu của chu kỳ là yếu tố then chốt trong quá trình tuyển mộ nang noãn. Duy trì hàm lượng FSH ở trên ngưỡng của các nang vượt trội cho đến giai đoạn nang noãn trưởng thành là yếu tố quan trọng của kích thích buồng trứng có kiểm soát.⁵¹

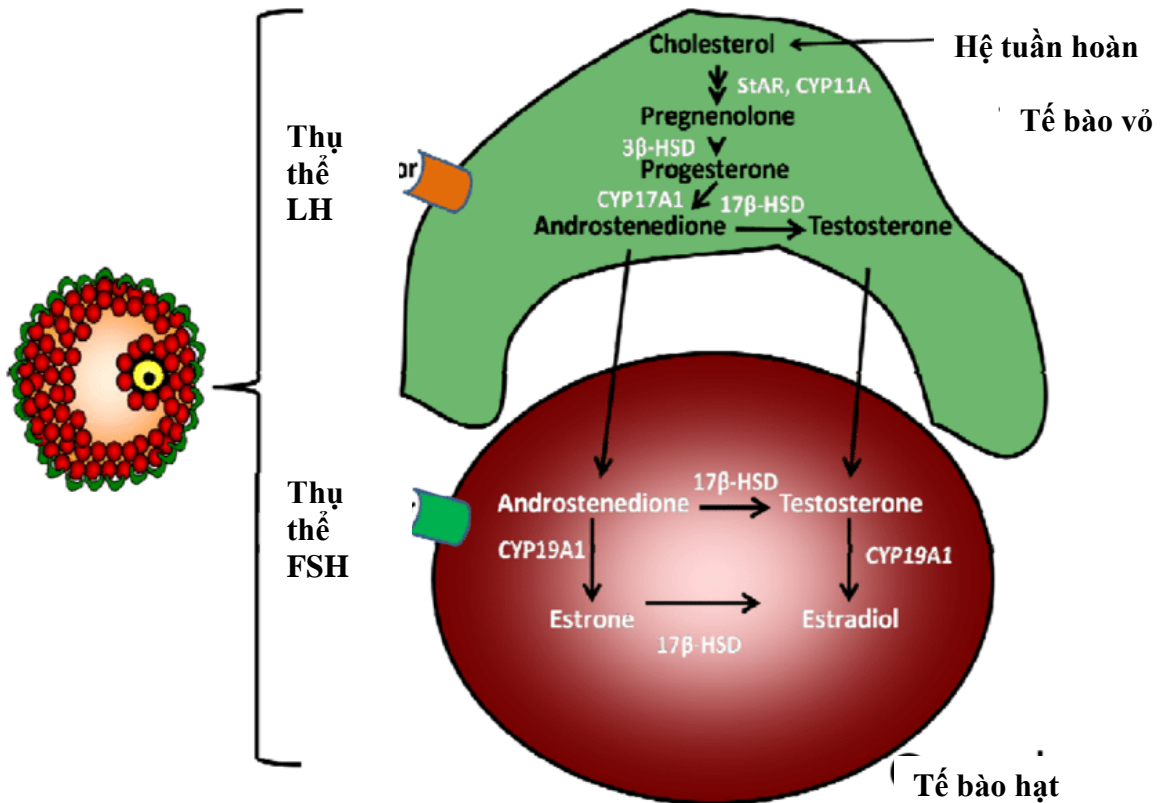
“Trần” LH (LH ceiling)

Các thụ thể LH có mặt ở trên các tế bào vỏ và xuất hiện trên tế bào hạt khi tế bào hạt được kích thích FSH đầy đủ. Sự phát triển này cho phép các tế bào hạt trưởng thành ở trong nang trước phóng noãn đáp ứng trực tiếp với LH. Những bằng chứng thực nghiệm và lâm sàng đã chứng tỏ rằng sự phát triển của nang noãn không cần đến LH nhưng LH có vai trò trưởng thành hoàn toàn nang noãn, noãn và gây phóng noãn.⁵¹

Mặc dù LH cần thiết cho việc tổng hợp estrogen và duy trì sự vượt trội của nang noãn, nhưng bằng chứng lâm sàng cho thấy, kích thích buồng trứng với hàm lượng LH quá mức sẽ ảnh hưởng không tốt đến sự phát triển bình thường của nang noãn. Tùy theo giai đoạn phát triển, LH vượt quá mức độ “trần” sẽ ức chế sự phát triển của tế bào hạt, khởi phát sự thoái hóa ở những nang chưa trưởng thành hoặc gây hoàng thể hóa sớm ở những nang trước phóng noãn.⁴⁹

Hệ thống hai tế bào, hai gonadotropin trong kích thích buồng trứng (two cells, two gonadotropins)

Hai tế bào là tế bào hạt và tế bào vỏ. Hai gonadotropins là FSH và LH. FSH gắn với các thụ thể của nó trên tế bào hạt, kích thích sự phát triển của nang noãn và tạo nên sự hoạt động của enzym tạo vòng thơm (aromatase enzym). LH gắn với thụ thể của nó trên tế bào vỏ, kích thích tế bào vỏ sản xuất androgen. Dưới tác dụng của enzym tạo vòng thơm, androgen chuyển thành estradiol. Estrogen khởi phát đỉnh LH làm cho noãn trưởng thành, để gây phóng noãn, và phát triển hoàng thể.



Hình 1.4: Hệ thống hai tế bào, hai gonadotropins⁶³

1.5.2. Các chỉ định với kích thích buồng trứng

- Vô sinh do vòi: đã được phát hiện nhờ chụp tử cung vòi tử cung, chỉ định TTTON do vòi chiếm khoảng 57%.

- Vô sinh do chồng: Do tinh trùng yếu, ít, dị dạng hoặc do dị dạng, tắc ống dẫn tinh.

- Lạc nội mạc tử cung (LNMTTC): là sự phát triển của niêm mạc tử cung lạc chỗ, bên ngoài lòng tử cung.

- Rối loạn chức năng buồng trứng: Buồng trứng không đáp ứng với điều trị clomiphene citrate hoặc gonadotrophin. Lý do phổ biến trong rối loạn này là buồng trứng đa nang.

- Vô sinh không rõ nguyên nhân: trong trường hợp này khám xét thông thường cả vợ và chồng không tìm ra nguyên nhân vô sinh.

- *Vô sinh do miễn dịch*: Các yếu tố miễn dịch gần như ảnh hưởng đến mọi bước trong quá trình sinh sản do quá trình phá hủy các giao tử bởi các kháng nguyên kháng tinh trùng hay ngăn cản sự phân chia và phát triển của phôi.

- *Thụ tinh nhân tạo thất bại*: sau 3 - 6 chu kỳ thụ tinh nhân tạo thất bại.

- *Hiến noãn, hiến phôi*: Người hiến vô danh.

- *Mang thai hộ*: Áp dụng cho các trường hợp phụ nữ có bệnh lý không có khả năng mang thai.

1.5.3. Các chống chỉ định với thuốc kích thích buồng trứng.

* *Các chống chỉ định với thuốc kích thích buồng trứng bao gồm:*⁶⁴⁻⁶⁶

- Khô u ở buồng trứng, vú, tử cung, vùng dưới đồi và tuyến yên.

- Phụ nữ có thai và cho con bú

- Xuất huyết âm đạo chưa rõ nguyên nhân.

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

- Suy buồng trứng nguyên phát.

- Các nang buồng trứng hoặc buồng trứng to bất thường nhưng không liên quan đến bệnh buồng trứng đa nang (PCOS).

- Dị tật cơ quan sinh sản hoặc u xơ tử cung không thích hợp để mang thai.

- Các rối loạn nội tiết ngoài sinh dục không kiểm soát được (như các rối loạn tuyến giáp, thượng thận hoặc tuyến yên)

Chú ý:

- Do phụ nữ vô sinh đang được điều trị bằng các biện pháp hỗ trợ sinh sản, đặc biệt là thụ tinh trong ống nghiệm thường có các bất thường về vôi trứng nên tỷ lệ mang thai ngoài tử cung có thể tăng lên. Do đó, việc siêu âm sớm để xác định thai nằm trong tử cung là rất quan trọng.

- Chưa có báo cáo về tình trạng quá mẫn đối với FSH, nhưng vẫn có nguy cơ xảy ra phản ứng phản vệ. Do đó, tiêm FSH lần đầu tiên phải được giám sát bởi bác sĩ có kinh nghiệm.

- Tỷ lệ sảy thai ở phụ nữ đang sử dụng kỹ thuật hỗ trợ sinh sản cao hơn bình thường.

1.6. CÁC THUỐC VÀ CÁC PHÁC ĐỒ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG TRONG THỤ TINH TRONG ống NGHIỆM

1.6.1. Các thuốc kích thích buồng trứng

1.6.1.1. *Clomiphene citrate*

* *Cấu trúc Clomiphene citrate*

- Clomiphene citrate được tổng hợp vào năm 1956, được Greenblatt và cộng sự đưa vào điều trị kích thích buồng trứng ở người phụ nữ vô sinh do không phóng noãn. Thuốc được phê chuẩn để đưa vào điều trị vô sinh bởi FDA vào năm 1967.

- Clomiphene citrate là dẫn xuất của triphenylchloroethylene, nhân là ethylene với 4 nguyên tử hydro được thay bởi 3 vòng phenyl và ion chlorid. Một trong ba vòng phenyl có mang chuỗi bên là một aminoalkoxy ($\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{C}_2\text{K}_2)_2$).

* *Cơ chế tác dụng của Clomiphene citrate*

Clomiphene là một triarylethylen phi steroid có tính chất kháng estrogen được dùng để điều trị vô sinh nữ. Thuốc có cả tác dụng kháng estrogen lẫn tác dụng giống estrogen. Thuốc tác dụng chủ yếu bằng cách chiếm chỗ của estrogen ở các thụ thể estrogen ở vùng dưới đồi và làm tăng bài tiết GnRH, nhưng cũng có thể tác động trên tuyến yên và trên buồng trứng bằng cách làm giảm hoạt tính enzym aromatase của buồng trứng. Do các thụ thể estrogen ở vùng dưới đồi - tuyến yên bị thuốc "che lấp" nên tiết gonadotropin tăng, dẫn đến kích thích chức năng buồng trứng.

Khi uống, clomiphene hấp thu ở đường tiêu hóa, chuyển hóa ở gan và đào thải chủ yếu theo phân. Khoảng 51% liều uống và 37% liều tiêm tĩnh mạch được

đào thải trong vòng 5 ngày. Thuốc vẫn còn tiếp tục được đào thải sáu tuần sau khi dùng, do lượng thuốc còn lại vẫn tái luân chuyển ở gan - ruột.

Clomiphen được dùng nhiều để gây phóng noãn ở phụ nữ không phóng noãn.

1.6.1.2. Human chorionic gonadotropin (hCG)

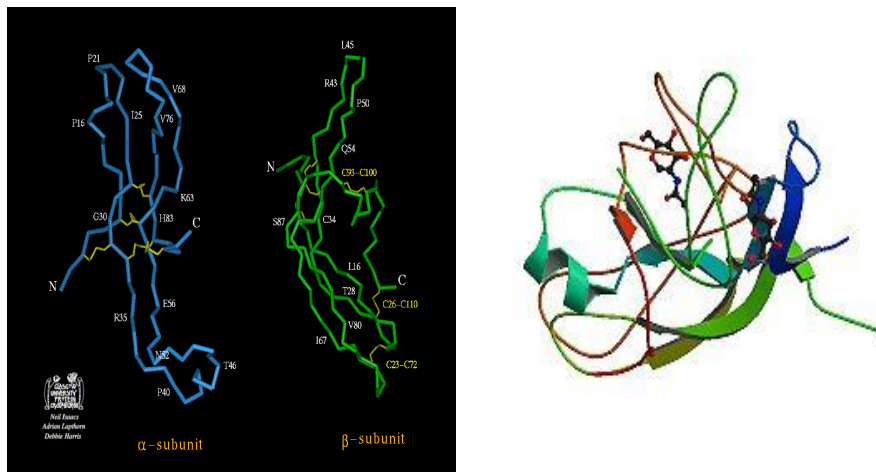
- HCG được dùng để thay thế đỉnh LH vì sự tương đồng giữa hai hormon. Cả hai LH và hCG là glycoprotein phân tử lượng nặng khoảng 30kDa, cả hai có chuỗi protein giống nhau và có mức cystine cao. Quan trọng nhất là có cấu trúc giống tự nhiên, kích thích hoàng thể hoá và hỗ trợ cho những tế bào hoàng thể. Điểm khác biệt chính là chuỗi protein, điều hoà chế tiết cả hai hormon và độ thanh thải hCG ngược với LH. hCG góp phần thúc đẩy giai đoạn cuối cùng để phóng noãn. Khi có nang trưởng thành trước phóng noãn, hCG được dùng tiếp theo để hoàng thể hoá tế bào hạt, sự chuyển đổi estradiol thành progesteron tổng hợp. Sau khi tiêm bắp hCG nước tiểu, hàm lượng trong huyết thanh tăng trong vòng 2 giờ, hàm lượng đỉnh đạt được trong vòng 06 giờ và kéo dài khoảng 36 giờ, hàm lượng hCG giảm lúc 48 giờ và tiếp cận mức cơ sở sau khoảng 72 giờ.⁶⁷

- Thời gian bán huỷ trong huyết thanh của hCG dài là điều kiện không mong muốn trong lâm sàng, hCG còn đọng lại có thể bị nhầm với lượng hCG được tạo ra khi thai làm tổ ở giai đoạn sớm, duy trì nồng độ cao kích thích hoàng thể có thể gây nên quá kích buồng trứng, một biến chứng lớn khi điều trị hormon hướng sinh dục.^{35,36,58}

- Các chế phẩm hCG hiện nay

- Pregnyl 1500IU, 5000IU.
- Profasi 1000 IU, 2000 IU, 5000 IU, 10000IU.
- hCG tái tổ hợp: Ovidrel 250µg, Ovitrelle 250µg

(Chorigonadotropin alfa 250 micrograms/0,5 ml = 6500 IU hCG)



Hình 1.5: Cấu trúc 3 chiều và cấu trúc hoá học của hCG [monograph hCG]

1.6.1.3. Nhóm gonadotropin

* *Human menopausal gonadotropin (hMG)*

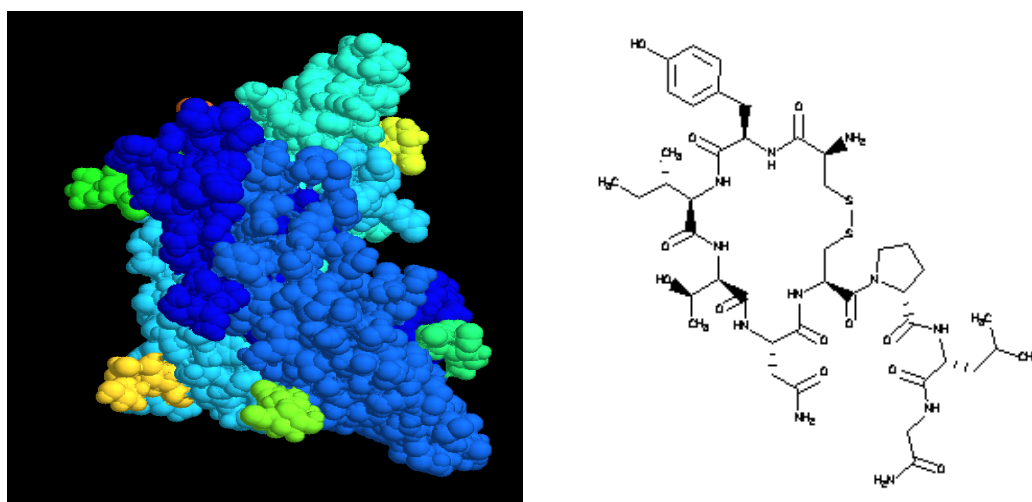
- Gonadotropin ở phụ nữ mãn kinh với FSH: LH theo tỷ lệ 1:1 có hoạt tính sinh học. Cook và cộng sự chứng minh rằng những chế phẩm hMG cũng có chứa năm đồng phân hormone FSH khác nhau và đến 9 loại LH, những sự khác nhau này có thể gây nên nhiều phản ứng trên bệnh nhân ⁶⁸.

Gonadotropins có nguồn gốc từ nước tiểu có chứa protein nên phải dùng theo đường tiêm bắp. Hiện nay hMG có biệt dược là Menogon, Hãng sản xuất Ferring, đóng gói dạng ống, tiêm bắp, hàm lượng 75 IU/ống, với tỷ lệ FSH:LH là 1:1. ⁶⁹

* *Follicle Stimulating Hormone tái tổ hợp (recombinan FSH-rFSH)*

Nước tiểu người thường chứa nhiều các tạp chất, không thể loại được hoàn toàn trong quá trình chiết xuất. Người ta cũng lo ngại sự tạp nhiễm trong nước tiểu người trong quá trình thu thập, quản lý và chiết xuất gonadotropins. Đồng thời để đảm bảo nguồn cung cấp FSH ổn định phục vụ nhu cầu sử dụng ngày càng tăng, vào đầu những năm 90, FSH tinh khiết được tổng hợp bằng công nghệ tái tổ hợp đã được giới thiệu và đưa vào sử dụng kích thích buồng trứng. ⁷⁰

Năm 1995, công ty Serono (Thụy Sĩ) cho ra đời sản phẩm rFSH đầu tiên trên thị trường Follitropin (Gonal - F). Năm 1996, công ty Organon (Hà Lan) cho ra đời sản phẩm FSH tái tổ hợp thứ 2 là Follitropin (Puregon).⁷¹ rFSH được sản xuất từ công nghệ DNA tái tổ hợp cấy trên các tế bào buồng trứng chuột Chinese Hamster. rFSH tinh khiết hơn, hoạt tính sinh học ổn định hơn, an toàn và hiệu quả hơn so với FSH có nguồn gốc từ nước tiểu. rFSH thuần khiết và loại trừ được các protein nên được tiêm dưới da.⁷²



Hình 1.6. Cấu trúc 3 chiều của phân tử FSH^{65,70}

rFSH: có 2 loại là follitropin α (Gonal-f) và follitropin β (Puregon), đường tiêm dưới da với liều lượng rất đa dạng từ 50 đơn vị quốc tế (IU) đến 600 IU dưới tên các biệt dược: Puregon (hãng Organon), Gonal - F (Hãng Serono). Ngoài ra, gần đây còn có dạng đóng ống lớn đến 1200IU.⁷¹

rFSH là thuốc được lựa chọn hàng đầu để kích thích buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm ở Việt Nam và trên thế giới. Sử dụng rFSH có tác dụng: (1) Kích thích sự phát triển của các nang noãn; (2) tránh được LH ngoại sinh, giảm sự xuất hiện đỉnh LH tránh được hiện tượng hoàng thể hoá sớm vì vậy cải thiện chất lượng nang noãn.²⁰ Liều lượng tùy theo tuổi, FSH ngày 3 của chu kỳ, BMI, số nang thứ cấp trên siêu âm, tiền sử đáp ứng của buồng trứng, nguyên nhân vô sinh đặc biệt là hội chứng buồng trứng đa nang.^{71,73}

1.6.1.4. Hormon giải phóng hướng sinh

- Gonadotropin-releasing hormone được tạo ra từ vùng dưới đồi. GnRH được tổng hợp trong thân tế bào, vận chuyển dọc theo những sợi trục đến synapse, và phóng thích theo nhịp xung vào hệ thống mạng lưới mao mạch của tuyến yên.⁷⁴

- GnRH được phân lập, tổng hợp, vào năm 1971 bởi Andrew Schally và Roger Guillemin đã được giải Nobel.⁷⁵ GnRH là một decapeptide, giống một vài peptid khác ở não, peptid liên quan đến GnRH (GAP) là chuỗi có 56 amino acid.

**** Sinh tổng hợp và cơ chế hoạt động của GnRH đồng vận (GnRH agonist)***

- GnRH tự nhiên có thời gian bán huỷ ngắn và bị khử nhanh do phân cắt enzym. Lúc đầu, thuốc được tạo ra nhằm kéo dài kích thích chế tiết Gonadotropin. Những thuốc có tác dụng giống GnRH có thời gian bán huỷ dài hơn và hoạt tính với thụ thể cao hơn khi thay đổi cấu trúc tại vị trí cắt enzym của GnRH. Một bước chính đầu tiên làm tăng hiệu quả GnRH là sự thay thế glycine ở vị trí số 10 tại vùng tận C, trong khi đó 90% hoạt tính sinh học bị mất khi tách glycin ở vị trí số 10 sẽ phục hồi khi gắn với NH₂-ethylamide với prolin tại vị trí số 9. Sự cải tiến thứ hai là thay thế glycine ở vị trí số 6 bằng D-amino acid, giảm thoái hoá biến enzym. Kết hợp hai cải tiến này tạo ra chất có hoạt tính sinh học đồng vận.^{76,77}

Tên thương mại:

- Nonapeptide: Leuprolide (Leuprolide acetate 3.75mg), Buserelin (Superfact, Supercur), Histrelin (Supprelin), Goserelin (Zoladex).

- Decapeptide: Nafarelin (Synarel), Triptorelin (Decapeptyl).

*** GnRH đối vận (*Gonadotropin-releasing hormone antagonist -GnRHant*)**

Cơ chế hoạt động tương tự như GnRH đối vận (GnRH antagonist) tác dụng ức chế thuận nghịch sự chế tiết gonadotropin. Sự ức chế do GnRH antagonist là ức chế ngay lập tức (không tác dụng flare-up), và không xảy ra tình trạng mất thụ thể, khi dùng antagonist hằng ngày tác động lên gonadotropin thì tất cả những thụ thể GnRH sẽ tiếp tục bị chiếm giữ. Vậy thì phải antagonist cao hơn để đạt được tác dụng ức chế tuyến yên.

Tổng hợp GnRH antagonist

- Hơn ba thập kỉ qua, hàng ngàn chất giống GnRH, cả hai agonist và antagonist được tổng hợp. Thế hệ antagonist thứ nhất thì ura nước, thay thế His ở vị trí số 2 và Trp ở vị trí số 3, tác dụng ức chế tăng khi kết hợp với D-amino acid ở vị trí số 6. Tuy nhiên, histamin cũng tăng phóng thích, kết quả là tăng phản ứng phản vệ nên không được dùng trên lâm sàng. Thế hệ tương tự như antagonist thứ ba có nguy cơ không mong muốn là phản ứng quá mẫn và phù bì loại trừ khi thay thế D-Arg ở vị trí số 6 bằng amio acid D-ureidoalkyl trung tính, tạo ra những loại thuốc cetrorelix, inturelix, azaline B, ganirelix, antarelix.

1.6.2. Các phác đồ kích thích buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm

1.6.2.1. Phác đồ sử dụng chất đồng vận GnRH và gonadotropin

*** Phác đồ ngắn**

- GnRHa được sử dụng tiêm dưới da từ ngày 2 vòng kinh và duy trì đến thời điểm tiêm hCG. FSH được sử dụng từ ngày 3 vòng kinh và liều GnRHa giảm đi một nửa so với ban đầu.

- Theo dõi siêu âm nang noãn, định lượng nội tiết LH và E₂ được bắt đầu vào ngày 6-7. Các lần siêu âm sau và liều thuốc tiếp tục được điều chỉnh tùy theo kích thước và số lượng nang noãn phát triển. Tiêm hCG khi có 2

nang có đường kính $\geq 18\text{mm}$ hoặc 1 nang có đường kính $\geq 18\text{mm}$ và 2 nang có đường kính 17mm , nội mạc tử cung bề dày $\geq 8\text{mm}$, E_2 khoảng $150\text{-}200\text{ pg/ml}$ cho một nang trưởng thành.

Ưu: ức chế tuyến yên ít hơn nên số đơn vị FSH ngoại sinh sử dụng ít hơn phác đồ dài.

Nhược: kiểm soát sự xuất hiện đỉnh LH kém dẫn đến tỷ lệ phóng noãn sớm và hoàng thể hoá cao, thu được ít noãn hơn.

Chỉ định: lớn tuổi, chức năng buồng trứng không được tốt.

Các đặc điểm của hai phác đồ trên:

- + Thời gian sử dụng thuốc ngắn.
- + áp dụng thành công ở một số trường hợp đáp ứng kém với các thuốc kích thích buồng trứng.
- + Số ống thuốc sử dụng tương đối ít.
- + Các nang noãn phát triển không đồng bộ.
- + Không tránh được các tác dụng không mong muốn của LH nội sinh: đỉnh LH sớm, sự hoàng thể hoá sớm, sự chế tiết qua nhiều androgen làm ảnh hưởng đến chất lượng nang noãn.
- + Pha hoàng thể phát triển không đầy đủ nên cần phải dùng thuốc để hỗ trợ pha hoàng thể.

*** Phác đồ dài.**

- Sử dụng GnRHa (Dipherelin $0,1\text{mg}$) tiêm dưới da trong 14 ngày bắt đầu từ ngày thứ 21 hoặc từ ngày đầu của chu kỳ kinh sau đó phối hợp với FSH thì liều GnRHa giảm đi một nửa (Dipherelin $0,05\text{mg}$). Định lượng LH, E_2 vào ngày thứ 14 sử dụng GnRHa. Khi nồng độ LH $< 5\text{ IU/l}$ và $E_2 < 50\text{pg/ml}$, bắt đầu kích thích buồng trứng với rFSH (Puregon). Lúc này liều GnRHa được giảm xuống còn một nửa và liều rFSH được sử dụng tùy theo tuổi bệnh nhân, chỉ định điều trị và sự đáp ứng của buồng trứng với thuốc kích thích buồng trứng.

- Theo dõi siêu âm nang noãn, định lượng nội tiết LH và E₂ được bắt đầu vào ngày 6-7. Siêu âm đánh giá vị trí hai buồng trứng, số nang, kích thước của từng nang, hình ảnh và kích thước của nội mạc tử cung. Tùy theo kết quả siêu âm và nội tiết mà có thể tăng hoặc giảm liều rFSH.

- Tiêm hCG khi có 2 nang có đường kính $\geq 18\text{mm}$ hoặc 1 nang có đường kính $\geq 18\text{mm}$ và 2 nang có đường kính 17mm , nội mạc tử cung bề dày $\geq 8\text{mm}$, E₂ khoảng 150-200 pg/ml cho một nang trưởng thành.

Các đặc điểm phác đồ dài:

- + Sự phát triển nang noãn đồng bộ hơn.
- + Giảm đến mức tối thiểu nồng độ LH nội sinh từ đó ngăn ngừa sự sản xuất quá nhiều androgen dưới tác dụng của LH, ảnh hưởng đến chất lượng noãn.
- + Tránh sự xuất hiện của đỉnh LH sớm và hiện tượng hoàng thể hoá sớm.
- + Tránh phóng noãn sớm

1.6.2.2. Phác đồ sử dụng chất đối vận GnRH

- Sử dụng GnRH liều cao, có thể sử dụng 3-6 tháng trước khi bắt đầu sử dụng FSH. Hiện nay phác đồ này ít được dùng trên lâm sàng.

- FSH tái tổ hợp được dùng vào ngày 2-3 chu kỳ, liều 150-300IU/ngày. Sử dụng GnRH-ant theo liều duy nhất hoặc đa liều, theo thời điểm ổn định của chu kỳ kích thích buồng trứng hay theo sự đáp ứng của từng bệnh nhân.

Ưu: thời gian điều trị ngắn, thuốc sử dụng ít hơn, số noãn thu được, tỷ lệ noãn thụ tinh và số phôi tương đương phác đồ dài. Kiểm soát được đỉnh LH do vậy tỷ lệ QKBT thấp hơn so với phác đồ dài.

Nhược: tỷ lệ làm tổ, thai lâm sàng, thai tiền triển giảm nhẹ so với phác đồ dài trong các chu kỳ IVF.^{72,78,79}

Chỉ định: khá rộng rãi. Vì vậy phác đồ sử dụng antagonist hiện nay được dùng khá nhiều trong chu kỳ cho noãn.

*** Phác đồ đa liều**

- Theo các nghiên cứu trước cả hai liều 0,5mg và 0,25 mg khi sử dụng trong thụ tinh ống nghiệm đều cho kết quả như nhau nên liều 0,25 mg thường được dùng trong phác đồ đa liều.

- GnRHantagonist được dùng vào ngày 7 - 8 chu kỳ, liều 0,25 mg/ngày tiêm dưới da, cho đến khi tiêm hCG. Với cách dùng GnRHant cố định trong phác đồ đa liều như trên, một số nghiên cứu cho thấy kích thích buồng trứng không đạt tối ưu. Do đó, thời điểm bắt đầu sử dụng GnRHant được đề nghị điều chỉnh đáp ứng theo từng cá nhân. Thường khi nang noãn có kích thước từ 14mm bắt đầu dùng GnRHant mỗi ngày cho đến khi tiêm hCG. Siêu âm đánh giá vị trí hai buồng trứng, số nang, kích thước của từng nang, hình ảnh và kích thước của nội mạc tử cung. Tiêm hCG khi có 2 nang có đường kính ≥ 18 mm hoặc 1 nang có đường kính ≥ 18 mm và 2 nang có đường kính 17mm, nội mạc tử cung bề dày ≥ 8 mm, E_2 khoảng 150-200 pg/ml cho một nang trưởng thành. Sau tiêm hCG 34-36 giờ thì chọc hút noãn.

- Sử dụng GnRHant có nhiều ưu điểm:

+ Kiểm soát đỉnh LH sớm tốt.

+ Thời gian điều trị ngắn từ trung bình khoảng 4 tuần giảm xuống còn khoảng 10 ngày, đặc biệt thuận lợi ở người cho trứng.

+ Tổng liều FSH thường thấp hơn phác đồ GnRHa nên giảm được chi phí điều trị.

+ Thời gian phục hồi tuyến yên nhanh

+ Tỷ lệ quá kích buồng trứng thấp hơn phác đồ dài GnRHa.

- Nhược điểm so với phác đồ GnRHa là:

+ Nang noãn phát triển không đồng bộ, nội mạc tử cung xấu hơn.

+ Không chủ động sắp xếp chương trình như phác đồ dài GnRHa.

*** Bổ sung LH trong các phác đồ kích thích buồng trứng**

- Sự phát triển nang noãn hoàn chỉnh cần cả FSH và LH. FSH đơn thuần không thúc đẩy được quá trình tổng hợp estradiol đầy đủ, ngay cả ở những nang noãn có kích thước lớn. Do đó, cần bổ sung một lượng nhỏ LH tái tổ hợp để đạt được sự chế tiết estradiol đầy đủ.

- Khi dùng LH tái tổ hợp có ba tác dụng:

+ Thúc đẩy sự tổng hợp estradiol ở các nang noãn phát triển dưới tác dụng của LH

+ Gia tăng sự đáp ứng của FSH

- Chỉ định dùng LH từ đầu chu kỳ kích thích buồng trứng

+ Thiếu năng tuyến hướng sinh dục - thiếu năng tuyến sinh dục

+ Đáp ứng quá mạnh với GnHant và GnRHa

+ Bệnh nhân lớn tuổi

+ Các bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng

+ Những chỉ định dùng rLH vào ngày 6 chu kỳ kích thích buồng trứng khi:

- Dưới 5 nang noãn kích thước 12mm ở cả hai buồng trứng.
- Kích thước nang không đều.
- Nội mạc tử cung < 7mm.
- Nồng độ E₂ ngày 6 < 600pg/ml.

- Liều dùng LH tái tổ hợp (luseris 75IU) thường là 75IU/ngày, một số trường hợp đặc biệt có thể đến 225IU/ngày.

- Như vậy bổ sung LH không chỉ cho những trường hợp thiếu LH mà còn cho mục đích nang noãn phát triển tốt hơn (gia tăng đáp ứng FSH) mặc dù trong trường hợp này có thể không thiếu FSH.

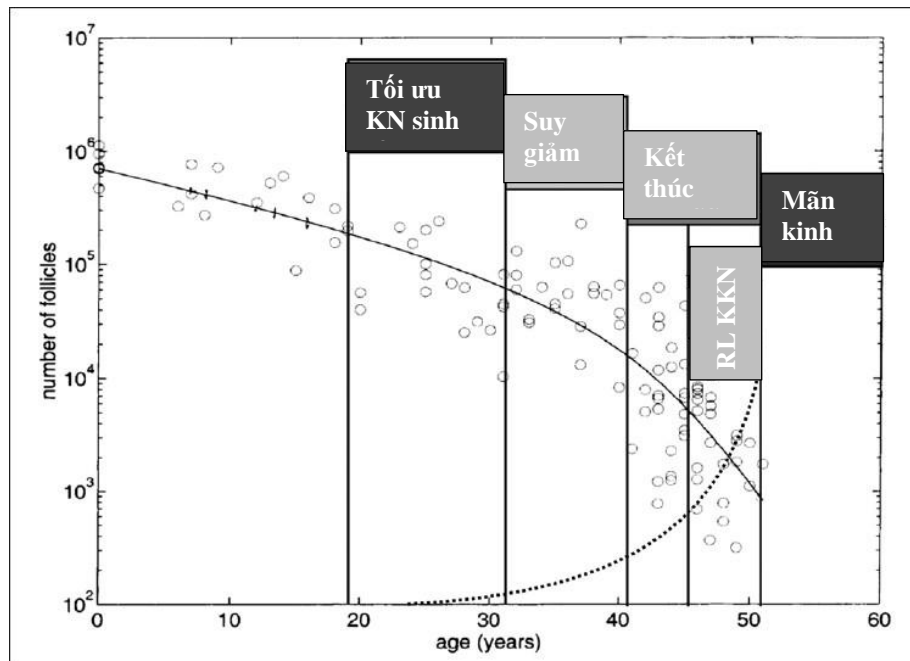
1.7. ĐÁP ỨNG KÉM VỚI KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG

1.7.1. Đánh giá dự trữ của buồng trứng

Đánh giá dự trữ buồng trứng là một bước rất quan trọng để tiên lượng kết quả thành công trong thụ tinh ống nghiệm.

- Tuổi

Ở phụ nữ số nang noãn không sinh ra thêm kể từ khi sinh mà giảm dần theo tuổi. Khả năng sinh sản của người phụ nữ phụ thuộc rất nhiều vào số lượng nang noãn còn lại trong buồng trứng. Khả năng sinh sản bắt đầu từ cuối tuổi 20 và bắt đầu trục trặc từ cuối tuổi 30⁸⁰. Sự suy giảm này được nghiên cứu dựa vào số lượng lớn đối tượng nghiên cứu trong quần thể thông qua việc điều trị IVF hoặc IUI. Sự suy giảm này không xảy ra đồng loạt ở tất cả phụ nữ nhưng tuổi tác vẫn được coi là yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng đến khả năng sinh sản và chu kỳ kinh nguyệt của người phụ nữ. Tuy nhiên, nếu chỉ xem xét tuổi mà không cân nhắc các yếu tố khác thì tuổi có giá trị không cao trong dự đoán khả năng dự trữ của buồng trứng⁸¹ từ đó dẫn tới việc ra đời một loạt các marker sinh hóa và sinh lý học khác.



Hình 1.7. Dự đoán khả năng sinh sản dựa vào tuổi của người phụ nữ

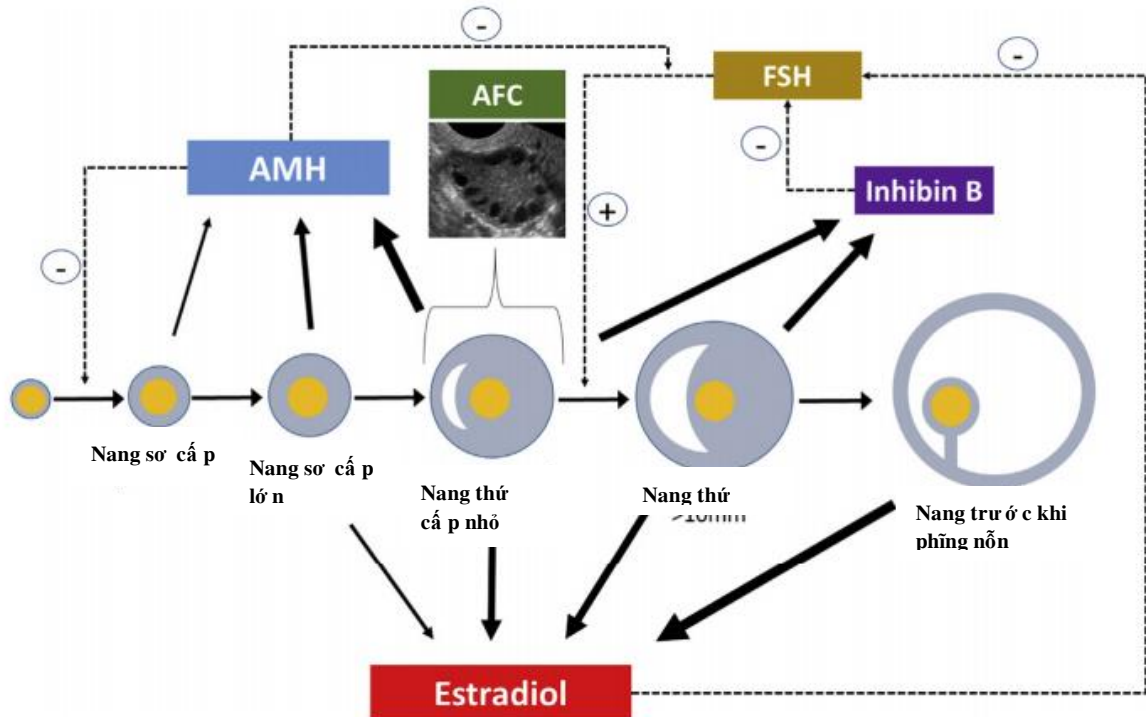
- FSH - Follicle stimulating hormone

Nồng độ FSH ngày 3 của chu kỳ kinh được sử dụng nhiều nhất trong đánh giá dự trữ buồng trứng để kích thích buồng trứng trong 20 năm trở lại đây. FSH tăng khi buồng trứng bắt đầu cạn kiệt nang noãn. Xét nghiệm FSH là xét nghiệm thường quy rất rẻ và dễ thực hiện tại các cơ sở sản khoa tuy nhiên việc thực hiện xét nghiệm này phải đảm bảo độ chính xác về thời điểm thực hiện và nồng độ chất. Ngưỡng FSH cũng không có một tiêu chuẩn rõ ràng cho đối tượng đáp ứng kém thậm chí ngưỡng FSH lên tới 25 IU/L mới được coi là đáp ứng kém trong một số nghiên cứu. Các nghiên cứu phân tích gộp cũng không thành công trong việc xác định độ nhạy và độ đặc hiệu của FSH để xác định ngưỡng đáp ứng kém hoặc tiên lượng không có thai. Ở những người phụ nữ có chu kỳ kinh nguyệt bình thường, FSH có giá trị tiên lượng đáp ứng kém khi phát hiện ở nồng độ rất cao do đó nó chỉ có giá trị ở một quần thể nhỏ mang ý nghĩa tư vấn điều trị IVF. Lý do là dự trữ buồng trứng giảm trước vài năm sau FSH mới biểu hiện sự bất thường.

- AMH (anti-Mullerian hormone)

AMH là một glycoprotein được các tế bào hạt của nang noãn non và một vài nang thứ cấp nhỏ trong buồng trứng tiết ra. Các nang noãn non có hốc tiếp tục sản xuất ra AMH cho đến khi đạt được kích thước của nang thứ cấp từ 2-6mm. Với sự suy giảm của các nang noãn thứ cấp trong buồng trứng, nồng độ AMH bắt đầu suy giảm và gần như không thể phát hiện được khi người phụ nữ mãn kinh⁸². Nồng độ AMH liên quan chặt chẽ với số lượng nang thứ cấp (AFC) được đo bằng siêu âm đầu dò âm đạo vào ngày thứ 2 hoặc thứ 3 của chu kỳ kinh. Không giống các xét nghiệm nội tiết khác, xét nghiệm định lượng AMH có thể làm vào bất kỳ ngày nào của chu kỳ kinh. Ngưỡng tiên lượng đáp ứng kém của AMH là dưới 1,1 ng/ml với độ nhạy là 52,27% và độ đặc hiệu là 87,23%.⁸³ AMH còn được sử dụng để tiên lượng số lượng noãn

được lấy ra ở mỗi chu kỳ IVF hay nói cách khác là bệnh nhân có nồng độ AMH cao thì thu được nhiều noãn hơn bệnh nhân có nồng độ AMH thấp.



Hình 1.8: Các hormone đánh giá dự trữ buồng trứng theo pha của nang noãn⁸⁴

- Những bệnh nhân sau đây cần được khảo sát dự trữ buồng trứng:
 - + Bệnh nhân trên 35 tuổi.
 - + Vô sinh không rõ nguyên nhân
 - + Có tổn thương hay có phẫu thuật ở vòi trứng.
 - + Bệnh lý buồng trứng.
 - + Tiền căn đáp ứng kém với kích thích buồng trứng.
 - + Bệnh nhân thực hiện các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản.
- Người ta dùng GnRH agonist để đánh giá dự trữ buồng trứng:
 - Triptorelin (Decapeptyl) 1mg tiêm dưới da, sau 2-3 ngày thử lại E₂ tăng nhanh và giảm xuống lại trong vòng 4 ngày thì tỷ lệ có thai cao. Nếu E₂ tăng

từ từ và ổn định thì tỷ lệ có thai thấp hơn. Nếu không đáp ứng với GnRH agonist thì dự trữ buồng trứng còn rất thấp.

- Khả năng sinh sản được định nghĩa là khả năng có thai khi không có bệnh lý về hệ thống sinh dục nữ. Khả năng sinh sản của người phụ nữ liên quan trực tiếp đến chất lượng nang noãn và chất lượng noãn. Tuổi liên quan đến số lượng nang noãn và chất lượng noãn do giảm dự trữ buồng trứng. Dự trữ buồng trứng ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng trong những chu kỳ kích thích buồng trứng. Do đó, mỗi bệnh nhân có một đáp ứng khác nhau trên từng phác đồ điều trị khác nhau. Có 3 kiểu đáp ứng buồng trứng là đáp ứng kém, bình thường, cao trong những phác đồ kích thích buồng trứng để thụ tinh ống nghiệm. Đáp ứng kém khi đỉnh $E_2 < 500$ pg/ml hay có ít hơn 4 nang noãn trưởng thành, những người này có số lượng và chất lượng phôi rất kém. Đáp ứng bình thường là người có đỉnh E_2 từ 500-2999pg/ml và số nang noãn trưởng thành từ 4-15 nang noãn, thường tỷ lệ có thai cao. Đáp ứng cao khi có đỉnh $E_2 > 3000$ pg/ml, nguy cơ bị hội chứng quá kích buồng trứng và đa thai về sau, thường gặp ở những người hội chứng buồng trứng đa nang.

- Một số phụ nữ trên 40 tuổi nên làm test dự trữ buồng trứng.

+ Nồng độ FSH ngày 3: cách đây một thập kỷ nhóm nghiên cứu của Norfolk đã mô tả nồng độ FSH < 15 mIU/ml là đáp ứng cao, nồng độ FSH từ 15 - 24,9 mIU/ml là đáp ứng trung bình, đáp ứng kém khi nồng độ FSH ≥ 25 mIU/ml, nồng độ FSH được đo bằng xét nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA). Nếu đo bằng phản ứng đo lường miễn dịch MEIA (immunometric assay - MEIA; Abbott Laboratories, IL) thì 9,5 mIU/ml được đo bằng MEIA tương đương với 15 mIU/ml đo bằng RIA. Khi nồng độ FSH ngày 3 trên 10 mIU/ml là có giảm dự trữ buồng trứng. Nồng độ FSH ngày 3 không đánh giá trực tiếp được dự trữ buồng trứng vì còn liên quan đến nồng độ inhibin-B huyết thanh. Nồng độ FSH ngày 3 có thể bị sai lệch do mức biến thiên nồng độ FSH trong chu kỳ là rất

lớn. Kết hợp đo nồng độ E_2 với nồng độ FSH để phân biệt đáp ứng bình thường với đáp ứng kém. Nồng độ E_2 ở mức cơ bản từ 60-80pg/ml, khi nồng độ E_2 tăng là có giảm dự trữ buồng trứng bất kể nồng độ FSH.

+ Tỷ lệ FSH: LH được Mukherjee và cộng sự mô tả. Những nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ FSH: LH > 3,6 thì có thể tiên lượng đáp ứng kém, vì tỷ lệ này có thể tăng trước khi có tăng FSH.

+ Thử nghiệm kích thích với GnRH agonist: là thử nghiệm đánh giá sự thay đổi nồng độ E_2 ngày 2 đến ngày 3 của chu kỳ sau khi dùng GnRHa. Dùng 1mg decapeptid tiêm dưới da, sự chênh lệch nồng độ $E_2 > 100$ pg/ml, chứng tỏ buồng trứng vẫn hoạt động tốt. Có 4 dạng thay đổi E_2 được ghi nhận.

- Tăng tức thời và giảm dần vào ngày thứ 4, tỷ lệ có thai lâm sàng 46%.
- Tăng trễ và giảm vào ngày thứ 6, tỷ lệ có thai lâm sàng 38%.
- Duy trì ở mức độ cao, tỷ lệ có thai lâm sàng 16%.
- Không tăng sau tiêm GnRHa, tỷ lệ có thai 6%.

+ Siêu âm đo nang thứ cấp vào ngày 2 chu kỳ: siêu âm thấy hai buồng trứng có ít hơn 4 nang thứ cấp là có giảm dự trữ buồng trứng, tỷ lệ chu kỳ bị huỷ là 68,8%, không có thai ở nhóm bệnh nhân này. Nếu nang thứ cấp từ 5-15 nang thì có đáp ứng bình thường và trên 15 nang thứ cấp là đáp ứng nhiều tăng nguy cơ quá kích buồng trứng.

+ Thử nghiệm clomiphene citrate

• Dùng clomiphene citrate 100mg từ ngày 5 đến ngày 9 chu kỳ và định lượng FSH vào ngày 3 và ngày 10 chu kỳ.

• Nếu dự trữ buồng trứng bình thường khi kích thích với clomiphene citrate sẽ làm tăng sự phát triển nang noãn, sản xuất nhiều E_2 và inhibin-B sẽ hồi tác dương ngược lên vùng dưới đồi tuyến yên làm FSH không tăng.

- Nếu dự trữ buồng trứng giảm thì nồng độ FSH ngày 3 hoặc ngày 10 sẽ cao.
- Trên lâm sàng khi có sự chênh lệch nồng độ FSH giữa 2 ngày là > 25IU/L chứng tỏ giảm khả năng dự trữ buồng trứng.

1.7.2. Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng (KTBT)

Tỷ lệ đáp ứng kém với kích thích buồng trứng chiếm 18% các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm. Tại trung tâm hỗ trợ sinh sản, bệnh viện Phụ sản TW năm 2006, tỷ lệ đáp ứng kém là 22,6%.⁶⁰

Các biện pháp điều trị đáp ứng kém với kích thích buồng trứng bao gồm:

- Tăng liều FSH.
- Sử dụng phác đồ ngăn với GnRH đồng vận với liều cực thấp.
- Sử dụng phối hợp hormone tăng trưởng.
- Phối hợp với LH tái tổ hợp.
- Sử dụng thuốc uống tránh thai trong 3 - 6 tháng trước khi làm thụ tinh trong ống nghiệm hoặc xin noãn.

Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng thường xảy ra ở những phụ nữ lớn tuổi (trên 35 tuổi), nồng độ FSH ngày 3 cao hơn 10 UI/L và số nang thứ cấp ít, những người có phẫu thuật bóc u buồng trứng làm giảm thể tích mô lành của buồng trứng, những người dính tiểu khung nặng hoặc bị lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng nặng.

Trong các nghiên cứu về đối tượng đáp ứng kém với KTBT, nhiều tác giả trên thế giới đưa ra nhiều tiêu chuẩn gây khó khăn cho việc so sánh và tối ưu phác đồ. Ví dụ như lấy số lượng noãn thu được sau khi chọc hút làm tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng buồng trứng nhưng tiêu chuẩn về số lượng nang thứ cấp trước khi KTBT lại khác nhau dưới 3 hoặc dưới 6 nang vào ngày hCG.⁸⁵ Tăng FSH ngày 3 từ trên mIU/ml đến 15 mIU/ml cũng như tuổi trên 40 hoặc thất bại trong nghiệm pháp clomiphene citrate đều được coi là tiêu chuẩn định nghĩa đáp ứng kém.⁸⁶ Thậm chí một nghiên cứu phân tích gộp vào năm 2000 còn đưa ra đến 35 định nghĩa khác nhau về đáp ứng kém buồng trứng.⁸⁷ Do đó, nhu cầu đưa ra một đồng thuận chung về tiêu chuẩn đáp ứng kém với

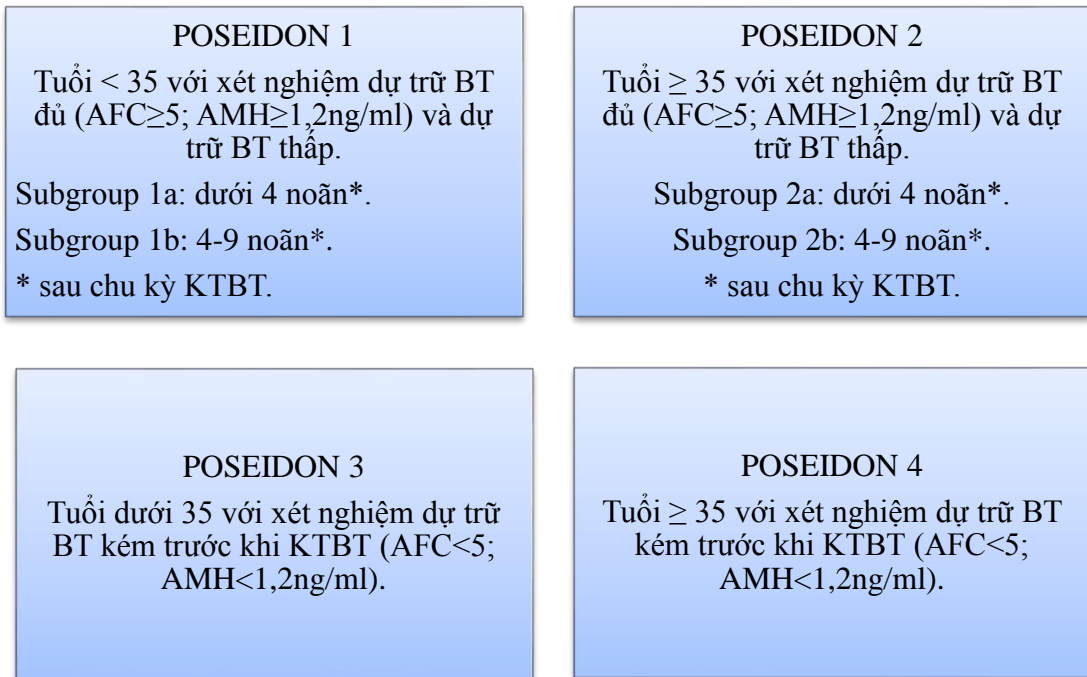
KTBT để giúp cho các nhà lâm sàng cá thể hóa điều trị và đóng góp vào số liệu chung về điều trị. Từ nhu cầu này, phân loại Bologna về đáp ứng buồng trứng kém ra đời. Tương tự như cách tiếp cận để đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán cho hội chứng QKBT (PCOS)⁸⁸, đồng thuận Bologna đưa ra những tiêu chuẩn tối ưu cho việc định nghĩa đáp ứng kém với KTBT như sau:

Đạt đủ 2 trong 3 tiêu chí sau được coi là đáp ứng kém:

- (1). Tuổi mẹ (≥ 40 tuổi) hoặc bất kỳ một yếu tố nguy cơ khác về đáp ứng kém.
- (2). Tiền sử đáp ứng kém (≤ 3 trứng thu được ở chu kỳ KTBT trước).
- (3). Xét nghiệm dự trữ buồng trứng bất thường (VD: AFC $< 5-7$ nang hoặc AMH $< 0,5-1,1$ ng/ml).

Tiền sử đáp ứng kém sau chu kỳ KTBT tối đa đã đủ để phân loại bệnh nhân vào đối tượng đáp ứng kém mà không cần dựa vào tuổi mẹ hoặc xét nghiệm dự trữ buồng trứng. Theo định nghĩa, thuật ngữ “đáp ứng kém” liên quan đến đáp ứng buồng trứng do đó tiền sử đáp ứng kém trong chu kỳ KTBT trước được coi là cần thiết để chẩn đoán đáp ứng kém. Tuy nhiên, bệnh nhân có tuổi trên 40 với bất thường xét nghiệm dự trữ buồng trứng được phân loại là tiên lượng đáp ứng kém với kích thích buồng trứng thì chính xác hơn.

Gần đây hơn, vào năm 2016 tác giả Humaidan và cộng sự đưa ra phân loại POSEIDON (**P**atient **O**riented **S**trategies **E**ncompassing **I**ndividualized **O**ocytes **N**umber) và những tiêu chí liên quan đến tỷ lệ thành công của IVF và được cộng đồng hỗ trợ sinh sản đón nhận rộng rãi.⁸⁹ Nhóm nghiên cứu này đưa ra phân loại mới cho đối tượng giảm dự trữ buồng trứng hoặc đáp ứng không thích hợp với gonadotropins ngoại lai. Phân loại chia thành 4 nhóm dựa trên những tiêu chuẩn định tính và định lượng như sau: (1) tuổi và tỷ lệ dị bội thể dự đoán, (2) marker của buồng trứng (VD như AMH hoặc AFC) và (3) đáp ứng của buồng trứng (chu kỳ KTBT trước đó).



Hình 1.9: 4 nhóm “tiên lượng đáp ứng kém” theo tiêu chuẩn mới POSEIDON dựa vào số lượng và chất lượng noãn thu được.

1.7.3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kích thích buồng trứng

* Tuổi

Tuổi là một trong những yếu tố quan trọng để đánh giá và tiên lượng đáp ứng của BT. Tuổi càng cao thì dự trữ của BT càng giảm do đó đáp ứng với KTBT càng giảm.

Theo Popovic ở Đan Mạch (2003) tuổi là yếu tố dự báo có ý nghĩa với liều FSH, số nang noãn và số noãn thụ tinh được khi KTBT.⁹⁰⁻⁹²

* Chỉ số khối cơ thể (BMI)

BMI cũng có giá trị để đánh giá đáp ứng của buồng trứng khi KTBT. Các nghiên cứu của Salha tại Anh (2001), Dechaud tại Pháp (2006) đã chỉ ra rằng BMI tăng > 30 sẽ làm tăng liều FSH, tăng số ngày KTBT và thu được ít nang noãn ≥ 14mm vào ngày tiêm hCG.^{93,94}

*** Lạc nội mạc tử cung**

Là một trong những nguyên nhân gây giảm đáp ứng BT khi KTBT. Theo Somigliana và CS (2006) nồng độ E₂, số nang noãn ≥ 15 mm vào ngày tiêm hCG và số noãn thu được giảm dần theo các nhóm: không bị lạc nội mạc tử cung (LNMTC), có 1 nang LNMTC ở buồng trứng, có > 1 nang LNMTC ở BT. Trong nhóm có 1 nang LNMTC ở BT, kích thước nang càng lớn thì đáp ứng của BT càng giảm.

*** Tiền sử phẫu thuật ở tiểu khung**

Tiền sử phẫu thuật ở tiểu khung (PTTK) với những can thiệp vào vùng tiểu khung có thể gây dính vùng tiểu khung làm thay đổi giải phẫu. Đặc biệt các phẫu thuật (PT) ở vòi tử cung và BT có thể làm giảm lưu lượng máu đến BT, làm mất phần tổ chức lành của BT do đó làm giảm dự trữ của BT, BT bị giảm chức năng, đáp ứng kém với KTBT.

Các nghiên cứu của Demiroglu A (2006) và Esinler I. (2006) đã cho thấy rằng việc PT cắt bỏ nang LNMTC ở BT đã làm giảm đáp ứng của BT với KTBT, nhóm PT cắt bỏ nang LNMTC có thời gian KTBT dài hơn, tổng liều FSH nhiều hơn nhưng thu được số noãn ít hơn nhóm không PT.³⁸

Phẫu thuật ở vòi tử cung cũng ảnh hưởng nhất định đến đáp ứng của BT. Theo Gelbaya TA và CS ở Anh (2006) nhóm cắt vòi tử cung (VTC) có nồng độ FSH cơ bản tăng so với trước PT. Khi KTBT nhóm cắt VTC cho số nang noãn kích thước 15 - 20 mm ít hơn, nồng độ E₂ vào ngày tiêm hCG thấp hơn và số noãn thu được cũng ít hơn so với nhóm không PT cắt VTC.⁹⁵

*** Các thăm dò về dự trữ buồng trứng**

Xét nghiệm nội tiết ngày thứ 3 của chu kỳ kinh nguyệt, đếm số nang sơ cấp và đo thể tích BT bằng siêu âm là các thăm dò có khả năng dự đoán được đáp ứng BT và liều FSH phù hợp để đạt được kết quả khi KTBT.

Theo Ashrafi M ở Iran (2011) nhóm nồng độ FSH cơ bản ≥ 15 IU/l thu được số nang noãn, số noãn ít hơn và số chu kỳ bị ngừng cao hơn so với nhóm FSH < 15 IU/l.⁹⁶ Nghiên cứu của Shrim (2006) cho thấy tỉ lệ FSH/LH có giá trị trong tiên lượng đáp ứng của BT với KTBT. Nhóm có xét nghiệm ngày thứ 3 chu kỳ kinh nguyệt FSH/LH ≥ 3 thì nồng độ E₂ vào ngày chọc noãn, số noãn thu được và tỷ lệ có thai lâm sàng giảm hơn so với nhóm FSH/LH < 3 .⁹⁷

Cùng với xét nghiệm nội tiết ngày thứ 3 chu kỳ kinh nguyệt, đếm số nang sơ cấp và đo thể tích BT bằng siêu âm cũng là một trong những yếu tố dự báo có ý nghĩa về đáp ứng của BT khi KTBT. Theo Muttukrishna (2005), Keck (2005), Ng EH ở Trung Quốc (2005) đều đưa ra kết quả đếm số nang sơ cấp ngày thứ 3 chu kỳ kinh nguyệt và nồng độ FSH cơ bản là các yếu tố quan trọng để dự báo nồng độ E₂ vào ngày tiêm hCG và số noãn thu được.^{98,99}

Các nghiên cứu của Popovic (2003) và Merce (2006) cho thấy: đo thể tích BT và lưu lượng dòng máu đến BT cũng là các chỉ số đáng tin cậy để dự báo cả về số lượng nang noãn và số noãn thu được khi kích thích BT. Thể tích BT càng lớn, lưu lượng máu đến BT nhiều tiên lượng sẽ được nhiều nang noãn và noãn khi KTBT.^{90,100}

*** *Liều FSH ban đầu***

Liều FSH ban đầu là một trong những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến kết quả KTBT. Với liều FSH phù hợp sẽ có kết quả tối ưu của đáp ứng là thu được nhiều nang noãn mà không bị quá kích ứng BT (QKUBT). Đã có nhiều nghiên cứu để xác định liều FSH ban đầu và tất cả các NC đều có chỉ định cho liều FSH dựa vào tuổi, cân nặng, xét nghiệm nội tiết và tiền sử đáp ứng của BT đối với lần KTBT trước.

Theo các nghiên cứu của B. Popovic (2003 và 2004) đã kết luận rằng liều FSH = 150 IU/ ngày là liều chuẩn cho các chu kỳ IVF lần đầu và đối với các chu kỳ đã có tiền sử làm IVF ban đầu cho các chu kỳ này phải > 150 IU/ngày thì mới đạt kết quả tốt trong KTBT. Nghiên cứu của Dorn (2005)

cũng cho thấy rằng liều FSH ban đầu từ 150 - 250 IU/ ngày được áp dụng cho hầu hết các chu kỳ IVF.⁹⁰⁻⁹²

Theo hiệp hội VS và HTSS châu Âu đưa ra khuyến cáo cho liều FSH ban đầu trong IVF dựa theo tuổi: tuổi < 35 liều FSH 150 IU/ ngày, từ 35 - 39 tuổi là 225 IU/ngày và > 39 tuổi là 300 IU/ngày. Bên cạnh đó cần tham khảo một số yếu tố để KTBT đạt được kết quả tốt như là: nồng độ FSH cơ bản, các thông số dự trữ BT khác, đáp ứng BT trước đây và buồng trứng đa nang.

*** Các yếu tố khác**

+ Độ dài chu kỳ kinh nguyệt (CKKN) cũng được xem là một yếu tố để dự báo đáp ứng của BT khi KTBT. Theo B. Popovic độ dài CKKN chỉ có giá trị dự báo số nang noãn, không dự báo số noãn thu được. Phụ nữ có CKKN ngắn < 21 ngày có ít nang noãn hơn phụ nữ có CKKN dài > 35 ngày.⁹²

+ Tình trạng hút thuốc lá làm suy yếu chức năng của BT dẫn đến BT đáp ứng kém khi KTBT. Theo nghiên cứu của Popovic cho rằng tình trạng hút thuốc lá là một yếu tố dự báo cả số nang noãn và số noãn thu được khi KTBT. Phụ nữ không hút thuốc lá có số nang noãn và số noãn nhiều hơn so với phụ nữ hút thuốc lá khi KTBT.⁹²

1.8. NGHIÊN CỨU TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ 2 PHÁC ĐỒ FLARE-UP VÀ ANTAGONIST TRÊN NHÓM BỆNH NHÂN TIỀN LƯỢNG ĐÁP ỨNG KÉM.

1.8.1. Nghiên cứu trên thế giới

Nghiên cứu của tác giả Fasouliotis và cộng sự tại Israel so sánh hiệu quả của 2 phác đồ flare-up và antagonist trên đối tượng đáp ứng kém cho thấy số phôi chuyển ở phác đồ antagonist cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ flare-up ($p=0,046$).⁹ Thậm chí tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai lâm sàng ở phác đồ antagonist còn cao hơn so với phác đồ flare-up nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ có thai tiến triển ở phác đồ antagonist cao hơn có ý nghĩa so với phác đồ flare-up (23,9% và 7,3%, $p=0,03$).

Tác giả Malmusi và cộng sự trong nghiên cứu của mình năm 2006 tại Italia so sánh hiệu quả của 2 phác đồ flare-up và antagonist ghi nhận được tổng liều FSH ở phác đồ flare-up thấp hơn đáng kể so với phác đồ antagonist.¹⁰¹ Mặt khác, số trứng thu được và số phôi chất lượng tốt ở phác đồ antagonist lại cao hơn so với phác đồ flare-up ($p < 0,05$). Tỷ lệ thụ tinh ở phác đồ flare-up cao hơn (84% so với 63%; $p < 0,05$). Tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai lâm sàng ở 2 phác đồ không có sự khác biệt.

Nghiên cứu của tác giả Inna Berin và cộng sự lại ghi nhận sự tương đồng về đỉnh E2, tổng liều FSH, số trứng thu được và số phôi chuyển.¹⁰² Tỷ lệ có thai lâm sàng ở nhóm antagonist và flare-up lần lượt là 40,0% và 45,2% ($p > 0,05$). Tác giả kết luận rằng hiệu quả của 2 phác đồ tương đối như nhau nên đối với nhóm đáp ứng kém có thể sử dụng cả 2 phác đồ.

Tác giả Aysen và cộng sự trong nghiên cứu gần đây vào năm 2016 cho thấy tổng liều ở phác đồ flare-up cao hơn đáng kể so với phác đồ antagonist (3814 ± 819 so với 3539 ± 877 , $p < 0,05$). Số noãn MII trưởng thành và tỷ lệ làm tổ ở phác đồ flare-up cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm antagonist ($p < 0,05$). Tuy nhiên tỷ lệ thụ tinh và tỷ lệ có thai lâm sàng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ($p > 0,05$).¹⁰³

1.8.2. Nghiên cứu tại Việt Nam

Theo nghiên cứu của Nguyễn Việt Tiên và cộng sự (2006) đánh giá hiệu quả điều trị bệnh nhân có tiền sử đáp ứng kém bằng phác đồ ngắn agonist cho kết quả thời gian kích thích buồng trứng ngắn hơn, nồng độ E2 ngày hCG cao hơn so với nhóm có tiền sử đáp ứng kém dùng phác đồ antagonist.³

Nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hợi tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2007 so sánh hiệu quả của 2 phác đồ GnRH agonist flare-up và antagonist cho thấy thời gian kích thích buồng trứng ở nhóm flare-up ngắn hơn đáng kể so với nhóm antagonist ($9,5 \pm 0,8$ vs $9,8 \pm 0,9$, $p < 0,05$).² Nồng độ Estrogen và tỷ lệ bệnh nhân có phôi chuyển ở nhóm flare-up cao hơn có ý nghĩa so với nhóm antagonist. Tỷ lệ có thai ở nhóm flare-up cao hơn ở nhóm antagonist (23,4% vs 13,6%, $p < 0,05$).

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Là các bệnh nhân TTON đã tiên lượng định đáp ứng kém với kích thích buồng trứng tại Trung tâm Hỗ trợ Sinh sản - Bệnh viện Phụ sản Trung ương. Được nghiên cứu từ năm 2015 đến tháng 12/2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được tiên lượng đáp ứng kém dưới đây:
 - + Bệnh nhân có nồng độ AMH $\leq 1,25$ ng/ml hoặc/và
 - + Số nang noãn thứ cấp (AFC) ít hơn 5 nang.
- Các bệnh nhân đã được khám, chẩn đoán vô sinh và hồ sơ có đầy đủ thông tin trong bệnh án.
- Tình dịch đồ bình thường.
- Mỗi bệnh nhân chỉ kích thích buồng trứng 1 lần trong nghiên cứu này.
- Chỉ thu thập bệnh nhân chuyển phôi tươi vào nghiên cứu.
- Bệnh nhân tự nguyện đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân xin hoãn
- Bệnh nhân suy buồng trứng.
- Các bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn lựa chọn trên đều bị loại ra khỏi nghiên cứu này.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu này sử dụng thiết kế nghiên cứu so sánh hiệu quả của 2 phác đồ kích thích buồng trứng.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Đây là nghiên cứu so sánh giữa 2 phác đồ điều trị cho nên số lượng đối tượng nghiên cứu được tính theo công thức tính cỡ mẫu cho thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên của Tổ chức Y tế thế giới (WHO):

$$n = \frac{\left\{ Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

n = số lượng đối tượng cho mỗi nhóm

Mức ý nghĩa: $\alpha = 5\%$, $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

Lực mẫu: $1-\beta=80\%$, $Z_{1-\beta} = 0,84$

$p_1 = 45,2\%$: Tỷ lệ có thai lâm sàng của phác đồ flare-up.

$p_2 = 40,0\%$: Tỷ lệ có thai lâm sàng của phác đồ antagonist.

p_1 và p_2 được lấy theo nghiên cứu của Inna Berin và cộng sự năm 2010 tại New York, Hoa Kỳ.¹⁰²

Thay vào công thức tính cỡ mẫu ở trên tính được cỡ mẫu nghiên cứu cho mỗi phác đồ điều trị là 370 bệnh nhân. Dự kiến thêm 10% bệnh nhân huỷ chu kỳ do đáp ứng kém. Do đó, số bệnh nhân cuối cùng tham gia vào mỗi nhóm nghiên cứu là 417 bệnh nhân.

2.2.3. Cách chọn mẫu

Khi bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn, chúng tôi sẽ thực hiện nhập thông tin của bệnh nhân vào phần mềm Excel.

Bệnh nhân được quản lý bằng phần mềm Microsoft Excel các thông tin cá nhân bao gồm tuổi, địa chỉ, nghề nghiệp, AMH, AFC.

Phần mềm Microsoft Excel sẽ tự động ẩn tên và đưa ra một mã số cho bệnh nhân sau đó tự phân vào một trong nhóm nghiên cứu đảm bảo số lượng đối tượng nghiên cứu của 2 nhóm bằng nhau. Một nhân viên của Trung tâm Hỗ trợ sinh sản - Bệnh viện Phụ sản trung ương sẽ chịu trách nhiệm xin hội chẩn và thực hiện phác đồ thuốc.

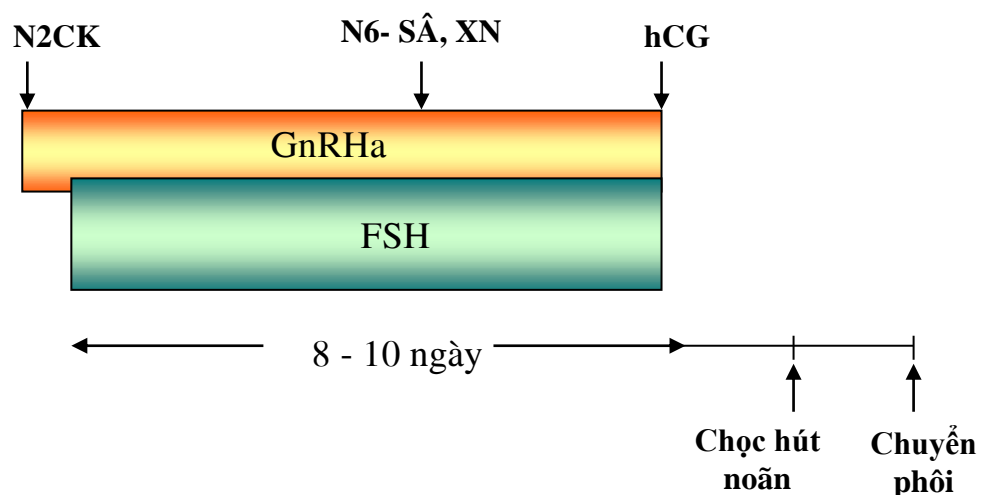
2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

Xác định tất cả các bệnh nhân có nguy cơ đáp ứng kém bao gồm những bệnh nhân có nồng độ AMH $\leq 1,25\text{ng/ml}$ và/hoặc số nang noãn thứ cấp (AFC) ít hơn 5 nang. Sau đó phân bổ ngẫu nhiên vào 2 phác đồ dưới đây:

* *Sử dụng phác đồ flare - up:*

GnRHa flare-up được cho từ đầu chu kỳ kinh nguyệt kết hợp với FSH.

Cách dùng thuốc: bắt đầu từ ngày 2 chu kỳ kinh dùng GnRHa. Liều FSH ban đầu được cho dựa vào tuổi, XNNT, số nang cơ sở 2 BT, tiền sử đáp ứng với KTBT của BT... Thông thường liều khởi đầu của phác đồ ngắn là từ 150 - 200 IU/ngày.



Hình 2.1. Sơ đồ phác đồ flare - up

*** Phác đồ sử dụng GnRH antagonist**

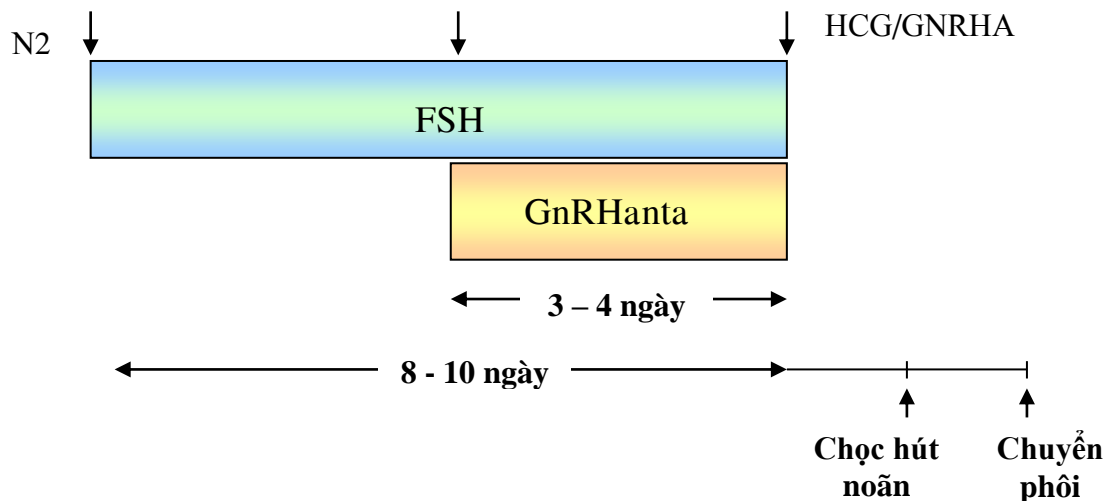
KTBT bằng FSH từ ngày thứ 2 - 3 chu kỳ kinh nguyệt, GnRH đối vận bắt đầu quanh thời điểm có nguy cơ tăng LH nội sinh.

Cách dùng thuốc:

+ Bắt đầu từ ngày 2 hoặc ngày 3 chu kỳ dùng FSH. Liều FSH ban đầu được cho dựa vào tuổi, xét nghiệm nội tiết, số nang cơ sở 2 BT, tiền sử đáp ứng với KTBT của BT...

+ GnRH antagonist được cho từ mũi tiêm FSH thứ 6. Liều GnRHant (Orgalutran) thông thường 0,25 mg/ngày.

+ Khi có ít nhất 1 nang kích thước ≥ 18 mm hoặc 2 nang kích thước từ 17 mm thì tiêm hCG để trưởng thành noãn. Liều hCG thường 5.000 - 10.000IU. Trong một số trường hợp nguy cơ quá kích BT (QKBT) có thể thay thế hCG bằng GnRH agonist để trưởng thành noãn, liều thông thường 0,2 mg tiêm cách GnRH antagonist tối thiểu 12 giờ^{78,106}.



Hình 2.2. Sơ đồ phác đồ GnRH antagonist cố định.

2.2.5. Các biến số nghiên cứu

* *Đặc điểm bệnh nhân*

- Tuổi: nhóm tuổi từ dưới 20, 20 đến 24..., tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu.
- Loại vô sinh: VSI, VSII
- Nguyên nhân vô sinh, thời gian vô sinh, BMI, tiền sử phụ khoa (phẫu thuật: UBT, u xơ, lạc nội mạc tử cung...) số lần làm IVF trước đó, các xét nghiệm nội tiết trước khi dùng, thuốc nang sơ cấp.

* *Đặc điểm dùng phác đồ flare-up*

- Liều FSH ban đầu: liều trung bình, max-min
- Số ngày dùng FSH: liều trung bình, max-min
- Tổng liều FSH: liều trung bình, max-min

* *Đặc điểm dùng phác đồ antagonist:*

- Liều FSH ban đầu: liều trung bình, max-min
- Số ngày dùng FSH: liều trung bình, max-min
- Tổng liều FSH: liều trung bình, max-min

* *Kết quả của mỗi phác đồ được đánh giá qua:*

- Số nang trưởng thành trên siêu âm: được đánh giá trên siêu âm đầu dò âm đạo vào ngày thứ 5, ngày thứ 7, ngày tiêm hCG.
- Độ dày niêm mạc tử cung: được đánh giá trên siêu âm đầu dò âm đạo vào ngày thứ 5, ngày thứ 7, ngày tiêm hC và ngày chuyển phôi.
- Nồng độ E₂
- Số noãn chọc hút được
- Cách thụ tinh IVF/ISCI
- Tỷ lệ thụ tinh
- Số phôi thụ tinh
- Số phôi chuyển
- Số phôi đông lạnh
- Cách thức chuyển phôi

- Tỷ lệ có thai sinh hóa: là những trường hợp thử beta hCG dương tính nhưng khi tiếp tục theo dõi thai thì không có túi ối hoặc ra kinh.
- Tỷ lệ có thai lâm sàng: là những trường hợp phát hiện túi ối trên siêu âm.
- Tỷ lệ ngừng chu kỳ - lý do ngừng
- Tác dụng phụ, không mong muốn của mỗi phác đồ.
- Tuổi, tiền sử, bệnh sử, chẩn đoán qua thăm khám và hỏi bệnh.
- Tỷ lệ có thai lâm sàng.

2.2.6. Tiêu chuẩn về mức độ tương đồng giữa 2 nhóm nghiên cứu

Để so sánh có giá trị giữa 2 nhóm nghiên cứu thì các đối tượng trong 2 nhóm nghiên cứu phải tương đồng ở càng nhiều tiêu chí đặc điểm cận lâm sàng và đặc điểm cá nhân thì càng tốt. Tuy nhiên, giới hạn trong mục tiêu nghiên cứu của chúng tôi thì sự tương đồng của 2 nhóm nghiên cứu được thể hiện qua sự đồng nhất của các yếu tố như tuổi, thời gian vô sinh, nồng độ FSH, LH, E2, Prolactin, tiền sử đáp ứng kém và kết quả tinh dịch đồ.

2.3. CÁC QUY TRÌNH ĐIỀU TRỊ VÀ TIÊU CHUẨN ĐÁNH GIÁ SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

2.3.1. Quy trình kích thích buồng trứng

2.3.1.1. Khám lâm sàng và xét nghiệm

Trước khi bắt đầu thực hiện các quy trình thụ tinh ống nghiệm, mỗi cặp vợ chồng đều được khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cơ bản.

*** Đối với người vợ:**

- Khám phụ khoa tổng quát.
- Xét nghiệm: HbsAg, TPHA, HIV, Chlamydia, công thức máu, sinh hóa máu, xét nghiệm nội tiết cơ bản FSH, LH, E2 vào ngày 2 của chu kỳ kinh.
- Siêu âm tử cung và hai buồng trứng.

*** Đối với người chồng:**

➤ Khám nam khoa tổng quát.

Xét nghiệm: HbsAg, TPHA, HIV và tinh dịch đồ.

2.3.1.2. Phương pháp KTBT

Đối tượng nghiên cứu trong nhóm nghiên cứu 1 và nhóm nghiên cứu 2 được dùng hai phác đồ KTBT theo cách chọn mẫu ngẫu nhiên phân tầng:

❖ *Nhóm nghiên cứu 1:* sử dụng phác đồ flare-up

+ Bắt đầu tiêm dưới da GnRH agonist 0,1mg (Diphereline, Ipsen, Pháp) 1 ống/ngày vào ngày 2 vòng kinh. Ngày 3 vòng kinh tiêm rFSH (Puregon hoặc Gonal-F) liều rFSH tùy theo từng bệnh nhân và GnRH agonist (Diphereline, Ipsen, Pháp) giảm đi một nửa còn 0,05mg/ngày, duy trì đến ngày tiêm hCG (Pregnyl, Organon, Hà Lan).

❖ *Nhóm nghiên cứu 2:* sử dụng phác đồ antagonist.

Bệnh nhân được tiêm FSH tái tổ hợp từ ngày 2 của chu kỳ. Bắt đầu sử dụng antagonist (Orgalutran 0,25mg) 1 ống/1 ngày bắt đầu từ mũi FSH thứ 6.

2.3.1.3. Theo dõi sự phát triển của nang noãn

- Đối với phác đồ flare-up và phác đồ antagonist: sau khi tiêm rFSH (Puregon hoặc Gonal-F) 7 ngày thì xét nghiệm định lượng E₂ và siêu âm theo dõi sự phát triển của nang noãn vào ngày thứ 8 nếu thấy nang noãn > 14mm thì siêu âm hàng ngày, nếu thấy nang noãn ≤ 13mm thì siêu âm sau 2 ngày. Đến khi có 2 nang có đường kính ≥ 18mm hoặc 1 nang có đường kính ≥ 18mm và 2 nang có đường kính 17mm, nồng độ E₂ khoảng 150-200 pg/ml cho một nang trưởng thành thì tiêm hCG (Pregnyl, Organon, Hà Lan) từ 5000-10000 IU giúp tạo đỉnh LH và sự trưởng thành của noãn, giúp khối OCC tách ra khỏi lớp tế bào hạt.

Sau 34-36 giờ tiêm hCG thì tiến hành chọc hút noãn, chuyển phôi sau 96 giờ chọc hút noãn (phôi ngày 3).

2.3.1.4. Chọc hút noãn và nuôi cấy phôi

Tinh trùng của chồng bệnh nhân được lấy vào lọ vô trùng trong ngày chọc hút trứng. Bệnh nhân phải kiêng giao hợp trước đó 2 - 3 ngày. Mẫu sau khi suất tinh để ly giải trong 20-30 phút ở 37⁰C. Sau khi ly giải mẫu được đánh giá, mật độ tinh trùng và độ di động theo WHO 1999 với mẫu bình thường, tinh trùng được xử lý bằng quay ly tâm trong môi trường thang nồng độ Spermgrad. Sau đó rửa lại bằng Sperm-rinse và cuối cùng bôi lên trong 1,5 ml môi trường IVF (Vitrolife- Thủy Điền).

Trứng được đánh giá thụ tinh sau khi cho tiếp xúc với tinh trùng 12-14 giờ đối với ICSI và 16-18 giờ đối với IVF đơn thuần. Đánh giá chất lượng phôi vào ngày 2 (sau chọc hút 72 giờ) hoặc ngày 3 (sau chọc hút 96 giờ) để giữ lại một số cho chuyển phôi tươi, các phôi còn dư sẽ được đông lạnh.

2.3.1.5. Chuyển phôi

Chuyển phôi vào buồng tử cung ngày 3 (96 giờ) sau khi hút noãn dưới sự hướng dẫn của siêu âm đường bụng.

2.3.1.6. Hỗ trợ pha hoàng thể

Hỗ trợ pha hoàng thể bằng Utrogestan đặt âm đạo với liều mỗi ngày 800 mg, bắt đầu ngay sau hút noãn.

2.3.1.7. Xác định có thai

Định lượng β hCG 14 ngày sau chuyển phôi. Nếu có thai thì siêu âm xác định túi thai 4 tuần sau chuyển phôi. Xác định số túi thai và sự hoạt động của tim thai.

2.3.2. Các tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả của hai phác đồ KTBT

Các thuật ngữ và các tiêu chuẩn đánh giá trong nghiên cứu này được áp dụng theo Ủy ban quốc tế theo dõi về kỹ thuật hỗ trợ sinh sản và tổ chức y tế thế giới (The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and WHO).^{16,32}

- Đánh giá BMI: (BMI = cân nặng (kg)/chiều cao² (m))
 - BMI: < 18,5: thấp cân.
 - BMI: 18,5-22,9: bình thường.
 - BMI: ≥ 23: dư cân.
- Tiêu chuẩn về tinh dịch đồ bình thường: theo tiêu chuẩn của WHO năm 2010 ¹⁰⁷.
 - Thể tích tinh dịch: 2 ml.
 - Mật độ tinh trùng: ≥ 15 triệu/ml.
 - Tinh trùng di động tiến tới nhanh A: ≥ 25%.
hoặc A + B ≥ 50% (B là tinh trùng di động tiến tới chậm).
 - Tỷ lệ tinh trùng sống ≥ 58%.
Tỷ lệ tinh trùng có hình dạng bình thường ≥ 4 %.

*** Tiêu chuẩn độ dày niêm mạc tử cung**

- Phân độ dày NMTC làm 3 nhóm khác nhau: độ dày NMTC < 8mm, từ 8-12mm và > 12mm.

- Chúng tôi chọn độ dày NMTC ≥ 8mm để đánh giá khả năng làm tổ của phôi trong BTC.

*** Tiêu chuẩn đánh giá noãn sau chọc hút**

Sau khi chọc hút, chất lượng noãn thường được đánh giá đại thể qua kính hiển vi với độ phóng đại 20x. Noãn trưởng thành là noãn ở giai đoạn giảm phân thứ 2 (MII), noãn chưa trưởng thành là noãn ở giai đoạn giảm phân 1 (MI) hoặc noãn non (GV).

Bảng 2.1. Phân loại chất lượng noãn¹⁰⁹

Chất lượng noãn	Mô tả	
Noãn trưởng thành (MII)	Tốt	Noãn có hình tròn, quan sát thấy 1 thể cực (PB), bào tương mịn và khoang quanh noãn bình thường (bằng đường kính của PB).
	Trung bình	Noãn có hình tròn, quan sát thấy 1 thể cực (PB), khoang quanh noãn bình thường (bằng đường kính của PB). Bào tương không đồng đều.
	Xấu	Hình dạng noãn bất thường nhưng thể cực (PB) phân mảnh hoặc không quan sát thấy, bào tương không đồng đều, tập trung. Không có khoang quanh noãn hoặc khoang quanh noãn rất hẹp.
Chưa trưởng thành	MI	Phức hợp noãn-tế bào hạt giãn hoặc có thể co chặt. Không quan sát thấy thể cực thứ nhất (PB) Bào tương sáng, mịn.
	GV	Phức hợp noãn-tế bào co chặt. Bào tương tối màu. Kích thước nhỏ.

*** Tiêu chuẩn đánh giá có thụ tinh**

- Được thực hiện sau 16-20 giờ sau cấy dưới kính hiển vi đảo ngược.
- Trứng thụ tinh thường có 2 tiền nhân (2PN) và 2 thể cực (2PB).
- Tỷ lệ thụ tinh = số noãn thụ tinh/ tổng số noãn ICSI.
- Một số trường hợp khác:
 - + Không thụ tinh: không có 2PN
 - + Trứng thoái hoá
 - + 1PN: thường do trứng bị thoái hoá
 - + 3PN, 4PN do nhiều tinh trùng xâm nhập vào 1 trứng hoặc 1 thể cực chưa phóng thích hay 2PN và 1 không bào.

*** Tiêu chuẩn đánh giá phôi ngày 3 theo được sử dụng tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản quốc gia (dựa vào Đồng thuận Istanbul ¹¹⁰)**

- Sau cấy 72 giờ, phôi sẽ được kiểm tra dưới kính hiển vi đảo ngược. Phôi được gọi là có chất lượng tốt vào ngày 3 sau thụ tinh khi có từ 8 phôi bào trở lên hoặc đã chuyển sang hình thái của phôi dâu, không có các phôi bào đa nhân, dưới 20% mảnh vỡ (fragment).

- Đồng thuận Istanbul chia chất lượng phôi thành 3 độ từ độ 1 đến độ 3 tuy nhiên Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Quốc gia - Bệnh viện Phụ sản Trung ương bổ sung thêm độ 4 để đánh giá những phôi không có khả năng chuyển phôi và tư vấn người bệnh tiết kiệm chi phí lưu trữ và tăng hiệu quả điều trị.

Bảng 2.2. Đánh giá chất lượng phôi vào giai đoạn phân chia ngày 3 được sử dụng tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản dựa vào Đồng thuận Istanbul ¹¹⁰

Chất lượng phôi ngày 3	Mô tả (68±1 giờ sau IVF/ICSI)
Độ 4 Rất tốt	8 tế bào
	Mảnh vỡ tế bào <10%
	Kích thước phôi bào phù hợp với ngày 3
	Không có phôi bào đa nhân
Độ 3 Tốt	6-8 phôi bào
	Mảnh vỡ tế bào 10%-25%
	Kích thước phôi bào phù hợp với đa số phôi bào
	Không có bằng chứng của phôi bào đa nhân
Độ 2 Trung bình	< 6 phôi bào
	Mảnh vỡ tế bào > 25%
	Kích thước phôi bào không phù hợp với ngày 3
	Có bằng chứng của phôi bào đa nhân
Độ 1 Xấu	4 phôi bào (hoặc ít hơn)
	Mảnh vỡ tế bào >50%
	Kích thước phôi bào không đồng đều
	Đa nhân

*** Tiêu chuẩn đánh giá kỹ thuật chuyển phôi**

- Chuyển phôi dễ: đưa catheter chứa phôi vào buồng tử cung dễ dàng, catheter sạch.

- Chuyển phôi khó: phải cặp cổ tử cung kéo ra thì mới đưa được catheter vào buồng tử cung hoặc sau khi chuyển phôi kiểm tra thấy máu ở catheter chứa phôi hoặc sót phôi.

*** Tiêu chuẩn đánh giá tổng điểm phôi**

Tổng điểm phôi được đánh giá dựa vào cộng điểm của điểm chất lượng phôi, điểm kỹ thuật chuyển phôi, điểm độ dày niêm mạc tử cung trên mỗi bệnh nhân như sau:

- Điểm chất lượng phôi

+ 2 điểm: có ≥ 2 phôi độ III

+ 1 điểm: có 1 phôi độ III

+ 0 điểm: không có phôi độ III

- Điểm kỹ thuật chuyển phôi

+ 2 điểm: catheter sạch, không sót phôi, không kẹt cổ tử cung, không nong cổ tử cung

+ 1 điểm: catheter có nhày hoặc kẹt cổ tử cung, không sót phôi, không nong cổ tử cung.

+ 0 điểm: catheter có máu hay có sót phôi hay nong cổ tử cung.

- Điểm độ dày niêm mạc tử cung

+ 2 điểm: niêm mạc tử cung từ 8-14mm

+ 1 điểm: $7\text{mm} \leq \text{NMTC} < 8\text{mm}$ hay $\text{NMTC} = 14\text{mm}$.

+ 0 điểm: $\text{NMTC} < 7\text{mm}$ hay $> 14\text{mm}$.

- Tổng điểm phôi:

+ 6 điểm: rất tốt

+ 5 điểm: tốt

+ 4 điểm: trung bình

+ ≤ 3 điểm: kém

- Xác định tỷ lệ làm tổ = tổng số túi ối/tổng số phôi chuyển.

*** Xác định có thai sinh hóa.**

Định lượng β hCG trong máu 2 tuần sau chuyển phôi. Nếu β hCG < 25 IU/l là không có thai. Thai sinh hóa là khi có thai xác định bằng β hCG \geq 25 IU/l nhưng không phát triển thành thai lâm sàng.

*** Tỷ lệ thai lâm sàng**

- Tỷ lệ thai lâm sàng/chu kỳ = số trường hợp có thai lâm sàng/số trường hợp chọc hút.
- Tỷ lệ thai lâm sàng/chuyển phôi = số trường hợp có thai lâm sàng/số trường hợp chuyển phôi.
- Tỷ lệ đa thai = số trường hợp \geq 2 thai có hoạt động tim thai/số trường hợp có thai lâm sàng có hoạt động tim thai.

Thai lưu được xác định bằng siêu âm khi có túi ối nhưng không có hoạt động của tim thai ở tuổi thai 8 tuần hoặc đã có hoạt động của tim thai sau đó không còn hoạt động của tim thai nữa.

2.4. PHƯƠNG TIỆN VÀ THUỐC DÙNG TRONG NGHIÊN CỨU

2.4.1. Thuốc được sử dụng trong nghiên cứu

- GnRH agonist:

+ Triptorelin (Diphereline 0,1mg, Ipsen, Pháp) dạng dung dịch tiêm dưới da.

- GnRH antagonist (Orgalutran 0,25mg) dạng ống

- FSH tái tổ hợp:

+ Follitropin alfa (Gonal-F, hãng sản xuất Merk-Serono, ý) dạng bút tiêm dưới da có nhiều hàm lượng từ 300 IU đến 450 IU.

+ Follitropin beta (Puregon, hãng sản xuất Organon, Hà Lan), dạng bút tiêm có nhiều hàm lượng từ 150 IU đến 400 IU.

- LH tái tổ hợp: Lutropin alfa (Luveris, hãng sản xuất Merk-Serono, Pháp), dạng tiêm hàm lượng 75 IU.

- hCG (Pregnyl, hãng sản xuất Organon, Hà Lan), dạng tiêm hàm lượng 5000 IU.

- Choriogonadotropin alfa (Ovitrelle 250 mcg) dạng bút tiêm dưới da có hàm lượng 250 mcg.

2.4.2. Dụng cụ dùng trong nghiên cứu

- Máy siêu âm đầu dò âm đạo tần số 7,5MHz hãng Aloka (Nhật)

- Máy AXSIM ABBOTT (Hoa Kỳ):

+ Định lượng các hormon bằng kỹ thuật E.I.A: FSH (IU/l), LH (IU/l), E₂ (pg/ml).

+ Định lượng βhCG (IU/l)

- Tủ cấy 5% CO₂ 37⁰C themoforma (Hoa Kỳ), tủ ấm: ủ noãn và nuôi cấy phôi.

- Tủ thao tác vô trùng: dùng để thực hiện những thao tác cần đảm bảo vô trùng như rửa tinh trùng, tìm trứng, tách trứng, rửa trứng, chuẩn bị môi trường, rửa phôi.

- Máy lọc không khí có màng HEPA để vô trùng không khí

- Kính hiển vi thường, kính hiển vi soi nổi, kính hiển vi đảo ngược.

- Bộ vi thao tác dùng trong kỹ thuật ICSI.

- Bàn chống rung dùng để đặt kính hiển vi đảo ngược thực hiện kỹ thuật ICSI.

- Máy lắc trộn, máy quay ly tâm

- Các loại pipette: micropipette có nhiều cỡ 0,5 - 10μl, 50-200μl dùng để hút các thể tích nhỏ, sử dụng đầu cone vô trùng để rửa trứng sau khi chọc hút, tìm trứng. Pump pipette để thao tác giữa giao tử với phôi, để tách cumulus và rửa trứng.

- Ống nghiệm vô trùng đáy tròn 5ml, 14ml.
- Kim chọc hút trứng 17G, 300mm và catheter Genesis để chuyển phôi.
- IVF chamber: bên trong có 1 kính hiển vi soi nổi có bộ ấm.
- Đĩa petri 100x20mm để tìm trứng, đĩa petri 35x10mm để nhặt trứng sau chọc hút, đĩa tách trứng petri 60x15mm, đĩa IVF đĩa petri 30x10mm. Đĩa petri vô trùng, làm bằng nhựa polystyrene, sử dụng 1 lần.
- Hộp cấy nắp rời để rửa trứng, tách cumulus, tách phôi.
- Hộp cấy falcon nắp dính làm IVF.
- ống tiêm 10ml loại không có dầu để tránh độc cho trứng và phôi.
- Cồn 70⁰ để kéo pipette pasteur dùng tách trứng, không dùng cồn 90⁰ vì có đồng độc cho trứng và phôi.
- Các môi trường nuôi cấy trứng, phôi và chuyển phôi, môi trường để chuẩn bị tinh trùng: môi trường aspiration, môi trường flushing, môi trường IVF, môi trường UTM hay Embryo Glue dùng làm môi trường chuyển phôi.

2.5. XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Dùng phương pháp tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn. Dùng phương pháp thử nghiệm T-student để so sánh hai số trung bình, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.
- Dùng phương pháp tính χ^2 để so sánh hai tỷ lệ, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.
- Dùng phương pháp hồi quy tuyến tính bội và phân tích stepwise để tính yếu tố tiên đoán đáp ứng buồng trứng giữa số noãn thu được, liều FSH ban đầu và tuổi, BMI, nồng độ FSH, LH, E₂ ngày 3 vòng kinh, số lượng nang noãn thứ cấp.
- Tất cả số liệu được xử lý theo chương trình phần mềm SPSS 16.0 và Epi 6.0.

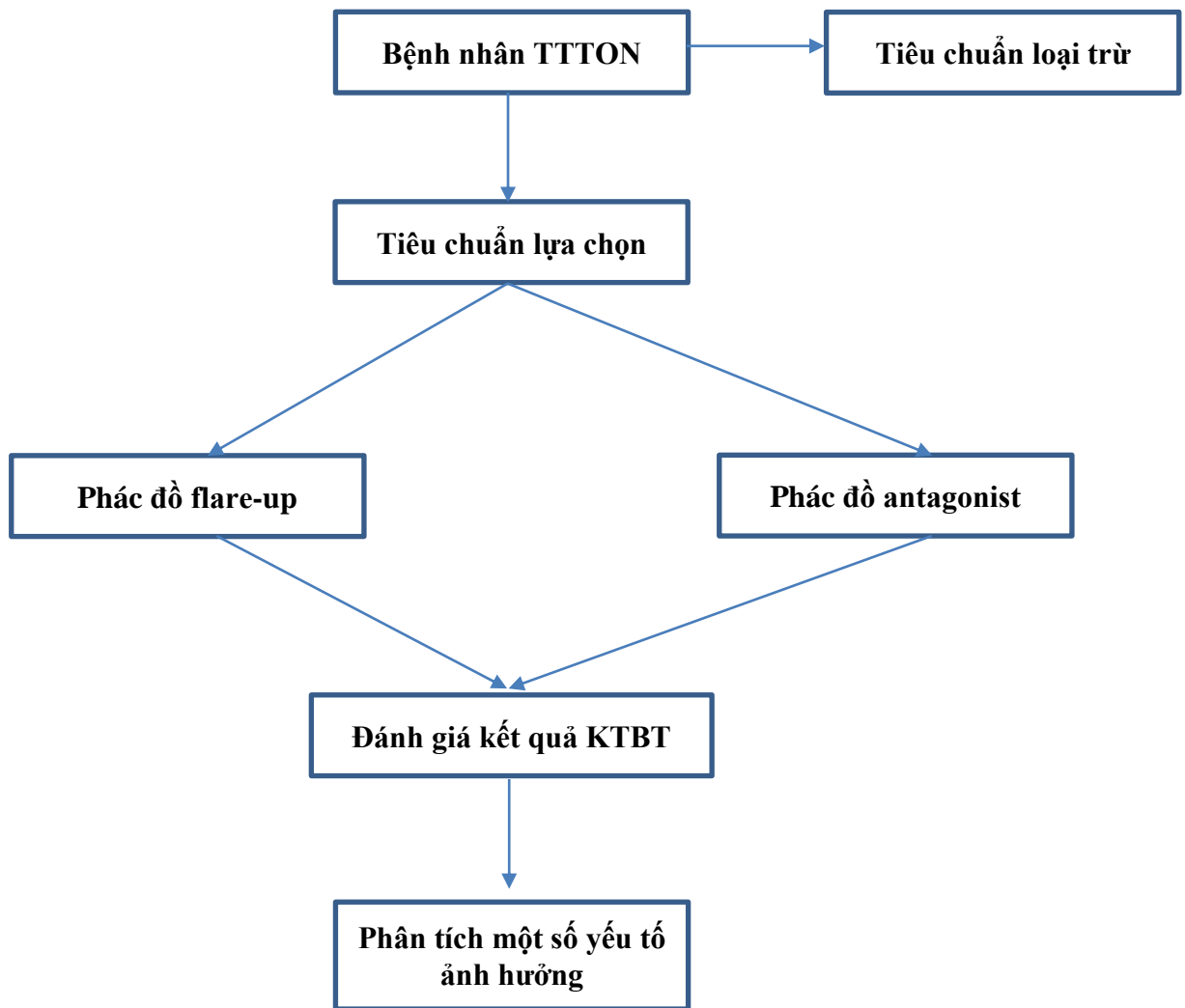
2.6. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng đạo đức của trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Phụ sản Trung ương trước khi được tiến hành tại Bệnh viện.

Tất cả các hoạt động nghiên cứu này đều được tiến hành tại bệnh viện Phụ sản Trung ương và đều tuân thủ nghiêm ngặt các quy định, nguyên tắc, chuẩn mực về đạo đức nghiên cứu y sinh học của Việt Nam, phù hợp với các chuẩn mực chung của quốc tế.

Trong nghiên cứu không gây nguy hiểm và các tác dụng xấu cho người bệnh. Mẫu nghiên cứu bao gồm các câu hỏi phỏng vấn người bệnh, thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng và cuối cùng là điều trị theo các điều luật về Y tế của Việt Nam.

Tất cả người bệnh đều tự nguyện tham gia nghiên cứu và họ có thể dừng không tham gia bất cứ lúc nào vì một lý do nào đó.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện từ năm 2015 đến năm 2018 với tổng số bệnh nhân được thu thập vào nghiên cứu là 417 bệnh nhân ở phác đồ flare-up và 417 bệnh nhân ở phác đồ antagonist.

3.1.1. Phân loại theo nhóm tuổi

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Flare-up		Antagonist		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
< 30	33	7,9	41	9,8	0,58
30-34	80	19,2	76	18,2	
35-39	150	36,0	160	38,4	
> 40	154	36,9	140	33,6	
Tổng	417	100,0	417	100,0	
$\bar{X} \pm SD$	37,5±5,3		36,5±5,2		0,12
Min-max	28-45		27-47		

Nhóm tuổi trên 30 chiếm tỷ lệ lớn. Sự khác biệt giữa các nhóm tuổi giữa 2 phác đồ không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tuổi trung bình của phác đồ flare-up là 37,5±5,3 tuổi và của phác đồ antagonist là 36,5±5,2 tuổi. Sự khác biệt về tuổi trung bình không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo loại vô sinh

Loại vô sinh	Flare-up		Antagonist		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Vô sinh I	158	37,9	179	42,9	0,14
Vô sinh II	259	62,1	238	57,1	
Tổng	417		417		

Tỷ lệ vô sinh II chiếm đa số ở cả 2 phác đồ flare-up và antagonist. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 phác đồ ($p>0,05$).

Bảng 3.3. Phân loại theo thời gian vô sinh

Thời gian VS	Flare-up		Antagonist		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≤ 5 năm	245	58,7	259	62,1	0,32
> 5 năm	172	41,3	158	37,9	
Tổng	417		417		
$\bar{X} \pm SD$	5,9 \pm 4,3		5,5 \pm 4,0		0,41
Min-max	1-20		1-15		

Thời gian vô sinh dưới 5 năm chiếm tỷ lệ 58,7% ở phác đồ flare-up và 62,1% ở phác đồ antagonist. Thời gian vô sinh trung bình ở 2 nhóm lần lượt là 5,9 \pm 4,3 năm và 5,5 \pm 4,0 năm. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

Bảng 3.4. Phân loại theo FSH ngày 3

FSH ngày 3	Flare-up		Antagonist		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
< 10 IU/l	312	74,8	305	73,1	0,58
≥ 10 IU/l	105	25,2	112	26,9	
Tổng	417		417		
$\bar{X} \pm SD$	9,9±3,3		9,7±2,2		0,31
Min-max	7,4-15,2		6,4-16,8		

Đa số bệnh nhân có nồng độ FSH dưới 10 IU/l ở cả 2 phác đồ. Bệnh nhân có nồng độ FSH dưới 10 IU/l ở phác đồ flare-up là 74,8% và ở phác đồ antagonist là 73,1%. Nồng độ FSH trung bình ở phác đồ flare-up là 9,9±3,3 IU/l và phác đồ antagonist là 9,7±2,2 IU/l. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.1.2. Phân loại theo BMI

Bảng 3.5. Phân bố bệnh nhân theo BMI

BMI	Flare-up		Antagonist		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
< 18,5	52	12,5	75	18,0	0,06
18,5 - 22,9	297	71,2	299	71,7	
≥ 23	68	16,3	43	10,3	
Tổng số	417		417		
Min-max	17,6-25,0		17,0-24,9		

BMI từ 18,5 đến 22,9 chiếm tỷ lệ lớn, ở phác đồ flare-up chiếm tỷ lệ 71,2% và ở phác đồ antagonist chiếm tỷ lệ 71,7%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.1.3. Nguyên nhân vô sinh

Bảng 3.6. Nguyên nhân vô sinh

Nguyên nhân vô sinh	Flare-up		Antagonist		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Do vòi	138	33,1	132	31,7	0,65
Không rõ nguyên nhân	183	43,9	173	41,5	
Khác	96	23,0	112	26,8	
Tổng số	417		417		

Nguyên nhân vô sinh do vòi và không rõ nguyên nhân chiếm tỷ lệ lớn. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ($p>0,05$).

3.1.4. Tiền sử đáp ứng kém

Bảng 3.7. Tiền sử đáp ứng kém

Tiền sử đáp ứng kém	Flare-up		Antagonist		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Không	146	34,5	167	40,0	0,13
Có	271	65,5	250	60,0	
Tổng số	417		417		

Bệnh nhân có tiền sử đáp ứng kém ở nhóm flare-up là 271/417 chiếm tỷ lệ 65,5% và 250/417 chiếm tỷ lệ 60,0% ở nhóm antagonist. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 phác đồ với $p>0,05$.

3.1.5. Tiền sử phẫu thuật buồng trứng

Bảng 3.8. Phẫu thuật buồng trứng

Tiền sử phẫu thuật buồng trứng	Flare-up		Antagonist		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Có	115	27,6	98	23,5	0,18
Không	302	72,4	319	76,5	
Tổng số	417		417		

Ở phác đồ flare-up tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật buồng trứng là 27,6% cao hơn phác đồ antagonist là 23,5%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.1.6. Các xét nghiệm đánh giá dự trữ buồng trứng

Bảng 3.9. Các xét nghiệm đánh giá dự trữ buồng trứng

Các hormon cơ bản	Flare-up (n=417)	Antagonist (n=417)	p
FSH cơ bản (IU/L)	9,9±3,3	9,7±2,2	0,15
LH cơ bản (IU/l)	4,5±2,1	4,4±1,9	0,61
E2 cơ bản (pg/ml)	40,3±15,9	44,0±13,8	0,24
AFC (nang)	4,0±1,9	4,2±1,8	0,47
AMH (ng/ml)	0,8±0,1	0,7±0,3	0,09

Nồng độ các chất nội tiết và siêu âm đếm số nang thứ cấp (AFC) được thực hiện vào ngày thứ 2 hoặc 3 của chu kỳ kinh nguyệt. Nồng độ AMH trung bình ở phác đồ flare-up là $0,8 \pm 0,1$ ng/ml và antagonist là $0,7 \pm 0,3$ ng/ml. Nồng độ trung bình các hormone nội tiết cơ bản, AMH và số nang thứ cấp trung bình tương đồng ở 2 nhóm với $p > 0,05$.

Bảng 3.10. Phân loại theo số nang AFC

AFC	Flare-up		Antagonist		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≤ 5 nang	342	82,0	333	79,9	0,43
> 5 nang	75	18,0	84	20,1	
Tổng	417		417		
$\bar{X} \pm SD$	4,0±1,9		4,2±1,8		>0,05

Số nang thứ cấp AFC dưới 5 nang chiếm tỷ lệ lớn ở cả 2 nhóm phác đồ. Ở phác đồ flare-up bệnh nhân có AFC dưới 5 chiếm tỷ lệ 82,0% và 79,9% ở nhóm phác đồ antagonist. Số nang AFC trung bình ở phác đồ flare-up là 4,0±1,9 nang và ở phác đồ antagonist là 4,2±1,8 nang. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.1.7. Tinh dịch đồ

Bảng 3.11. Tinh dịch đồ

Tinh dịch đồ	Flare-up (n=417)	Antagonist (n=417)	p
Mật độ tinh trùng (triệu/ml)	45,2±15,0	40,6±20,3	0,32
Tỷ lệ tinh trùng di động (A+B) %	53,2±31,9	57,0±26,1	0,26
Tỷ lệ bình thường (%)	12,3±2,4	10,8±3,3	0,10

Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu về chất lượng và số lượng tinh trùng ($p>0,05$).

3.2. ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ FLARE-UP VÀ PHÁC ĐỒ ANTAGONIST TRONG QUÁ TRÌNH KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG

3.2.1. Liều FSH khởi đầu

Bảng 3.12. Liều FSH khởi đầu.

Liều FSH khởi đầu (IU)	Flare-up (n=417)		Antagonist (n=417)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≤300	21	5,0	22	5,3	0,09
300-400	126	30,2	120	28,8	
400-450	226	54,2	250	59,9	
>450	44	10,6	25	6,0	
Tổng số	417		417		

Liều FSH khởi đầu giữa 2 phác đồ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Liều thấp nhất là 225 IU và liều cao nhất là 600 IU.

3.2.2. Đánh giá sự thay đổi của các nội tiết cơ bản trong quá trình KTBT của hai phác đồ

3.2.2.1. Đánh giá sự thay đổi nồng độ E2

Bảng 3.13. Đánh giá sự thay đổi nồng độ E2

E2 (pg/ml)	Flare-up (n=417)	Antagonist (n=417)	p
Ngày 2	35,8±16,5	36,3±17,5	0,54
Ngày hCG	2704,7±1648,5	2697,5±1756,9	0,61

Nồng độ E2 trung bình ngày 2 của vòng kinh của 2 phác đồ tương đương với nhau ($p > 0,05$). Nồng độ E2 trung bình ngày tiêm hCG ở phác đồ antagonist là 2697,5±1756,9 cao hơn phác đồ flare-up là 2704,7±1648,5 ($p > 0,05$).

3.2.2.2. Đánh giá sự thay đổi nồng độ progesterone (P4)

Bảng 3.14. Đánh giá sự thay đổi nồng độ P4

P4 (ng/ml)	Flare-up (n=417)	Antagonist (n=417)	p
Ngày 2	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,2	0,90
Ngày hCG	1,6 ± 0,4	1,5 ± 0,3	0,76

Nồng độ progesterone trung bình ngày 2 và ngày hCG không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.3. Đánh giá đặc điểm của chu kỳ kích thích buồng

Bảng 3.15. Đánh giá đặc điểm của chu kỳ kích thích buồng trứng.

Đặc điểm chu kỳ kích thích buồng trứng	Flare-up (n=375)	Antagonist (n=367)	p
Số ngày tiêm FSH (ngày)	10,3±1,2	9,4±1,3	0,01
Tổng liều FSH (IU)	3510,5±995,4	3262,8±881,5	0,04
Số nang ≥ 14 mm ngày tiêm hCG	5,0±1,2	5,7±1,5	0,03
Độ dày niêm mạc tử cung (mm)	10,6±2,4	10,8±2,3	0,11

Độ dày niêm mạc tử cung trung bình của 2 phác đồ lần lượt là 10,6±2,4 và 10,8±2,3 mm. Hình ảnh của niêm mạc tử cung của 2 phác đồ tương đương nhau giữa 2 phác đồ. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 phác đồ về các đặc điểm trên ($p > 0,05$).

Ngày tiêm FSH trung bình của phác đồ flare-up là 10,3±1,2 ngày và phác đồ antagonist là 9,4±1,3 ngày. Tổng liều FSH trung bình của phác đồ flare-up là 3510,5±995,4 IU/l và phác đồ antagonist là 3262,8±881,5 IU/l. Số nang trên 14mm ngày tiêm hCG trung bình của phác đồ flare-up là 5,0±1,2 nang và phác đồ antagonist là 5,7±1,5 nang. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.16. So sánh hai phác đồ về tỷ lệ tăng liều FSH

Điều chỉnh liều FSH	Flare-up	Antagonist	p
Tỷ lệ tăng liều FSH (%)	25 (6,7%)	30 (8,2%)	0,07
Tổng số ngày tăng liều FSH (ngày)	3,1±0,2	3,0±0,5	0,55
Tổng liều tăng FSH (IU)	120,6±50,3	152,4±46,2	0,09

Tỷ lệ tăng liều FSH ở phác đồ flare-up là 6,7% và 8,2% ở phác đồ antagonist. Tổng số ngày tăng liều ở phác đồ flare-up là 3,1±0,2 ngày và 3,0±0,5 ở phác đồ antagonist. Tổng số liều FSH trung bình tăng lên ở phác đồ flare-up là 120,6±50,3 và ở phác đồ antagonist là 152,4±46,2. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2.4. Đánh giá về kết quả thụ tinh ống nghiệm của hai phác đồ

Bảng 3.17. Tỷ lệ đáp ứng kém

Kết quả KTBT	Phác đồ		Antagonist (n= 417)		p
	Flare-up (n= 417)		Số lượng	Tỷ lệ %	
Đáp ứng kém	84	20,1	90	21,6	0,61
- Huỷ chu kỳ	42	10,1	50	12,0	
- Không có noãn khi chọc hút	42	10,0	40	9,6	
Có đáp ứng với KTBT	333	79,9	327	78,4	
Tổng số	417		417		

Số bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng ở phác đồ flare-up là 84/417 (20,1%) và ở phác đồ antagonist là 90/417 (21,6%). Trong số những bệnh nhân đáp ứng kém này, có 42 bệnh nhân ở phác đồ flare-up và 50 bệnh nhân ở phác đồ antagonist phải huỷ chu kỳ do không đáp ứng với thuốc kích thích buồng trứng. Những bệnh nhân này không tiếp tục kích thích buồng trứng và sẽ không tiếp tục theo dõi. Do đó, số lượng bệnh nhân tính đến khi có tỷ lệ có thai lâm sàng ở phác đồ flare-up là 375 và ở phác đồ antagonist là 367.

3.2.5. Đánh giá số lượng noãn thu được và quá trình KTBT

Bảng 3.18. Đánh giá số lượng noãn thu được và quá trình KTBT

Flare-up	Có noãn (n=333)	Không có noãn (n=42)	Hủy chu kỳ (n=42)	p
Liều FSH khởi đầu	395,2±127,5	396,0±190,2	378,3±241,7	0,24
Tuổi trung bình	35,7±2,4	37,9±1,1	37,4±1,5	0,05
AFC trung bình	4,3±0,4	3,4±1,7	2,0±1,1	0,01
E2 ngày hCG	2910,9±619,3	1401,5±1329,0	-	0,03
Antagonist	Có noãn (n=327)	Không có noãn (n=40)	Hủy chu kỳ (n=50)	
Liều FSH khởi đầu	387,1±151,3	401,2±125,4	391,9±164,9	0,39
Tuổi trung bình	34,9±1,8	35,4±1,5	37,0±2,1	0,02
AFC trung bình	4,0±1,0	3,0±0,9	2,2±1,5	0,03
E2 ngày hCG	3517,1±953,2	1964±1134,9	-	0,01

Trong nhóm bệnh nhân sử dụng phác đồ Flare-up, khi so sánh giữa các nhóm có noãn, không có noãn và hủy chu kỳ thì không có sự khác biệt về liều FSH khởi đầu và tuổi trung bình. AFC trung bình và nồng độ E2 ngày tiêm hCG có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Trong nhóm phác đồ Antagonist, không có sự khác biệt về liều FSH khởi đầu giữa các nhóm có noãn, không có noãn và hủy chu kỳ ($p > 0,05$). Tuổi trung bình, AFC trung bình và E2 ngày hCG khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm ($p < 0,05$).

3.2.5. Đánh giá kết quả chu kỳ kích thích buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm của hai phác đồ

Bảng 3.19. Đánh giá kết quả chu kỳ kích thích buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm của hai phác đồ

Kết quả của chu kỳ KTBT - TTON	Flare-up (n=375)	Antagonist (n=367)	P
Số noãn sau chọc hút	4,3±1,2	4,6±1,4	0,03
Số phôi thu được	3,0±1,4	3,2±1,9	0,33
Số phôi chuyển	1,9±0,3	1,8±0,2	0,84
Số phôi đông	0,5±0,1	0,4±0,1	0,90

Số noãn sau chọc hút trung bình của phác đồ flare-up là 4,3±2,1 noãn và ở nhóm antagonist là 4,6±1,4 noãn ($p < 0,05$). Số phôi thu được trung bình ở phác đồ flare-up cũng cao hơn đáng kể ở phác đồ antagonist (3,0±1,4 so với 3,2±1,9, $p > 0,05$). Số phôi chuyển trung bình ở phác đồ flare-up cao hơn so với phác đồ antagonist nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số phôi đông ở 2 phác đồ tương đồng với nhau ($p > 0,05$).

3.2.5.1. Đánh giá về chất lượng noãn của hai phác đồ

Bảng 3.20. Đánh giá về chất lượng noãn giữa hai phác đồ

Chất lượng noãn		Flare-up (n=375)	Antagonist (n=367)	P
Noãn trưởng thành	Tốt	2,5±1,3	2,7±1,0	0,14
	Trung bình	1,1±0,5	1,6±1,1	0,10
	Xấu	0,9±0,3	1,2±0,5	0,01
Noãn chưa trưởng thành	GV	0,3±0,1	0,2±0,3	0,76
	MI	0,1±0,2	0,1±0,2	0,91

Về số lượng noãn trưởng thành trung bình phân loại tốt, trung bình không có sự khác biệt giữa 2 phác đồ ($p > 0,05$). Số noãn xấu trung bình ở phác đồ antagonist cao hơn đáng kể ở phác đồ flare-up (1,2±0,5 so với 0,9±0,3, $p < 0,05$).

Số noãn chưa trưởng thành ở 2 phác đồ là tương đương nhau ($p > 0,05$).

3.2.5.2. Đánh giá số noãn thụ tinh và tỷ lệ thụ tinh

Bảng 3.21. Đánh giá về số noãn thụ tinh và tỷ lệ thụ tinh

Phác đồ	Flare-up (n= 375)		Antagonist (n= 367)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Trứng thụ tinh					
Thụ tinh	1544	69,3	1592	71,1	0,20
Không thụ tinh	683	30,7	647	28,9	
Tổng số	2227		2239		

Tổng số noãn thu thập được của phác đồ flare-up là 2227 noãn và số noãn thụ tinh là 1544 với tỷ lệ thụ tinh là 69,3%. Ở phác đồ antagonist, tổng số noãn thu được là 2239 noãn và số noãn thụ tinh là 647 (71,3%). Tỷ lệ thụ tinh ở 2 phác đồ là tương đương nhau ($p > 0,05$).

3.2.5.3. Đánh giá chất lượng phôi của hai phác đồ

Bảng 3.22. Đánh giá về chất lượng phôi của hai phác đồ

Kết quả phôi	Flare-up (n= 375)	Antagonist (n= 367)	p
Số phôi độ 1	2,1±0,5	2,3±0,6	0,35
Số phôi độ 2	1,2±1,0	1,0±0,9	0,15
Số phôi độ 3	0,3±0,1	0,4±0,2	0,28
Số phôi độ 4	0,2±0,1	0,4±0,1	0,04
Số phôi trung bình	3,0±1,4	3,2±1,9	0,33

Số phôi độ 1, độ 2 và độ 3 ở phác đồ flare-up và số phôi ở độ tương ứng ở phác đồ antagonist không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Số phôi độ 4 ở phác đồ antagonist cũng cao hơn ở phác đồ flare-up ($p < 0,05$).

3.2.5.4. Đánh giá về số chu kỳ có phôi chuyển của hai phác đồ

Bảng 3.23. Đánh giá về số chu kỳ có phôi chuyển của hai phác đồ

Phác đồ	Flare-up (n= 417)		Antagonist (n= 417)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Chu kỳ có CP					
Chu kỳ có chuyển phôi	333	79,9	327	78,4	0,61
Không có phôi chuyển	84	20,1	90	21,6	
Tổng số	417		417		

Chu kỳ có phôi chuyển của phác đồ flare-up là 333 chiếm tỷ lệ 79,9%. Ở phác đồ antagonist, chu kỳ có phôi chuyển là 327 chiếm tỷ lệ 78,4%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 phác đồ ($p>0,05$).

3.2.5.5. Đánh giá về số phôi chuyển của hai phác đồ

Bảng 3.24. Đánh giá về số phôi chuyển của hai phác đồ

Số phôi chuyển	Flare-up (n= 417)		Antagonist (n= 417)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
0	84	20,1	90	21,6	0,2
1	70	16,7	58	13,9	
2	130	31,1	95	22,8	
3	134	32,1	174	41,7	
Tổng số	417		417		

Số phôi chuyển ở 2 phác đồ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$). Bệnh nhân không có phôi chuyển ở phác đồ flare-up là 84 chiếm tỷ lệ 20,1% và ở phác đồ antagonist là 90 (21,6%). Tỷ lệ chuyển 1 phôi ở 2 phác đồ tương tự nhau (16,7% và 13,9%). Tỷ lệ chuyển 2 và 3 phôi chiếm tỷ lệ lớn. Không có trường hợp nào chuyển nhiều hơn 3 phôi.

3.2.5.6. Đánh giá về tỷ lệ làm tổ của hai phác đồ

Bảng 3.25. Đánh giá về tỷ lệ làm tổ của hai phác đồ

Tỷ lệ làm tổ	Flare-up (n= 351)	Antagonist (n=356)	p
Tổng số phôi chuyển	837	888	-
Tổng số túi ối	110	138	-
Tỷ lệ làm tổ (%)	13,1	15,5	0,19

Trong những trường hợp có phôi chuyển, tổng số phôi chuyển ở phác đồ flare-up là 837 và số túi ối là 110 do đó tỷ lệ làm tổ là 13,1%. Ở phác đồ antagonist, tổng số phôi chuyển là 888 và số túi ối là 138, tỷ lệ làm tổ là 15,5%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2.5.7. Đánh giá tỷ lệ thai lâm sàng cả hai phác đồ

Bảng 3.26. So sánh tỷ lệ thai lâm sàng/chu kỳ

Phác đồ Tỷ lệ có thai LS	Flare-up (n= 375)		Antagonist (n= 367)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Có thai lâm sàng	98	26,1	116	31,6	0,10
Không có thai	277	73,9	251	68,4	
Tổng số	375		367		

Tỷ lệ có thai lâm sàng ở phác đồ flare-up là 26,1% và phác đồ antagonist là 31,6%. Sự khác biệt về tỷ lệ có thai lâm sàng giữa 2 phác đồ là có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

3.2.5.8. Tỷ lệ có thai sinh hoá của hai phác đồ

Bảng 3.27. Tỷ lệ có thai sinh hoá

Tỷ lệ thai sinh hoá Chu kỳ	Flare-up (n= 375)		Antagonist (n= 367)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Có thai sinh hoá	17	4,5	30	8,1	0,04
Không	358	95,5	337	91,8	
Tổng số	375		367		

Số bệnh nhân có thai sinh hoá ở phác đồ flare-up là 17/375 (4,5%) còn ở phác đồ antagonist là 30/367 (8,1%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.5.9. Tỷ lệ bệnh nhân có phôi đông của hai phác đồ

Bảng 3.28: Số bệnh nhân có phôi đông

Phác đồ Chu kỳ có phôi đông	Flare-up		Antagonist		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Có phôi đông	124	33,1	142	38,7	0,11
Không	251	66,9	225	61,3	
Tổng số	375		367		

Số bệnh nhân có phôi đông lạnh ở phác đồ flare-up là 124 trường hợp chiếm tỷ lệ 33,1%, ở phác đồ antagonist tỷ lệ này là 38,7%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.5.10. Tỷ lệ chữa ngoài tử cung của hai phác đồ

Bảng 3.29. Tỷ lệ chữa ngoài tử cung

Chu kỳ Chữa ngoài tử cung	Flare-up (n= 98)		Antagonist (n= 116)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Chữa ngoài tử cung	4	4,0	6	5,2	0,71
Không	94	96,0	110	94,8	
Tổng số	98		116		

Tỷ lệ có thai ngoài tử cung ở phác đồ flare-up là 4,0% và ở phác đồ antagonist là 5,2%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Có 1 trường hợp ở phác đồ antagonist chữa ngoài tử cung với 1 thai trong và 1 thai ngoài buồng tử cung.

3.2.5.11. Tỷ lệ đa thai của hai phác đồ

Bảng 3.30. Tỷ lệ đa thai

Phác đồ Đa thai	Flare-up (n= 98)		Antagonist (n= 116)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Đa thai	9		17		0,22
- 3 túi ối	3	9,2	5	14,6	
- 2 túi ối	6		12		
Đơn thai	89	90,8	99	85,3	
Tổng số	98		116		

Tỷ lệ đa thai ở phác đồ flare-up là 9,2% và ở phác đồ antagonist là 6,0%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Ở phác đồ flare-up, trong 9 trường hợp đa thai, có 6 trường hợp song thai và 3 trường hợp 3 thai phải giảm thiểu. Còn ở phác đồ antagonist, có 12 trường hợp song thai và có 5 trường hợp 3 túi ối phải giảm thiểu.

3.3. PHÂN TÍCH MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN MỨC ĐỘ ĐÁP ỨNG BUỒNG TRÚNG VÀ KẾT QUẢ KÍCH THÍCH BUỒNG TRÚNG - THỤ TINH ỒNG NGHIỆM CỦA HAI PHÁC ĐỒ.

3.3.1. Các yếu tố liên quan đến đáp ứng kém với 2 phác đồ KTBT

3.3.1.1. *Mối liên quan giữa nhóm tuổi và đáp ứng kém với 2 phác đồ phác đồ KTBT*

Bảng 3.31. Mối liên quan giữa nhóm tuổi và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT

Mức độ đáp ứng Nhóm tuổi		Có đáp ứng		Đáp ứng kém		p
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Flare-up	< 35 tuổi	95	28,5	18	21,4	0,19
	≥ 35 tuổi	238	71,5	66	78,6	
	Tổng số	333		84		
Atagonist	< 35 tuổi	91	27,8	26	28,9	0,84
	≥ 35 tuổi	236	72,2	64	71,1	
	Tổng số	327		90		

Ở phác đồ flare-up, những bệnh nhân dưới 35 tuổi đáp ứng kém chỉ có 21,4% nhưng ở những bệnh nhân trên 35 tuổi thì đáp ứng kém lên đến 78,6%. Còn ở những bệnh nhân dưới 35 tuổi thì tỷ lệ có đáp ứng với KTBT lên đến 78,5%. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Ở phác đồ antagonist, nhóm đáp ứng kém với kích thích buồng trứng ở nhóm dưới 35 tuổi là 28,9% và ở nhóm trên 35 tuổi là 71,1%. Không có sự khác biệt so với nhóm có đáp ứng ($p > 0,05$).

3.3.1.2. Mối liên quan giữa loại vô sinh và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT

Bảng 3.32. Mối liên quan giữa loại vô sinh và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT

Mức độ đáp ứng Loại vô sinh		Có đáp ứng		Đáp ứng kém		p
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Flare-up	Vô sinh I	130	39,0	28	33,3	0,34
	Vô sinh II	203	61,0	56	66,7	
	Tổng số	333		84		
Atagonist	Vô sinh I	128	39,1	39	43,3	0,47
	Vô sinh II	199	60,9	51	56,7	
	Tổng số	327		90		

Bệnh nhân đáp ứng kém với phác đồ flare-up có tỷ lệ vô sinh 1 là 33,3% và 66,7% với vô sinh 2. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Ở phác đồ antagonist, tỷ lệ đáp ứng kém ở nhóm vô sinh I là 43,3% trong khi tỷ lệ đáp ứng kém ở nhóm vô sinh II là 56,7%. Trong khi đó tỷ lệ vô sinh I ở nhóm có đáp ứng là 39,1% và vô sinh II là 60,9%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm đáp ứng bù trừ với $p > 0,05$.

3.3.1.3. Mối liên quan giữa thời gian vô sinh và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT

Bảng 3.33. Mối liên quan giữa thời gian vô sinh và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT

Mức độ đáp ứng Thời gian vô sinh		Có đáp ứng		Đáp ứng kém		p
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Flare-up	≤ 5 năm	192	57,7	53	63,1	0,37
	> 5 năm	141	42,3	31	36,9	
	Tổng số	333		84		
Atagonist	≤ 5 năm	199	60,9	60	66,7	0,31
	> 5 năm	128	39,1	30	33,3	
	Tổng số	327		90		

Bệnh nhân vô sinh dưới 5 năm ở cả 2 phác đồ chiếm tỷ lệ lớn ở cả 2 nhóm có đáp ứng và đáp ứng kém (57,7% và 63,1%; $p > 0,05$).

3.3.1.4. Mối liên quan giữa FSH ngày 3 và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT

Bảng 3.34. Mối liên quan giữa FSH ngày 3 và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT

Mức độ đáp ứng FSH ngày 2		Có đáp ứng		Đáp ứng kém		p
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Flare-up	<10 IU/l	273	82,0	39	46,4	0,0001
	≥10 IU/l	60	18,0	45	53,6	
	Tổng số	333		84		
Antagonist	<10 IU/l	270	82,6	35	38,9	0,0001
	≥10 IU/l	57	17,4	55	61,1	
	Tổng số	327		90		

Ở phác đồ flare-up, FSH ngày 3 dưới 10 IU/l có tỷ lệ đáp ứng kém là 46,4% trong khi bệnh nhân có nồng độ FSH trên 10 IU/l thì tỷ lệ đáp ứng kém lên đến 53,6%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Ở phác đồ antagonist, bệnh nhân đáp ứng kém với KTBT có nồng độ FSH trên 10 IU/l chiếm tỷ lệ 61,1% trong khi chỉ có 38,9% FSH dưới 10 IU/l đáp ứng kém với KTBT. Mức độ đáp ứng ở 2 nhóm bệnh nhân có nồng độ FSH ngày 3 vòng kinh khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3.1.5. *Mối liên quan giữa chỉ số khối cơ thể và đáp ứng kém ở 2 phác đồ kích thích buồng trứng*

Bảng 3.35. *Mối liên quan giữa chỉ số khối cơ thể và đáp ứng kém ở 2 phác đồ kích thích buồng trứng*

Mức độ đáp ứng		Có đáp ứng		Đáp ứng kém		p
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Flare-up	18,5-22,9	241	72,4	56	66,7	0,30
	<18,5, ≥ 23	92	27,6	28	33,3	
	Tổng số	333		84		
Antagonist	18,5-22,9	233	71,3	66	73,3	0,70
	<18,5, ≥ 23	94	28,7	24	26,7	
	Tổng số	327		90		

Ở cả 2 phác đồ, không có sự liên quan giữa mức độ đáp ứng và BMI của bệnh nhân ($p > 0,05$).

3.3.1.6. Mối liên quan giữa nguyên nhân vô sinh và đáp ứng kém ở 2 phác đồ kích thích buồng trứng

Bảng 3.36. Mối liên quan giữa nguyên nhân vô sinh và đáp ứng kém ở 2 phác đồ kích thích buồng trứng

Mức độ đáp ứng Nguyên nhân vô sinh		Có đáp ứng		Đáp ứng kém		P
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Flare-up	Do vòi	122	36,6	16	19,0	1
	Rối loạn PN	47	14,1	21	25,0	0,001
	KRNN	150	45,0	33	39,3	0,1
	Khác	14	4,3	14	16,7	0,001
	Tổng số	333		84		
Antagonist	Do vòi	97	29,7	35	38,9	1
	Rối loạn PN	73	22,3	6	6,7	0,001
	KRNN	133	40,7	40	44,4	0,1
	Khác	24	7,3	9	10,0	0,001
	Tổng số	327		90		

** Fisher's exact test*

Ở phác đồ flare-up, tỷ lệ đáp ứng kém và có đáp ứng ở nhóm bệnh nhân vô sinh không rõ nguyên nhân chiếm tỷ lệ tương đương nhau (45,0% và 39,3%). Có sự khác nhau về tỷ lệ giữa các nhóm nguyên nhân vô sinh còn lại. Sự khác biệt giữa nguyên nhân vô sinh và đáp ứng buồng trứng kém ($p > 0,05$).

Ngược lại ở phác đồ antagonist, không có sự khác biệt đáng kể giữa mức độ đáp ứng và các nhóm nguyên nhân gây ra vô sinh ($p > 0,05^*$) mặc dù ở nhóm rối loạn phóng noãn ở nhóm đáp ứng kém chỉ có 6,7% nhưng ở nhóm có đáp ứng là 22,3%.

3.3.1.7. Mối liên quan giữa tiền sử đáp ứng kém và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT

Bảng 3.37. Mối liên quan giữa tiền sử đáp ứng kém và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT

Mức độ đáp ứng		Có đáp ứng		Đáp ứng kém		P
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Tiền sử đáp ứng kém						
Flare-up	Đáp ứng kém lần KTBT trước	201	60,0	70	83,3	0,001
	Không có tiền sử	132	40,0	14	16,7	
	Tổng số	333		84		
Antagonist	Đáp ứng kém lần KTBT trước	176	53,8	74	82,2	0,0001
	Không có tiền sử	151	46,2	16	17,8	
	Tổng số	327		90		

Với những bệnh nhân có tiền sử đáp ứng kém với KTBT trong những chu kỳ IVF trước thì tỷ lệ đáp ứng kém lần này lên đến 83,3% so với nhóm có đáp ứng thì tỷ lệ này chiếm 60,0% ($p < 0,05$) ở phác đồ flare-up.

Ở những bệnh nhân có tiền sử đáp ứng kém trong lần KTBT trước thì nguy cơ lần này đáp ứng kém với phác đồ antagonist lên đến 82,2% ở bệnh nhân không có tiền sử đáp ứng kém thì nguy cơ đáp ứng kém là 17,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm đáp ứng tốt ($p < 0,05$).

3.3.1.8. Mối liên quan giữa tiền sử phẫu thuật buồng trứng và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT

Bảng 3.38. Mối liên quan giữa tiền sử phẫu thuật buồng trứng và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT

Mức độ đáp ứng		Có đáp ứng		Đáp ứng kém		P
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Tiền sử phẫu thuật BT						
Flare-up	Tiền sử phẫu thuật	44	13,2	71	84,5	0,0001
	Không có tiền sử	289	86,8	13	15,5	
	Tổng số	333		84		
Antagonist	Tiền sử phẫu thuật	49	15,0	49	54,4	0,0001
	Không có tiền sử	278	85,0	41	45,6	
	Tổng số	327		90		

Bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật buồng trứng trước đó thì tỷ lệ đáp ứng kém là 84,5% chỉ có 15,5% bệnh nhân đáp ứng kém là không có tiền sử phẫu thuật buồng trứng. Trong khi đó ở nhóm có đáp ứng thì tỷ lệ không có tiền sử chiếm đến 86,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Ở nhóm đáp ứng kém với phác đồ antagonist, bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật liên quan đến buồng trứng như mổ u nang buồng trứng, lạc nội mạc tử cung... thì có tỷ lệ đáp ứng kém là 54,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm có đáp ứng ($p < 0,05$).

3.3.1.9. Mối liên quan giữa số nang AFC và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT

Bảng 3.39. Mối liên quan giữa số nang AFC và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT

Mức độ đáp ứng AFC		Có đáp ứng		Đáp ứng kém		p
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Flare-up	≤ 5 nang	272	81,7	70	83,3	0,73
	> 5 nang	61	18,3	14	16,2	
	Tổng số	333		84		
Antagonist	≤ 5 nang	257	70,6	76	84,4	0,04
	> 5 nang	70	21,4	14	15,6	
	Tổng số	327		90		

Bệnh nhân có dưới 5 nang thứ cấp có tỷ lệ đáp ứng kém là 84,4% ở phác đồ antagonist, và khi bệnh nhân có trên 5 nang thì tỷ lệ đáp ứng kém chỉ có 15,6%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ở phác đồ flare-up thì không có sự khác biệt về mức độ đáp ứng ($p > 0,05$).

3.3.1.10. Mối liên quan giữa liều FSH khởi đầu và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT

Bảng 3.40. Mối liên quan giữa liều FSH khởi đầu và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT

Mức độ đáp ứng Liều khởi đầu		Có đáp ứng		Đáp ứng kém		p
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Flare-up	≤300	17	5,1	4	4,8	0,11*
	300-400	105	31,5	21	25,0	
	400-450	172	51,7	54	64,2	
	>450	39	11,7	5	6,0	
	Tổng số	333		84		
Antagonist	≤300	20	6,1	2	2,2	0,23*
	300-400	84	25,7	36	40,0	
	400-450	205	62,7	45	50,0	
	>450	18	5,5	7	7,8	
	Tổng số	327		90		

**Fisher's exact test*

Không có sự khác biệt về liều khởi đầu giữa 2 nhóm đáp ứng kém và có đáp ứng ở cả 2 phác đồ ($p > 0,05$).

3.3.1.11. Mối liên quan giữa tỷ lệ có thai lâm sàng và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT

Bảng 3.41. Mối liên quan giữa tỷ lệ có thai lâm sàng và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT

Mức độ đáp ứng		Có đáp ứng		Đáp ứng kém		p
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Flare-up	Có thai LS	94	28,2	4	4,8	0,001*
	Không có thai LS	239	71,8	80	95,2	
	Tổng số	333		84		
Antagonist	Có thai LS	111	33,9	5	5,6	0,001*
	Không có thai LS	216	66,1	85	94,4	
	Tổng số	327		90		

**Fisher's exact test*

Ở phác đồ flare-up, tỷ lệ có thai lâm sàng ở nhóm có đáp ứng với kích thích buồng trứng là 28,2% trong khi ở nhóm đáp ứng kém thì tỷ lệ có thai lâm sàng là 4,8%. Ở phác đồ antagonist, tỷ lệ có thai ở nhóm đáp ứng kém là 5,6% thấp hơn đáng kể so với tỷ lệ có thai ở nhóm có đáp ứng là 33,9%. Sự khác biệt của 2 phác đồ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3.1.12. Mối liên quan giữa tỷ lệ có thai sinh hoá và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT

Bảng 3.42. Mối liên quan giữa tỷ lệ có thai sinh hoá và đáp ứng kém ở 2 phác đồ KTBT

Mức độ đáp ứng		Có đáp ứng		Đáp ứng kém		P
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Có thai sinh hoá	Có thai SH	16	4,8	1	2,3	0,71*
	Không có thai SH	317	95,2	41	97,7	
	Tổng số	333		42		
Antagonist	Có thai SH	28	8,6	2	5,0	0,76*
	Không có thai SH	299	91,4	38	95,0	
	Tổng số	327		40		

**Fisher's exact test*

Không có sự khác biệt về tỷ lệ có thai sinh hoá giữa 2 nhóm đáp ứng buồng trứng ($p > 0,05$).

3.3.1.13. Mối liên quan giữa nhóm tuổi và hiệu quả điều trị của 2 phác đồ KTBT

Bảng 3.43: Mối liên quan giữa nhóm tuổi và hiệu quả điều trị của 2 phác đồ KTBT

Flare-up			
Nhóm tuổi	Số noãn	Số phôi	Tỷ lệ có thai
<35 tuổi (n=100)	2,8±1,1	2,0±1,1	35,9±4,1
≥35 tuổi (n=191)	1,5±0,2	0,9±0,1	25,1±3,5
p	0,001	0,001	0,01
Antagonist			
Nhóm tuổi	Số noãn	Số phôi	Tỷ lệ có thai
<35 tuổi (n=113)	2,9±1,0	2,1±1,0	34,0±5,3
≥35 tuổi (n=214)	1,3±0,4	1,1±0,3	26,5±1,1
p	0,001	0,001	0,01

Ở phác đồ Flare-up, khi so sánh giữa 2 nhóm tuổi dưới 35 và từ 35 trở lên thì số noãn của nhóm dưới 35 là 2,8±1,1 so với 1,5±0,2. Tỷ lệ có thai lâm sàng ở nhóm dưới 35 là 35,9±4,1 và trên 35 là 25,1±3,5.

Ở phác đồ Antagonist, khi so sánh giữa 2 nhóm tuổi dưới 35 và từ 35 trở lên thì số noãn của nhóm dưới 35 là 2,9±1,0 so với 1,3±0,4. Tỷ lệ có thai lâm sàng ở nhóm dưới 35 là 34,0±5,3 và trên 35 là 26,5±1,1.

3.3.1.14. Mô hình hồi quy đa biến của các yếu tố đặc trưng cá nhân liên quan với mức độ đáp ứng bù trừ ở 2 phác đồ KTBT

Bảng 3.44. Mô hình hồi quy đa biến của các yếu tố đặc trưng cá nhân liên quan với mức độ đáp ứng bù trừ ở 2 phác đồ KTBT

Các yếu tố đặc trưng cá nhân			Đáp ứng kém với KTBT	
			OR	95% CI
Flare-up	Tuổi	≥ 35	3,5	1,2-13,4
		< 35		
	BMI	≥ 23	2,1	0,6-5,9
		< 23		
	FSH ngày 2	≥ 10	2,5	1,1-6,2
		< 10		
	AFC	≤ 5	6,1	4,2-10,9
		> 5		
	E2 ngày 7	≤ 300	23,2	6,8-76,9
		> 300		
E2 ngày hCG	≤ 1000	1,6	0,1-3,8	
	> 1000			
LH ngày 7	$\leq 1,2$	0,7	0,1-1,9	
	$> 1,2$			
LH ngày hCG	$\leq 1,2$	2,5	0,8-5,5	
	$> 1,2$			
P4 ngày 7	> 1	0,9	0,2-1,7	
	≤ 1			
Antagonist	Tuổi	≥ 35	1,3	1,0-3,7
		< 35		
	BMI	≥ 23	0,9	0,4-1,0
		< 23		
	FSH ngày 2	≥ 10	1,2	0,5-5,6
		< 10		
	AFC	≤ 3	4,5	2,3-9,8
		> 3		
	E2 ngày 7	≤ 300	1,5	0,6-3,5
		> 300		
E2 ngày hCG	≤ 1000	0,8	0,3-1,4	
	> 1000			
LH ngày 7	$\leq 1,2$	0,9	0,4-2,8	
	$> 1,2$			
LH ngày hCG	$\leq 1,2$	1,7	0,2-4,4	
	$> 1,2$			
P4 ngày 7	> 1	1,7	0,5-7,9	
	≤ 1			

Ở phác đồ flare-up, khi yếu tố liên quan đến tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng kém vào mô hình hồi quy đa biến, bệnh nhân trên 35 tuổi có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 3,5 lần so với nhóm bệnh nhân dưới 35 tuổi (95%CI: 1,2-13,4). Nồng độ FSH ngày 2 chu kỳ trên 10 IU/l có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 2,5 lần so với nhóm có nồng độ FSH dưới 10 IU/l (95%CI: 1,1-6,2). Bệnh nhân có số nang thứ cấp AFC dưới 5 thì có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 6,1 lần so với bệnh nhân có AFC trên 5 nang (95%CI: 4,2-10,9).

3.3.1.15. Các yếu tố trong quá trình KTBT liên quan đến mức độ đáp ứng buồng trứng ở 2 phác đồ KTBT

Bảng 3.45. Các yếu tố trong quá trình KTBT liên quan đến tỷ lệ làm tổ với mức độ đáp ứng buồng trứng ở 2 phác đồ KTBT

Các yếu tố trong quá trình KTBT			Đáp ứng kém với KTBT	
			OR	95% CI
Flare-up	Niêm mạc tử cung (mm)	8-10 mm	1,5	0,5-2,4
		Khác		
	Số noãn	≥ 3	2,0	1,1-4,3
		< 3		
	Số phôi	≥ 3	2,5	1,5-5,0
		< 3		
	P4 ngày hCG (nmol/l)	$\leq 1,5$	0,9	0,4-2,0
		$> 1,5$		
	Số phôi tốt độ 1 và 2	≥ 3	15,2	5,7-26,9
		< 3		
Hỗ trợ phôi thoát màng	Có	1,1	0,6-3,0	
	Không			
Antagonist	Niêm mạc tử cung (mm)	8-10 mm	0,9	0,4-1,6
		Khác		
	Số noãn	≥ 3	5,6	2,5-7,8
		< 3		
	Số phôi	≥ 3	4,3	1,9-10,1
		< 3		
	P4 ngày hCG (nmol/l)	$\leq 1,5$	1,6	0,2-3,1
		$> 1,5$		
	Số phôi tốt độ 1 và 2	≥ 3	22,4	4,6-37,4
		< 3		
Hỗ trợ phôi thoát màng	Có	2,3	0,9-5,9	
	Không			

Ở phác đồ flare-up, một số yếu tố trong quá trình KTBT, khi đưa vào mô hình hồi quy đa biến, bệnh nhân có số noãn dưới 3 thì nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 2 lần so với nhóm bệnh nhân có số noãn trên 3 khi chọc hút (OR=2,0; 95%CI: 1,1-4,3). Bệnh nhân có số phôi ít hơn 3 thì nguy cơ đáp ứng kém cao hơn 2,5 lần so với bệnh nhân nhiều hơn 3 phôi (OR=2,5; 95% CI: 1,5-5,0). Bệnh nhân càng có nhiều phôi tốt độ 1 và 2 thì càng có tỷ lệ có thai cao và tỷ lệ làm tổ cũng cao hơn (OR=15,2; 95%CI: 5,7-26,9).

Ở phác đồ antagonist, một số yếu tố trong quá trình KTBT, khi đưa vào mô hình hồi quy đa biến, bệnh nhân có số noãn dưới 3 thì có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 5,6 lần so với nhóm bệnh nhân có số noãn trên 3 khi chọc hút (95% CI: 2,5-7,8). Bệnh nhân có số phôi ít hơn 3 thì nguy cơ đáp ứng kém cao hơn 4,3 lần so với bệnh nhân nhiều hơn 3 phôi (OR=4,3; 95% CI: 1,9-10,1). Bệnh nhân càng có nhiều phôi tốt độ 1 và 2 thì càng có tỷ lệ có thai cao và tỷ lệ làm tổ cũng cao hơn (OR=22,4, 95% CI: 4,6-37,4).

3.3.1.16. Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ có thai lâm sàng và mức độ đáp ứng buồng trứng ở 2 phác đồ KTBT

Bảng 3.46. Mô hình hồi quy logistic đa biến liên quan đến tỷ lệ có thai lâm sàng với mức độ đáp ứng buồng trứng ở 2 phác đồ KTBT

Các yếu tố liên quan			Tỷ lệ có thai lâm sàng	
			OR	95% CI
Flare-up	Tuổi	< 35	12,1	4,2-32,1
		≥ 35		
	BMI (kg/m ²)	< 23	2,2	0,7-4,4
		≥ 23		
	FSH ngày 2 chu kỳ (IU/l)	< 10	1,5	0,5-4,2
		≥ 10		
	Độ dày niêm mạc tử cung (mm)	8-14	5,6	3,2-15,9
		Khác		
	Số noãn	≥ 3	3,0	1,0-4,8
		< 3		
	E2 ngày hCG (pg/ml)	> 1000	1,6	0,7-2,5
		≤ 1000		
	LH ngày hCG (IU/l)	> 1,2	2,0	0,9-3,9
		≤ 1,2		
P4 ngày hCG (nmol/l)	< 1,5	5,2	1,6-17,5	
	≥ 1,5			
Số phôi chuyển	> 2	2,8	1,0-6,2	
	≤ 2			
Số phôi tốt độ 1 và 2	≥ 2	3,9	1,2-8,4	
	< 2			
Antagonist	Tuổi	< 35	8,9	2,7-25,6
		≥ 35		
	BMI (kg/m ²)	< 23	1,4	0,5-3,1
		≥ 23		
	FSH ngày 2 chu kỳ (IU/l)	< 10	0,7	0,4-1,3
		≥ 10		
	Độ dày niêm mạc tử cung (mm)	8-14	2,5	0,8-4,7
		Khác		
	Số noãn	≥ 3	2,6	0,9-5,7
		< 3		
	E2 ngày hCG (pg/ml)	> 1000	1,0	0,4-2,0
		≤ 1000		
	LH ngày hCG (IU/l)	> 1,2	2,1	0,2-4,1
		≤ 1,2		
P4 ngày hCG (nmol/l)	< 1,5	3,0	1,7-8,0	
	≥ 1,5			
Số phôi chuyển	> 2	5,7	2,5-13,9	
	≤ 2			
Số phôi tốt độ 1 và 2	≥ 2	4,9	1,0-7,9	
	< 2			

Bệnh nhân dưới 35 tuổi khả năng có thai cao gấp 12,1 lần so với nhóm trên 35 tuổi (OR=12,1, 95%CI: 4,2-32,1). Độ dày niêm mạc tử cung lý tưởng từ 8 đến 14 mm có khả năng có thai cao hơn gấp 5,6 lần so với nhóm niêm mạc tử cung dưới 8 hoặc dày hơn 14 mm (OR=5,6, 95%CI: 3,2-15,9). Bệnh nhân có nồng độ P4 ngày tiêm hCG dưới 1,5 nmol/l có khả năng có thai cao hơn gấp 5,2 lần so với nhóm có nồng độ P4 trên 1,5nmol/l (OR=5,2, 95%CI: 1,6-17,5). Bệnh nhân có số phôi chuyển nhiều hơn 2 thì tỷ lệ có thai cao hơn 2,8 lần so với nhóm chuyển dưới 2 phôi (OR=2,8, 95%CI: 1,0-6,2). Bệnh nhân có số phôi tốt trên 2 có tỷ lệ có thai cao hơn gấp 3,9 lần so với nhóm có dưới 2 phôi tốt (OR=3,9, 95%CI: 1,2-8,4).

Bệnh nhân dưới 35 tuổi khả năng có thai cao gấp 8,9 lần so với nhóm trên 35 tuổi (OR: 8,9, 95% CI: 4,2-32,1). Bệnh nhân có nồng độ P4 ngày tiêm hCH dưới 1,5 nmol/l có khả năng có thai cao hơn gấp 3,0 lần so với nhóm có nồng độ P4 trên 1,5nmol/l (OR=3,0, 95%CI: 1,7-8,0). Bệnh nhân có số phôi chuyển nhiều hơn 2 thì tỷ lệ có thai cao hơn 5,7 lần so với nhóm chuyển dưới 2 phôi (OR=5,7; 95%CI: 2,5-13,9). Bệnh nhân có số phôi tốt trên 2 có tỷ lệ có thai cao hơn gấp 4,9 lần so với nhóm có dưới 2 phôi tốt (OR=4,9, 95%CI: 1,0-7,9).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. BÀN LUẬN VỀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ SỰ TƯƠNG ĐỒNG CỦA 2 NHỀM PHÁC ĐỒ NGHIÊN CỨU

4.1.1. Bàn luận về sự tương đồng giữa 2 nhóm nghiên cứu

834 bệnh nhân thực hiện thụ tinh ống nghiệm được lựa chọn vào nghiên cứu trong thời gian từ năm 2015 đến năm 2018. Đối tượng nghiên cứu sẽ được phân nhóm theo phương pháp chọn mẫu và phân bổ ngẫu nhiên vào 2 nhóm nghiên cứu: 417 bệnh nhân được kích thích buồng trứng bằng phác đồ ngăn flare-up và 417 bệnh nhân được kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist.

Tuổi là yếu tố tiên lượng khả năng sinh sản trong chu kỳ tự nhiên và các chu kỳ hỗ trợ sinh sản. Tuổi là một trong những yếu tố đánh giá dự trữ của buồng trứng, nhưng tuổi không coi là nguyên nhân gây vô sinh bởi vì tuổi thể hiện tình trạng sinh lý hơn là tình trạng bệnh lý.¹¹¹ Tuổi cao làm giảm sự đáp ứng với gonadotropins, giảm số lượng noãn, chất lượng noãn, tỷ lệ thụ tinh và chất lượng phôi. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân dưới 30 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất ở cả 2 phác đồ (flare-up: 7,9%, antagonist: 9,8%). Mặt khác, tỷ lệ bệnh nhân trên 35 chiếm đa số. Nguyên nhân là do tiêu chuẩn lựa chọn của chúng tôi vào nghiên cứu là bệnh nhân có nồng độ AMH dưới 1,25ng/ml và nang thứ cấp AFC cả 2 bên buồng trứng dưới 5 nang. Nhiều nghiên cứu trên thế giới về nhóm bệnh nhân tiên lượng đáp ứng kém cũng ghi nhận độ tuổi trung bình cao.¹¹²⁻¹¹⁴ Thậm chí trong nghiên cứu của Marci và cộng sự tại Italy thì tuổi trung bình của 2 nhóm cao nhất trong các nghiên cứu cho đến thời điểm hiện tại (flare-up: 39,0±3,1 và antagonist: 38,8±2,9; p>0,05).¹¹⁵ Nghiên cứu của

chúng tôi, về nhóm tuổi và độ tuổi trung bình đều không có khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm nghiên cứu ($p>0,05$).

Nang thứ cấp (AFC) được đánh giá bằng siêu âm đầu dò âm đạo trong giai đoạn đầu của pha nang noãn, thường thực hiện từ ngày 2 đến ngày 3 của chu kỳ kinh. Một số tác giả cho rằng AFC là một dấu hiệu chỉ điểm có giá trị nhất trong dự đoán dự trữ buồng trứng trong IVF.^{116,117} AFC trung bình của phác đồ flare-up là $4,0\pm 1,9$ nang và antagonist là $4,2\pm 1,8$ nang ($p>0,05$). Không có sự khác biệt giữa 2 phác đồ về số lượng nang thứ cấp ở 2 buồng trứng, điều này trực tiếp chứng tỏ về mức độ đáp ứng của bệnh nhân ở 2 phác đồ là tương đương nhau. Y vẫn cho rằng AFC có liên quan đồng biến có ý nghĩa thống kê, với số noãn thu được. Bệnh nhân có số nang thứ cấp dưới 4 nang thì liên quan đến buồng trứng đáp ứng kém và có tỷ lệ hủy bỏ chu kỳ cao hơn so với những bệnh nhân có trên 4 nang thứ cấp (41% so với 6,4%; $p<0,05$), tỷ lệ có thai thấp hơn (24% so với 58%; $p<0,05$) trong thụ tinh ống nghiệm. Tuy nhiên, AFC không tiên lượng được khả năng có thai bởi vì AFC chỉ xác định được số lượng noãn trong khi đó khả năng có thai phụ thuộc vào cả số lượng noãn và chất lượng noãn.¹¹⁸ Thời gian gần đây, các nhà nghiên cứu trên thế giới đã thống nhất được cách đo và đếm nang thứ cấp qua siêu âm. Việc này giúp cho các bác sĩ hỗ trợ sinh sản chuẩn hoá thao tác siêu âm đo nang thứ cấp.

FSH ngày 2 của chu kỳ là một xét nghiệm cần thiết và là yếu tố tiên lượng quan trọng đối với sự đáp ứng của buồng trứng. FSH được xét nghiệm vào ngày 2 của chu kỳ kinh. Bình thường nồng độ FSH dưới 10 IU/l, nồng độ từ 10 IU/l đến 15 IU/l là giá trị giới hạn (còn gọi là vùng xám “gray zone”), FSH cao khi nồng độ trên 15 IU/l. Nồng độ FSH tỷ lệ nghịch với đỉnh E2 và số trứng chọc hút được.¹²⁴ Khi FSH cơ bản trên 12 IU/l (đặc biệt là trên 20

IU/l) thì buồng trứng sẽ đáp ứng kém.¹²⁵ Trong nghiên cứu của chúng tôi, FSH ngày 2 vòng kinh của nhóm flare-up là $9,9 \pm 3,3$ IU/l còn ở nhóm Antagonist là $9,7 \pm 2,2$ ($p > 0,05$). Nồng độ FSH ngày 2 vòng kinh giao động không lớn trên dưới 10 IU/l. Ngưỡng FSH 10 IU/l có độ đặc hiệu cao ($> 80\%$) để tiên lượng đáp ứng kém nhưng có độ nhạy thấp (10% đến 30%). Một nghiên cứu trên 18.019 chu kỳ IVF (tuổi trung bình $36,2 \pm 4,8$ tuổi) mục đích để tìm ra mối liên quan giữa FSH ngày 3 vòng kinh và tỷ lệ sinh sống. Nghiên cứu đưa ra một vài ngưỡng FSH phân biệt như sau: (1) trên 18 IU/l thì không có trẻ sinh sống, (2) từ 1 IU/l đến 7 IU/l tỷ lệ trẻ sinh sống tương đối ổn định, (3) từ 8 IU/l đến 12 IU/l tỷ lệ có thai giảm đáng kể (hình 4.1).¹²⁶

Tương tự như tác giả Scott và cộng sự, Bancsi và cộng sự nghiên cứu 135 phụ nữ làm thụ tinh ống nghiệm lần đầu, trong đó có 5% bệnh nhân có nồng độ FSH cơ bản trên 15 IU/L. Những bệnh nhân này có tỷ lệ thất bại cao gấp 3,9 lần so với nhóm có nồng độ FSH cơ bản dưới 15 IU/l.¹¹⁷ Theo các nghiên cứu của Marcus và Brinsden (1996), Ron-EL (2000) tuổi và FSH cơ bản là hai yếu tố thường được sử dụng để tiên lượng đáp ứng của buồng trứng. Những bệnh nhân lớn tuổi và hàm lượng FSH tăng cao có nguy cơ buồng trứng đáp ứng kém.^{127,128}

BMI không cho phép đánh giá dự trữ buồng trứng nhưng là một chỉ số khá quan trọng trong việc quyết định liều FSH ban đầu và tiên lượng đáp ứng của buồng trứng. Trong nghiên cứu này, BMI của các bệnh nhân đa số nằm trong khoảng từ 18,5-22,9 là ngưỡng bình thường và còn một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân có BMI ngoài ngưỡng bình thường. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng BMI tăng sẽ làm tăng liều FSH, tăng số ngày kích thích buồng trứng, thu được ít noãn và là thông số có giá trị để dự báo số nang noãn $\geq 14\text{mm}$ ngày tiêm hCG.¹²⁹

Các tiêu chí đặc điểm của bệnh nhân cũng như xét nghiệm cơ bản là tương đương giữa 2 nhóm nghiên cứu (tất cả các so sánh đều có $p > 0,05$). Ngoài ra nghiên cứu còn đảm bảo được tính đồng nhất về kết quả tinh dịch đồ bình thường giữa hai nhóm, với $p > 0,05$ (bảng 3.11). Đây là đặc điểm quan trọng và duy nhất về phía người chồng vì cả noãn và tinh trùng đều là các yếu tố cơ bản tác động lên tỷ lệ thụ tinh, chất lượng phôi và kết quả điều trị.

4.1.2. Phương pháp nghiên cứu, phác đồ kích thích buồng trứng, gonadotropins, liệu khởi đầu

Nghiên cứu sử dụng phương pháp so sánh hiệu quả của 2 phác đồ kích thích buồng trứng. Các nghiên cứu của thư viện Cochrane được trích dẫn trong nghiên cứu này đều là các phân tích tổng hợp dựa trên các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng và đây chính là bằng chứng để cho Hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ (ASRM) và Hiệp hội Châu Âu về Phôi học và Sinh sản Người (ESHRE) đưa ra các khuyến cáo trong thực hành hỗ trợ sinh sản hiện nay.

Mục đích của nghiên cứu là đánh giá hiệu quả kích thích buồng trứng của hai phác đồ flare-up và phác đồ antagonist, số noãn thu được, tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai lâm sàng là những kết quả kích thích buồng trứng - thụ tinh ồng nghiệm quan trọng nhất. Trong nghiên cứu này chúng tôi dựa vào tỷ lệ có thai lâm sàng để chọn ra p để tính ra cỡ mẫu. Giá trị $p_1 = 45,2\%$ là tỷ lệ có thai lâm sàng của phác đồ flare-up. Giá trị $p_2 = 40,0\%$ là tỷ lệ thai lâm sàng của phác đồ Antagonist theo nghiên cứu của Inna Berin (năm 2010 tại New York-USA).¹⁰² Thiết kế của nghiên cứu này tương tự như nghiên cứu của chúng tôi về cách chọn bệnh nhân vào nghiên cứu và các chỉ số đầu ra là kết quả điều trị. Sau đó nhóm nghiên cứu phân bổ ngẫu nhiên những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu vào 2 nhóm phác đồ flare-up và antagonist.

Theo điều tra đa trung tâm năm 2006 của Milton Leong (Hong Kong) và Pasquale Partrizio (USA) năm 2006 trên 124,700 chu kỳ kích thích buồng trứng - thụ tinh ống nghiệm tại 196 trung tâm IVF từ 45 quốc gia, đa số các trung tâm thực hiện 400 chu kỳ/năm, 2 trung tâm thực hiện trên 4000 chu kỳ/năm, cho thấy tình hình sử dụng phác đồ cho nhóm có nguy cơ đáp ứng kém như sau: 53% được sử dụng phác đồ antagonist, 20% sử dụng phác đồ flare-up, còn lại là các phác đồ khác.¹³⁰ Cho đến hiện tại, các nghiên cứu trên thế giới có bằng chứng rõ ràng về ưu điểm của phác đồ antagonist trong lâm sàng cụ thể như thời gian điều trị ngắn, sử dụng thuốc ít hơn nhưng vẫn giữ được tỷ lệ có thai lâm sàng tương đương thậm chí cao hơn các phác đồ cổ điển. Đặc biệt đối với nhóm bệnh nhân có nguy cơ quá kích buồng trứng thì phác đồ antagonist giúp giảm nguy cơ quá kích đáng kể so với phác đồ khác.

Trong phác đồ flare-up, GnRH agonist vào cơ thể từ ngày 2 của chu kỳ kinh sẽ gắn vào các receptor của GnRH của tuyến yên và kích thích tuyến yên giải phóng ra FSH và LH (hiệu ứng flare-up). Tác dụng này đạt cao nhất vào pha nang noãn. Đây chính là lý do phác đồ flare-up được cân nhắc sử dụng cho nhóm đáp ứng kém.^{131,132} Trong phác đồ antagonist, GnRH antagonist được sử dụng quanh thời điểm có nguy cơ tăng LH chứ không dùng ngay từ đầu chu kỳ kinh, do đó LH nội sinh sẽ giúp buồng trứng tăng nhạy cảm với FSH, tăng khả năng chiêu mộ nang noãn, làm tăng số nang thứ cấp được chọn lọc và phát triển. Tuy nhiên, phác đồ nào thực sự hiệu quả thì vẫn chưa có câu trả lời thỏa đáng. Các nghiên cứu khác nhau có thiết kế nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu, cỡ mẫu khác nhau nên cho kết quả khác nhau. Theo phân tích gộp (meta-analysis) từ 11 nghiên cứu so sánh phác đồ agonist flare-up và phác đồ antagonist kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ sinh sống ở 2 nghiên cứu (OR=1,51; 95% CI: 0,79-2,87), tỉ lệ thai lâm sàng ở 7 nghiên cứu (OR=1,15; 95% CI: 0,91 - 1,45), tỷ lệ thai diễn tiến ở 7 nghiên cứu (OR=1,22; 95% CI: 0,95 - 1,56) so với phác đồ antagonist.^{12,104}

Tại trung tâm Hỗ trợ sinh sản - Bệnh viện Phụ sản Trung ương áp dụng cả hai phác đồ này cho nhóm có tiền sử hoặc có nguy cơ đáp ứng kém. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Nguyễn Việt Tiến và cộng sự năm 2006 tại cùng Trung tâm đánh giá hiệu quả của hai phác đồ này trên nhóm đáp ứng kém cho kết quả thời gian kích thích buồng trứng ngắn hơn, nồng độ E2 ngày hCG cao hơn ở nhóm dùng phác đồ flare-up so với nhóm dùng phác đồ antagonist.³

Sau khi đã lựa chọn được phác đồ kích thích buồng trứng, nhóm nghiên cứu sẽ lựa chọn gonadotropins trong kích thích buồng trứng. Gonadotropins sẽ lựa chọn sao cho vừa đạt hiệu quả nhưng cũng làm giảm chi phí điều trị đặc biệt là đối với nhóm có buồng trứng đáp ứng kém. Trong nghiên cứu này, nhóm phác đồ flare-up chúng tôi sử dụng GnRH agonist 0,1mg (Diphereline của hãng Ipsen, Pháp) và FSH là Puregon hoặc Gonad-F. Nhóm phác đồ antagonist thì sử dụng FSH từ ngày thứ 2 của chu kỳ và khi nang noãn đạt kích thước 14 mm thì sử dụng antagonist (Orgalutran 0,25mg) không dùng quá ngày thứ 7. Có 5 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng (RTC) và 4 phân tích gộp (meta-analysis) có thiết kế chặt chẽ trong đánh giá hiệu quả bổ sung LH trong kích thích buồng trứng - thụ tinh ống nghiệm đã khẳng định vai trò của LH trong kích thích buồng trứng trên nhóm đáp ứng kém.^{14,133}

Sau khi đã có phác đồ kích thích buồng trứng và gonadotropins, nghiên cứu cần lựa chọn liều khởi đầu của FSH. Một số tác giả đã nêu ra khái niệm “giả” buồng trứng đáp ứng kém để nói về hiện tượng số noãn thu được ít, nồng độ E2 thấp là do phác đồ dùng chưa chuẩn và liều FSH chưa đủ (chưa tăng liều FSH lên đến 300 IU/ngày). Đáp ứng kém “thật sự” là khi đã dùng phác đồ chuẩn, liều FSH đã tăng lên đến 300IU/ngày mà số noãn vẫn thu được ít và nồng độ E2 thấp.¹³⁰ Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều FSH khởi đầu thấp nhất là 300 IU/ngày và đa số bệnh nhân sử dụng liều từ 400-450 IU/ngày. Kết quả

nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Milton L. và cộng sự (2006) cho thấy liều FSH tối thiểu là 300IU/ngày nhưng không quá 450IU/ngày, nghiên cứu sẽ sử dụng liều FSH khởi đầu là 300IU/ngày.¹³⁴

4.2. BÀN LUẬN VỀ HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỘ FLARE-UP VÀ PHÁC ĐỘ ANTAGONIST TRONG KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG TRÊN BỆNH NHÂN CÓ TIỀN LƯỢNG ĐÁP ỨNG KÉM TRONG THỤ TINH ỒNG NGHIỆM

4.2.1. Các đặc điểm kích thích buồng trứng của 2 phác độ.

4.2.1.1. Số ngày tiêm FSH

Số ngày kích thích buồng trứng quá dài hoặc quá ngắn đều ảnh hưởng đến số lượng và chất lượng noãn thu được. Theo bảng 3.15, thời gian tiêm FSH trung bình của phác độ flare-up là $10,3 \pm 1,2$ ngày và phác độ antagonist là $9,4 \pm 1,3$ ngày ($p < 0,05$). Số ngày tiêm FSH ở phác độ flare-up trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Prapas (2005) tại Bỉ cho kết quả số ngày kích thích buồng trứng của phác độ antagonist là $9,3 \pm 1,5$ và của phác độ flare-up là $9,6 \pm 1,4$.¹³⁵ Theo nghiên cứu của Vũ Minh Ngọc (2006), số ngày kích thích buồng trứng chung cho cả 3 phác độ là từ 8-10 ngày chiếm 75,9%, số ngày trung bình là $9,9 \pm 0,9$.⁶⁰ Điều này chứng tỏ phác độ ngắn và liều FSH khởi đầu trong nghiên cứu rất phù hợp với nhóm nguy cơ đáp ứng kém với số ngày kích thích buồng trứng trung bình không quá dài và cũng không quá ngắn.

4.2.1.2. Tổng liều FSH

Liều FSH ban đầu là một trong những yếu tố quan trọng và ảnh hưởng đến kết quả của kích thích buồng trứng. Liều ban đầu phù hợp sẽ giúp chiêu mộ, phát triển và thu được noãn có chất lượng tốt, tránh nguy cơ quá kích buồng

trứng và buồng trứng đáp ứng kém. Quyết định liều ban đầu dựa vào tuổi, các xét nghiệm đánh giá dự trữ buồng trứng, tiền sử đáp ứng của buồng trứng chu kỳ trước đó.^{136,137} Đối tượng của nghiên cứu này là nhóm có tiền sử hoặc có nguy cơ đáp ứng kém nên liều khởi điểm sẽ là 300IU FSH/ngày.

Tổng liều FSH là yếu tố kết hợp giữa liều FSH ban đầu, số ngày kích thích buồng trứng và sự điều chỉnh liều trong quá trình theo dõi nang noãn. Tổng liều không những ảnh hưởng đến kết quả mà còn đánh giá chi phí điều trị cho một chu kỳ kích thích buồng trứng. Tổng liều càng cao thì chi phí điều trị càng lớn và ngược lại. Như vậy liều FSH phù hợp và tổng liều thấp sẽ giúp thu được số noãn cần thiết có chất lượng tốt để tăng tỷ lệ có thai với chi phí điều trị thấp nhất. Bảng 3.15 cho thấy tổng liều FSH nhóm antagonist ($3262,8 \pm 881,5$) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm flare-up ($3510,5 \pm 995,4$) với $p < 0,05$. Nghiên cứu của tác giả Prapas và cộng sự vào năm 2013 cũng ghi nhận kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi với tổng liều ở phác đồ flare-up là $3426,5 \pm 1109,7$ và ở phác đồ antagonist là $3027,68 \pm 1198,3$ IU ($p > 0,05$).¹³⁵ Tổng liều FSH như vậy phù hợp với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới vì đối tượng của chúng tôi là bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém. Trên đối tượng là bệnh nhân đáp ứng kém theo tiêu chuẩn lựa chọn Bologna thì tổng liều FSH còn cao hơn rất nhiều. Nghiên cứu của Aygul D. và cộng sự năm 2009 tại Thổ Nhĩ Kỳ cho thấy tổng liều FSH ở phác đồ flare-up là 3675 ± 748 IU còn ở phác đồ antagonist là 4200 ± 775 IU ($p < 0,05$) với thời gian sử dụng thuốc trung bình lên đến $12,11 \pm 2,78$ ngày ở phác đồ flare-up và $11,31 \pm 2,63$ ngày ở phác đồ antagonist ($p > 0,05$).¹² Tổng liều FSH cao nhất được ghi nhận ở nghiên cứu của tác giả Malmusi và cộng sự với tổng liều ở phác đồ flare-up là 4725 ± 1500 và phác đồ antagonist là 6300 ± 1350 IU.¹³⁸

4.2.1.3. Số nang có kích thước ≥ 14 mm ngày tiêm hCG

Trong quá trình kích thích buồng trứng, việc theo dõi sự phát triển nang noãn trên siêu âm là rất cần thiết, giúp đánh giá và tiên lượng đáp ứng của buồng trứng. Các nghiên cứu cho thấy những nang có kích thước ≥ 14 mm sẽ có khả năng cho noãn trưởng thành cao. Bảng 3.15 cho thấy: số lượng nang có kích thước ≥ 14 mm trung bình vào ngày tiêm hCG ở nhóm flare-up là $5,0 \pm 1,2$ nang thấp hơn so với nhóm antagonist là $5,7 \pm 1,5$ nang, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Số nang kích thước ≥ 14 mm ngày tiêm hCG trong nghiên cứu này cao hơn so với nghiên cứu của Malmusi và cộng sự với số nang trung bình ở nhóm flare-up là $2,9 \pm 1,7$ và ở nhóm antagonist là $2,7 \pm 1,5$ ($p > 0,05$).¹³⁸

4.2.1.4. Độ dày và hình dạng niêm mạc tử cung của hai phác đồ

Niêm mạc tử cung là nơi phôi làm tổ và phát triển. Sự chấp nhận của niêm mạc tử cung với phôi chuyển phụ thuộc chủ yếu vào chất lượng của niêm mạc tử cung. Nghiên cứu của Noyes (1995) chỉ ra rằng tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ sinh sống ở nhóm niêm mạc tử cung < 8 mm thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm niêm mạc tử cung ≥ 9 mm.¹³⁹ Trong nghiên cứu này, niêm mạc tử cung trung bình ở nhóm flare-up là $10,6 \pm 2,4$ mm và ở nhóm antagonist là $10,8 \pm 2,3$ mm ($p > 0,05$) (bảng 3.15). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu khác trên thế giới và tại Việt Nam.^{135,140} Ngoài độ dày của niêm mạc tử cung thì hình thái niêm mạc tử cung ba lá ngày tiêm hCG là hình thái thuận lợi nhất để phôi làm tổ và phát triển và cũng là điều mà các bác sỹ lâm sàng mong muốn đạt được trong kích thích buồng trứng. Niêm mạc 3 lá trong nghiên cứu của chúng tôi ở phác đồ flare-up đạt 71,5% và ở phác đồ antagonist đạt 65,9%. Đây là một trong những điều kiện thuận lợi để nâng cao tỷ lệ có thai trong thụ tinh ống nghiệm. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Phương (2006) cho thấy tỷ lệ thai lâm

sàng (46,4%) và tỷ lệ có thai sinh sống (38,7%) ở nhóm niêm mạc tử cung ba lá cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có niêm mạc tử cung hình dạng khác (11,9% và 6,6%) với $p=0,000$.¹⁴¹ Nghiên cứu của Safdarian (2005) tỷ lệ thai lâm sàng ở nhóm niêm mạc tử cung hình dạng ba lá (50%) cao hơn so với nhóm có hình dạng niêm mạc tử cung khác với $p<0,05$.¹⁴²

4.2.2. Kết quả kích thích buồng trứng của hai phác đồ

4.2.2.1. Đáp ứng của buồng trứng

Đáp ứng của buồng trứng tùy thuộc vào đặc điểm của bệnh nhân, các khảo sát đánh giá dự trữ buồng trứng, phác đồ kích thích buồng trứng và liều FSH ban đầu. Việc lựa chọn phác đồ và liều FSH phù hợp dựa trên các đặc điểm của bệnh nhân sẽ giúp bệnh nhân có được đáp ứng phù hợp. Ngoài ra việc theo dõi sự phát triển của nang noãn, theo dõi sự biến đổi nội tiết trong quá trình kích thích buồng trứng giúp các nhà lâm sàng có những điều chỉnh hợp lý để có được đáp ứng buồng trứng tối ưu, thu được noãn có chất lượng tốt. Đối tượng được tuyển chọn vào nghiên cứu là bệnh nhân có số nang AFC dưới 5 và nồng độ AMH < 1,25 ng/ml được coi là có tiên lượng đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. Tỷ lệ đáp ứng kém là khi nồng độ E2 vào ngày tiêm hCG dưới 500 pg/ml hoặc không có nang noãn vượt trội. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ đáp ứng kém ở phác đồ flare-up là 20,1% và ở phác đồ antagonist là 21,6% ($p>0,05$) (bảng 3.17). Kết quả này phù hợp với y văn, tỷ lệ đáp ứng kém trong IVF giao động tùy theo nghiên cứu từ 9% đến 24%¹⁴³ Tác giả Vương Thị Ngọc Lan nghiên cứu tại Bệnh viện Phụ sản Từ Dũ năm 2002, tỷ lệ đáp ứng kém là 22,7%.¹⁴⁴ Tác giả Vũ Minh Ngọc nghiên cứu tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2006 thấy tỷ lệ đáp ứng kém của phác đồ dài là 22,6%.⁶⁰ Trong khi đếm số nang trưởng thành vào ngày tiêm hCG có thể bị ảnh hưởng bởi yếu tố chủ quan do bác sĩ làm siêu âm. Nồng độ E2 thì ít bị ảnh hưởng chủ quan hơn nhưng

nồng độ E2 vào ngày tiêm hCG có thể không thấp nếu bệnh nhân có ít noãn nhưng nang noãn lớn.

Chúng tôi không nghiên cứu nồng độ AMH sâu trong nghiên cứu này vì đó là một trong những tiêu chuẩn lựa chọn của chúng tôi ($AMH \leq 1,25 \text{ ng/ml}$). Hiện tại, nhiều nghiên cứu đưa ra nhiều ngưỡng AMH khác nhau để tiên lượng mức độ đáp ứng buồng trứng. Một nghiên cứu đưa ra ngưỡng AMH để tiên lượng đáp ứng kém là nồng độ $AMH \leq 1,05 \text{ ng/ml}$ ($< 7,5 \text{ pmol/l}$); $AMH \geq 3,55 \text{ ng/ml}$ ($> 25,3 \text{ pmol/l}$) được sử dụng là ngưỡng đáp ứng cao có nguy cơ quá kích buồng trứng.¹⁴⁵ Tác giả khác lại lấy ngưỡng tiên lượng đáp ứng kém là $< 1 \text{ ng/ml}$ ($7,1 \text{ pmol/l}$), đáp ứng bình thường là $1-4 \text{ ng/ml}$ ($7,1-28,5 \text{ pmol/l}$) và đáp ứng cao là trên 4 ng/ml ($28,5 \text{ pmol/l}$).¹⁴⁶ Tác giả Kunt C và cộng sự báo cáo ngưỡng $2,97 \text{ ng/ml}$ ($20,7 \text{ pmol/l}$) là ngưỡng tiên lượng đáp ứng kém.¹⁴⁷ Một nghiên cứu khác lại ghi nhận ngưỡng dưới $0,47 \text{ ng/ml}$ ($3,3 \text{ pmol/l}$) được coi là đáp ứng kém.¹⁴⁸ Dễ dàng nhận thấy, nồng độ AMH được nghiên cứu rất nhiều để tiên lượng mức độ đáp ứng của buồng trứng tuy nhiên mặt trái của vấn đề là càng nhiều nghiên cứu thì càng nhiều ngưỡng nồng độ của AMH được đưa ra. Hay nói cách khác là tiêu chuẩn đáp ứng kém khác nhau thì tỷ lệ đáp ứng kém sẽ khác nhau và đây cũng chính là lý do làm cho tỷ lệ đáp ứng kém giao động lớn gây khó khăn cho các nghiên cứu. Hiệp hội nội tiết sinh sản Châu Âu (ESHRE) đã đưa ra đồng thuận ở Bologna vào năm 2011¹⁴⁹. Các tác giả đề xuất tiêu chuẩn xác định đáp ứng kém với kích thích buồng trứng khi đạt 2 trong 3 tiêu chuẩn dưới đây:

- Tuổi trên 40
- Số noãn thu được dưới 3
- Số nang AFC dưới 5 nang hoặc AMH từ $0,5-1,1 \text{ ng/ml}$.

Như vậy đồng thuận Bologna còn có tiêu chuẩn về tuổi và chỉ thị dự trữ buồng trứng là AMH. Chúng tôi cũng mong muốn đồng thuận ESHRE về đáp ứng buồng trứng kém sẽ được áp dụng rộng rãi ở các trung tâm hỗ trợ sinh sản và các nghiên cứu thường quy sau này.

Tuy nhiên, khi lựa chọn đối tượng vào nghiên cứu thì số bệnh nhân có tiên sử đáp ứng kém từ chu kỳ thụ tinh ống nghiệm trước chiếm 34,5% ở phác đồ flare-up và 40,0% ở phác đồ antagonist (Bảng 3.7). Sau khi sử dụng hai phác đồ này thì tỷ lệ đáp ứng kém giảm xuống chỉ còn là 20,1% ở phác đồ flare-up và 21,6% ở phác đồ antagonist. Đây là kết quả có giá trị nhất của nghiên cứu khi sử dụng hai phác đồ này nói chung và đối với bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém nói riêng. Kết quả này còn gợi ý về cơ hội có thai bằng noãn của chính mình cho những bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém trước khi tìm đến người cho noãn.

4.2.2.2. Số noãn thu được của hai phác đồ

Số nang noãn thu được có liên quan trực tiếp đến tỷ lệ có thai. Theo nghiên cứu cộng gộp của Oudendijk và cộng sự về tỷ lệ có thai trên bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém cho thấy tỷ lệ có thai khi chỉ lấy ra được 1 noãn là 2,3%, 2 noãn thì tăng lên 4,3%, 3 noãn thì tăng lên 11,5% và 4 noãn là 15,9%.¹⁵⁰

Số nang noãn trên 14mm ở 2 phác đồ có sự khác biệt đáng kể (flare-up: $5,0 \pm 1,2$ vs antagonist: $5,7 \pm 1,5$; $p < 0,05$) ở bảng 3.15. Số noãn thu được sau khi chọc hút ở 2 phác đồ cũng có sự khác biệt đáng kể. Ở phác đồ flare-up số noãn trung bình thấp hơn so với phác đồ antagonist ($4,3 \pm 2,1$ và $4,6 \pm 1,4$; $p < 0,05$) (bảng 3.19). Kết quả của nghiên cứu thấp hơn so với nghiên cứu của Vũ Minh Ngọc (2006) có số noãn thu được là $8,3 \pm 4,7$.⁶⁰ Tuy nhiên, đây cũng là kết quả khả quan của nghiên cứu khi sử dụng 2 phác đồ này trong kích thích buồng trứng với nhóm bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém.

4.2.2.3. Tỷ lệ huỷ chu kỳ của hai phác đồ

Bảng 3.17 cho thấy tỷ lệ huỷ chu kỳ ở phác đồ flare-up là 10,1% và ở phác đồ antagonist là 12,0%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tỷ lệ huỷ chu kỳ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hợi (2011) là 1,4%, của Vũ Minh Ngọc là 2,6%^{42,60}. Tỷ lệ huỷ chu kỳ của chúng tôi thấp hơn tác giả Zakia và cộng sự trong nghiên cứu tại Ai Cập vào năm 2011 với tỷ lệ huỷ chu kỳ ở phác đồ flare-up là 20% và phác đồ antagonist là 17,2% ($p > 0,05$)¹³. Tác giả Malmusi và cộng sự còn ghi nhận tỷ lệ huỷ chu kỳ ở phác đồ flare-up là 20% và phác đồ antagonist lên đến 44%¹³⁸. Tỷ lệ huỷ chu kỳ ở phác đồ antagonist thấp hơn ở đa số các nghiên cứu tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nguyên nhân có thể do thời gian kích trứng ngắn hơn và liều FSH thấp hơn. Tác giả Karimzadeh và cộng sự cho thấy ở 2 nhóm nghiên cứu tương đồng hoàn toàn về tuổi, FSH ngày 3, BMI, thời gian vô sinh, E2 vào ngày tiêm hCG nhưng niêm mạc tử cung, số trứng thu được, số trứng tốt và tỷ lệ làm tổ cao hơn ở phác đồ antagonist¹⁵¹. Mặc dù vậy nhưng không có sự khác biệt trong tỷ lệ có thai lâm sàng cũng như tỷ lệ thụ tinh giữa 2 phác đồ. Tác giả kết luận rằng phác đồ antagonist trong hỗ trợ sinh sản cho đối tượng đáp ứng kém không liên quan đến tổng liều FSH đã dùng. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi lại đưa ra gợi ý khác rằng phác đồ flare-up và antagonist đều cải thiện đáp ứng của buồng trứng cho những đối tượng theo tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu này.

4.2.2.4. Đánh giá mối liên quan giữa số lượng noãn thu được và quá trình KTBT

So sánh giữa các nhóm có noãn, không có noãn và huỷ chu kỳ của 2 phác đồ Flare-up và Antagonist có thể nhận thấy rằng chỉ có liều FSH khởi đầu là không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Theo một nghiên cứu RCT lớn nhất sử dụng tiêu chuẩn Bologna của Humaidan và cộng sự thì tỷ lệ có thai lâm sàng

và tỷ lệ sinh sống (11%) ở nhóm bệnh nhân đáp ứng kém rất thấp khi sử dụng phác đồ dài với liều FSH khởi đầu ít nhất là 300IU và bổ sung LH 150 IU.¹⁴⁰ Có thể nhận thấy rằng liều FSH khởi đầu ở các nhóm ở cả 2 phác đồ tương đối giống nhau. Trong một nghiên cứu gần đây, tác giả cho rằng liều FSH khởi đầu ở nhóm Flare-up trên 300 IU không có thấy có thể làm gia tăng tỷ lệ có thai lâm sàng.¹⁴⁷ Tác giả so sánh 3 nhóm sử dụng các liều khởi đầu khác nhau là 300IU, 450UI và 600IU. Kết quả cho thấy tỷ lệ có thai lâm sàng lần lượt là 13,1%, 15,3% và 16,1% ($p>0,05$). Một nghiên cứu lớn khác cũng cho thấy việc sử dụng trên 300 IU FSH (cả FSH tái tổ hợp và FSH từ nước tiểu) đều làm giảm tỷ lệ sinh sống.¹⁵⁶ Tuy nhiên, cả 2 nghiên cứu trên đều thực hiện trên nhóm bệnh nhân dưới 35 tuổi. Kết quả đưa ra gợi ý rằng cần phải cá thể hoá điều trị trong nhóm đáp ứng kém để đạt được hiệu quả KTBT cao nhất, tuy nhiên việc dùng liều cao với nhóm POSEIDON 3 và 4 vẫn tỏ ra chưa có hiệu quả rõ ràng. Việc sử dụng liều cao với nhóm đáp ứng kém đã được thực hiện từ lâu đem lại gánh nặng về chi phí và điều trị với bệnh nhân. Y văn đã chứng minh việc ở những bệnh nhân có ít nang có thể chiêu mộ và gonadotropin không phụ thuộc vào liều tiêm, có thể hỗ trợ cho các nang nhạy cảm có thể trở thành nang vượt trội.

Ở phác đồ Flare-up, số nang thứ cấp ở nhóm có noãn nhiều nhất ($4,3\pm 0,4$) và ở nhóm huỷ chu kỳ là có số nang thứ cấp ít nhất ($2,0\pm 1,1$) ($p<0,05$). Nồng độ E2 ngày tiêm hCG ở nhóm có noãn cao hơn đáng kể so với nhóm không có noãn ($2910,9\pm 619,3$ so với $1401,5\pm 1329,0$; $p<0,05$). Tương tự có thể thấy được ở phác đồ Antagonist có sự khác biệt về cả AFC trung bình và E2 ngày hCG giữa các nhóm có noãn, không có noãn và huỷ chu kỳ. Hơn nữa, ở phác đồ Antagonist còn ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa các nhóm, cụ thể là tuổi của nhóm huỷ chu kỳ cao hơn đáng kể so với các nhóm còn lại.

4.2.3. Sự thay đổi của hormon trong quá trình kích thích buồng trứng của hai phác đồ

4.2.3.1. Sự thay đổi hàm lượng E2

Xét nghiệm đánh giá nồng độ E2 trong máu là xét nghiệm thường quy và rất cần thiết trong quá trình theo dõi sự phát triển của nang noãn khi kích thích buồng trứng, có giá trị trong việc đánh giá tốc độ phát triển nang noãn và sự trưởng thành của noãn.

E2 cơ bản tăng có thể tiên lượng buồng trứng đáp ứng kém. Ngay cả khi FSH còn trong giới hạn bình thường, nếu E2 vượt quá 75 hoặc 80 pg/ml khả năng có thai giảm rõ rệt. Dự trữ buồng trứng được coi là giảm khi nồng độ E2 cơ bản >75pg/ml. Theo nghiên cứu của Nguyễn Việt Tiến (2011) trên nhóm kích thích buồng trứng - thụ tinh ống nghiệm có kết quả buồng trứng đáp ứng kém cho thấy nồng độ E2 cơ bản trung bình của bệnh nhân là $64,2 \pm 4,7$ pg/ml¹.

Tuy nhiên, ở ngày tiêm hCG nồng độ E2 của hai phác đồ tương đương là $2704,7 \pm 1648,5$ ở phác đồ flare-up và $2697,5 \pm 1756,9$ ở phác đồ antagonist, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$ (Bảng 3.13). Kết quả này có thể giải thích được là do hiệu ứng “flare-up” của GnRH agonist gây ra tình trạng tăng gonadotropin nội sinh hoặc có khả năng ức chế trực tiếp tác động của GnRH đối vận lên quá trình sinh tổng hợp steroid của buồng trứng. Một số nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy hiện tượng tương tự khi nồng độ E2 giảm mạnh ở những bệnh nhân dùng phác đồ antagonist và kèm theo đó là sự suy giảm nhẹ về tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai lâm sàng¹⁴⁰. Đây là một kết quả rất khả quan của nghiên cứu vì nồng độ E2 sẽ tương ứng với số noãn và chất lượng noãn.

4.2.3.2. Sự thay đổi nồng độ P4

Đánh giá diễn biến sự thay đổi nồng độ P4 cho thấy: Nồng độ P4 vào ngày tiêm hCG giữa hai phác đồ flare-up và antagonist tương ứng là $1,6 \pm 0,4$ và $1,5 \pm 0,3$. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$ (Bảng 3.14).

4.2.4. Kết quả KTBT - TTON của hai phác đồ.

4.2.4.1. Chất lượng noãn giữa hai phác đồ

Trước đây, các trung tâm trên thế giới và tại Việt Nam vẫn sử dụng song song 2 phương pháp là ICSI (Intracytoplasmic sperm injection) và phương pháp IVF cổ điển. Tuy nhiên, hiện nay với kỹ thuật ICSI ngày càng được tối ưu do đó xu hướng các trung tâm IVF chỉ định ICSI tại Việt Nam. Phương pháp IVF cổ điển chỉ pha tinh trùng và môi trường với mật độ nhất định rồi thả trứng vào nuôi qua đêm trong tủ ấm. Phương pháp này có ưu điểm là ít can thiệp vào quá trình thụ tinh nên hạn chế được số trứng thoái hoá do thao tác ICSI, tiết kiệm hơn, đơn giản trong thao tác. Nhược điểm của phương pháp IVF cổ điển là đòi hỏi kinh nghiệm của chuyên viên mô phôi để đảm bảo mật độ tinh trùng đủ để thụ tinh cho trứng và có nguy cơ không thụ tinh hoặc thụ tinh với nhiều tinh trùng. Phương pháp ICSI sử dụng bộ vi thao tác bắt tinh trùng rồi tiêm thẳng tinh trùng vào bào tương noãn. Kỹ thuật ICSI thành công lần đầu tiên trên người năm 1992 (Palermo).⁵³ Từ khi ra đời, ICSI đã mang lại niềm hy vọng và cơ hội lớn lao cho các cặp vợ chồng hiếm muộn. Chỉ định ban đầu của ICSI là vô sinh nam do tinh trùng bất thường nặng, sau đó chỉ định được mở rộng thêm cho nguyên nhân tinh trùng yếu nhẹ và các nguyên nhân vô sinh không do nam giới (vô sinh không rõ nguyên nhân, bất thường thụ tinh, thất bại khi làm IVF nhiều lần...). Hiện nay, với sự tiến bộ của bộ vi thao tác, kỹ năng của chuyên viên mô phôi ngày càng hoàn thiện thì tỷ lệ ICSI đang tăng lên ở các trung tâm Hỗ trợ sinh sản tại Việt Nam cũng như trên thế giới. Phương pháp thụ tinh sử dụng trong nghiên cứu là ICSI, phương pháp này chỉ thực hiện được trên noãn trưởng thành (noãn MII). Do đó việc thu được noãn trưởng thành là mục đích cuối cùng của kích thích buồng trứng.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy không có sự khác biệt nào về chất lượng phôi cũng như tỷ lệ có thai sau chuyển phôi giữa những chu kỳ hỗ trợ sinh sản thực hiện ICSI và không ICSI. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Bình không cho thấy mối liên quan giữa hình thái của tinh trùng với tỷ lệ trứng thụ tinh⁴⁴. Tuy nhiên, vẫn còn đó những lo ngại về sự bất thường nhiễm sắc thể thai nhi. Tinh trùng được chọn lọc chưa hẳn là tinh trùng tốt nhất, có tính di truyền ưu việt nhất. Do đó, khảo sát về sự an toàn của kỹ thuật ICSI đã được thực hiện. Gần đây nhất, nghiên cứu của tác giả Celeste L và cộng sự vào năm 2017 cho thấy rằng những đứa trẻ sinh ra với kỹ thuật ICSI có tỷ lệ dị tật bẩm sinh cao hơn đáng kể so với nhóm có thai tự nhiên (7,1% so với 4,0%; OR=1,99; 95%CI: 1,87-2,11). Việc kết hợp các dị tật lớn và nhỏ có thể dẫn đến ước tính rủi ro kém chính xác hơn, vì các bất thường nhỏ thường được báo cáo không đầy đủ và / hoặc báo cáo thiếu. Tuy nhiên, chỉ 67% các nghiên cứu trong tổng quan cung cấp dữ liệu riêng biệt về các dị tật bẩm sinh lớn. Nguy cơ dị tật bẩm sinh cao hơn ở trẻ sinh ra sau khi thụ thai bằng ICSI và nguyên nhân vẫn chưa được xác định đầy đủ, điều rất quan trọng là các nghiên cứu trong tương lai phải xem xét các chi tiết liên quan đến các phương pháp điều trị được cung cấp cho các cặp vợ chồng và nguyên nhân cơ bản của vô sinh, cùng với việc điều chỉnh tất cả dữ liệu về tiền sử điều trị có thể ảnh hưởng đến kết quả. Tác giả kết luận rằng trẻ sinh ra từ đơn thai sau ICSI có nhiều nguy cơ phát triển dị tật bẩm sinh hơn so với những đứa trẻ được thụ thai tự nhiên tương tự. Các kết quả này có thể phản ánh sự tồn tại của nguy cơ thực sự bắt nguồn từ phương thức ART do thao tác giao tử, đông lạnh và rã đông phôi, và thành phần của môi trường nuôi cấy, ngoài các yếu tố liên quan đến đặc điểm của cha mẹ như tuổi mẹ hoặc tuổi cha, yếu tố nam vô sinh, và các biến số khác không được phân tích trong nghiên cứu này như tình trạng

kinh tế xã hội, sử dụng các chất gây nghiện trong thời kỳ mang thai, phương pháp được sử dụng để kích thích buồng trứng, và các biến số khác.

Mặc dù còn nhiều tranh cãi về ảnh hưởng của ICSI nhưng xu hướng trên thế giới kỹ thuật ICSI ngày càng phát triển. Anderson (2009) cho biết kỹ thuật ICSI chiếm 70% các chu kỳ hỗ trợ sinh sản trên toàn thế giới, 1 số trung tâm tiến hành làm ICSI 100% nhằm giảm nguy cơ không thụ tinh hoặc thụ tinh bất thường. Và nếu có chỉ định làm PGD thì bắt buộc phải làm ICSI để tránh khả năng lây nhiễm DNA từ các tế bào quanh noãn hay từ tinh trùng bám quanh màng trong suốt.⁵⁶

Nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa tỷ lệ thụ tinh thấp với số noãn thu được sau chọc hút trứng khi làm IVF. Với nhóm buồng trứng đáp ứng kém thường thu được ít noãn và có thể có noãn bất thường, do đó kỹ thuật ICSI được chỉ định làm thường quy cho nhóm bệnh nhân này để hạn chế tối đa tỷ lệ huỷ chu kỳ do noãn không thụ tinh hoặc không có phôi chuyển. Trong nghiên cứu này 100% bệnh nhân được thực hiện kỹ thuật thụ tinh ICSI^{136,137}.

Nghiên cứu này cho thấy số noãn trưởng thành trung bình loại tốt và trung bình ở 2 phác đồ tương đương với nhau ($p > 0,05$). Tuy nhiên, ở phác đồ antagonist thì số noãn xấu trung bình cao hơn ở phác đồ flare-up ($0,9 \pm 0,3$ và $1,2 \pm 0,5$; $p < 0,05$) (Bảng 3.19). Kết quả của nghiên cứu này phù hợp với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới^{157,158}. Theo y văn, cho đến hiện tại vẫn không có nhiều nghiên cứu cho thấy rõ ràng hiệu quả của phác đồ flare-up và antagonist đối với nhóm bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém.^{8,9,101,159,160}

Cho đến hiện tại vẫn còn nhiều tranh cãi về hiệu quả của 2 phác đồ này cho đối tượng bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. Điều đó được chứng minh trong một số nghiên cứu gần đây so sánh hiệu quả của 2 phác đồ này. Tác giả Fasouliotis và cộng sự nghiên cứu tại Israel cho thấy 2 phác đồ này có tỷ lệ có thai lâm sàng, tỷ lệ làm tổ cho mỗi lần chuyển phôi là

tương đương nhau ($p > 0,05$).⁹ Tuy nhiên tác giả lại ghi nhận tỷ lệ thai tiến triển ở phác đồ antagonist cao hơn đáng kể so với nhóm sử dụng phác đồ flare-up. Cũng so sánh 2 phác đồ như trên nhưng tác giả De Placido lại ghi nhận tỷ lệ trứng trưởng thành cao hơn và chất lượng trứng tốt hơn ở phác đồ antagonist.¹⁶⁰ Tuy nhiên trong một nghiên cứu khác so sánh hiệu quả của 2 phác đồ GnRH agonist và phác đồ Antagonist ghi nhận rằng không có sự khác biệt về số trứng chọc hút được, tỷ lệ thụ tinh và tỷ lệ có thai lâm sàng.¹⁵⁹ Nghiên cứu của tác giả này lại chỉ ra rằng số noãn trưởng thành trung bình và tỷ lệ thụ tinh ở phác đồ antagonist lại cao hơn phác đồ flare-up từ đó gợi ý về việc sử dụng phác đồ antagonist cho những bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém. Những nghiên cứu trên được thực hiện trên cỡ mẫu nhỏ và các phép kiểm định chưa đủ độ tin cậy nên cần có những nghiên cứu trên quy mô lớn hơn để tìm được phác đồ tối ưu cho nhóm đối tượng này.

Tỷ lệ thụ tinh được tính bằng tỷ lệ của số trứng thụ tinh trên số trứng trưởng thành được ICSI. Số noãn thụ tinh và tỷ lệ thụ tinh trung bình của nghiên cứu có xu hướng cao hơn ở phác đồ antagonist so với phác đồ flare-up, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$ (Bảng 3.20). Chất lượng tinh trùng và phương pháp thụ tinh là như nhau nên tỷ lệ thụ tinh sẽ phụ thuộc vào chất lượng noãn. Đối tượng của nghiên cứu là nhóm bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém có số lượng và chất lượng noãn kém hơn so với nhóm có đáp ứng bình thường, điều này lý giải tỷ lệ thụ tinh của nhóm nghiên cứu thấp hơn so với các nghiên cứu khác. Tuy nhiên, số noãn thu được sau chọc hút của phác đồ antagonist cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ flare-up (bảng 3.18) nên có thể lý giải tỷ lệ thụ tinh có xu hướng cao hơn ở phác đồ antagonist so với phác đồ flare-up (bảng 3.20). Tỷ lệ thụ tinh trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Zhen và cộng sự trên quần thể

bệnh nhân tiên lượng đáp ứng kém tại Trung Quốc ¹⁶¹. Tác giả Zhen báo cáo về tỷ lệ thụ tinh ở nhóm bệnh nhân đáp ứng kém là 71,0% thấp hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân đáp ứng tốt là 86% ($p < 0,05$). Trong một số nghiên cứu khác lại cho kết quả ngược lại với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Tác giả Kamel A. M. và cộng sự trong nghiên cứu tại Vương quốc Anh ghi nhận tỷ lệ thụ tinh ở phác đồ antagonist thấp hơn ở phác đồ flare-up (57,4% và 65,4%; $p > 0,05$) ¹⁰⁴. Tác giả không đưa ra giải thích về điều này nhưng nguyên nhân có thể do nghiên cứu được thực hiện vào năm 2005 nên kỹ thuật ICSI cũng như hệ thống vi thao tác không thể hoàn thiện như hiện tại. Ngược lại với tác giả Kamel A. M., một nghiên cứu tại Israel lại ghi nhận tỷ lệ thụ tinh ở phác đồ antagonist lên đến 86% cao hơn 76% ở phác đồ flare-up ⁹. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

4.2.4.4. Số phôi và chất lượng phôi của hai phác đồ

Bảng 3.21 cho thấy số phôi trung bình thu được của phác đồ flare-up là $3,0 \pm 1,4$ và phác đồ antagonist là $3,2 \pm 1,9$, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả của nghiên cứu thấp hơn so với nghiên cứu của Vũ Minh Ngọc ($6,7 \pm 3,9$) ⁶⁰ và của Nguyễn Xuân Huy ($6,6 \pm 3,1$) ¹⁶². Kết quả của chúng tôi tương đương với tác giả Neena và cộng sự nghiên cứu tại Ấn Độ năm 2017 ¹¹⁴ và một số tác giả khác cũng đưa ra kết quả tương tự ^{12,163}. Tuy nhiên chỉ có tác giả Marci đưa ra kết quả rõ ràng rằng số phôi thu được ở phác đồ antagonist nhiều hơn đáng kể so với phác đồ flare-up ($p < 0,05$) ¹¹⁵.

Với số phôi trung bình thấp dưới 3 phôi thường chỉ đủ để chuyển phôi tươi, không có phôi trữ. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá chất lượng phôi theo đồng thuận Istanbul ¹¹⁰. Chất lượng phôi được chia thành 4 độ và độ 1 là chất lượng tốt nhất giảm dần đến độ 4 là kém nhất. Chất lượng phôi khá

tương đồng giữa 2 phác đồ. Số phôi độ 1 là phôi có chất lượng tốt nhất, bao gồm các phôi bào đồng đều và không có mảnh vỡ. Điều này sẽ rất có ý nghĩa để giảm số phôi chuyển, tăng cơ hội có phôi đông, đảm bảo tỷ lệ thành công của chu kỳ thụ tinh ống nghiệm và giảm tỷ lệ đa thai. Có sự khác nhau về số lượng trung bình phôi xấu độ 4 ở 2 phác đồ, số lượng phôi xấu độ 4 ở phác đồ antagonist cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ flare-up (bảng 3.21).

4.2.4.5. Số phôi chuyển của hai phác đồ

Số lượng phôi chuyển là một trong những yếu tố làm tăng tỷ lệ có thai. Y văn đã chứng minh nếu chuyển 1 phôi tốt thì tỷ lệ có thai thấp hơn đáng kể so với việc chuyển từ 2 phôi tốt trở lên tuy nhiên sẽ kèm theo nguy cơ đa thai. Theo Hassan N Sallam (2004), sự thành công trong một chu kỳ điều trị tỷ lệ thuận với số lượng phôi chuyển vào buồng tử cung. Tỷ lệ có thai là 13% trong nhóm chuyển ≤ 3 phôi, 23% trong nhóm chuyển 4 phôi, 27% trong nhóm chuyển 5 - 6 phôi và 33% trong nhóm chuyển ≥ 7 phôi¹⁶⁴. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở phác đồ flare-up có 84 trường hợp không có phôi chuyển và ở phác đồ antagonist là 90 trường hợp. Nguyên nhân do không đáp ứng phải huỷ chu kỳ hoặc chọc hút không có noãn, hoặc không có phôi. Tỷ lệ chuyển 1 phôi ở 2 phác đồ lần lượt là 16,7% và 13,9%. Tất cả những trường hợp này đều do bệnh nhân chỉ có 1 phôi. Đa số bệnh nhân chuyển từ 2 phôi trở lên nếu còn phôi chất lượng khá hoặc tốt thì sẽ trữ lạnh. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 phác đồ về số phôi chuyển ($p < 0,05$) tuy nhiên số liệu không thể hiện được sự khác biệt cụ thể. Tỷ lệ chuyển 3 phôi ở phác đồ antagonist lên đến 41,7% so với ở phác đồ flare-up chỉ có 32,1% (bảng 3.23). Nguyên nhân do ở phác đồ antagonist chất lượng phôi không được đồng đều như ở phác đồ flare-up nên bắt buộc phải chuyển nhiều hơn 2 phôi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với tác giả

Zakia và cộng sự với số phôi chuyển ở phác đồ antagonist nhiều hơn so với số phôi chuyển ở phác đồ flare-up ($3,42 \pm 1,86$ vs $2,87 \pm 1,82$; $p > 0,05$)¹³. Tác giả Aygul D. Và cộng sự lại ghi nhận kết quả ngược lại, số phôi chuyển của phác đồ flare-up cao hơn số phôi chuyển trung bình ở phác đồ antagonist nhưng không có ý nghĩa thống kê ($3,50 \pm 2,17$ và $2,80 \pm 1,13$; $p > 0,05$). Tuy nhiên, số lượng phôi chuyển trong một chu kỳ là hợp lý, thực ra đó là một vấn đề chưa có sự thống nhất giữa các trung tâm thụ tinh ống nghiệm, bởi vì nó phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: tuổi của bệnh nhân, chất lượng niêm mạc tử cung, số lượng và chất lượng phôi, trình độ kỹ thuật, tôn giáo, pháp luật cho phép của từng quốc gia. Theo y văn, số lượng phôi chuyển cũng giao động tùy thuộc vào nghiên cứu, số lượng phôi chuyển trung bình thấp (GnRH-a: $1,9 \pm 0,9$ vs GnRH-ant: $1,4 \pm 1,3$; $p > 0,05$)¹⁰¹ cao hơn ở nghiên cứu của Maryam và cộng sự (GnRH-a: $2,44 \pm 2,10$ vs GnRH-ant: $2,31 \pm 2,41$; $p > 0,05$)¹⁶³ tuy nhiên điểm chung giữa các nghiên cứu là không có sự khác biệt đáng kể về số phôi chuyển giữa 2 phác đồ.

Số phôi chuyển tối ưu là làm tăng tỷ lệ có thai và giảm tỷ lệ đa thai vì đa thai trong thụ tinh ống nghiệm sẽ gây ra những biến chứng như tăng tỷ lệ quá kích buồng trứng ở những người có nguy cơ, tăng khả năng sảy thai, đẻ non, tiền sản giật ... Theo khuyến cáo của Hiệp hội Sinh sản Hoa Kỳ, nếu tuổi dưới 35, số phôi nên chuyển ≤ 3 phôi. Nếu tuổi từ 35-40 thì số phôi nên chuyển ≤ 4 phôi. Nếu tuổi trên 40 thì số phôi nên chuyển ≤ 5 phôi. Nếu chất lượng phôi tốt thì giảm số phôi chuyển để tránh đa thai.

Ở Việt Nam, chưa có quy định về hạn chế số lượng phôi chuyển trong mỗi chu kỳ. Tại trung tâm Hỗ trợ sinh sản - Bệnh Viện Phụ Sản Trung Ương, số lượng phôi chuyển trong một chu kỳ điều trị thường là 3 phôi nếu phôi tốt thì chỉ chuyển 2 và nếu chất lượng phôi không đồng đều thì chuyển 3 phôi là

nhiều nhất. Những bệnh nhân lớn tuổi, đã từng thất bại với những lần làm thụ tinh ống nghiệm trước đó thường được chuyển nhiều phôi hơn ¹. Với những tiến bộ về các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản hiện nay, cùng với sự phát triển trong việc nuôi cấy phôi và tỷ lệ có thai cao có thể cho phép giảm số lượng phôi chuyển trong mỗi chu kỳ. Thậm chí khi làm chủ được kỹ thuật nuôi phôi ngày 5 thì chỉ chuyển duy nhất 1 phôi mà vẫn đảm bảo được tỷ lệ có thai lâm sàng và tỷ lệ thai tiến triển. Tác giả Park và cộng sự so sánh 3 nhóm chuyển phôi ngày 5 sau khi rã đông: (nhóm 1) chuyển 2 phôi tốt ngày 5, (nhóm 2) chuyển 1 phôi tốt và 1 phôi kém ngày 5, (nhóm 3) chuyển 1 phôi tốt ngày 5 ¹⁶⁵. Kết quả cho thấy tỷ lệ có thai lâm sàng và tỷ lệ sinh sống ở nhóm 1 cao nhất lần lượt là 65,9% và 55,3% ($p < 0,001$). Không có sự khác biệt về tỷ lệ có thai lâm sàng và tỷ lệ trẻ sinh sống giữa nhóm 2 và nhóm 3. Điểm đáng chú ý của nghiên cứu này là tỷ lệ đa thai ở nhóm 3 là 1,4% trong khi tỷ lệ này ở nhóm 1 là 25,6% và nhóm 2 là 13,5%. Tỷ lệ đơn thai sinh sống cao nhất ở nhóm 3 với tỷ lệ 38,6% ($p < 0,001$). Trong nghiên cứu này, chủ yếu vẫn chuyển phôi ngày 3 do điều kiện nuôi phôi ngày 5 chưa đảm bảo.

4.2.4.6. Số phôi đông và tỷ lệ chu kỳ có phôi đông của hai phác đồ

Bảng 3.18 cho thấy số phôi đông trung bình của phác đồ flare-up là $0,5 \pm 0,1$ và của phác đồ antagonist là $0,4 \pm 0,1$ ($p > 0,05$). Số phôi đông trung bình bé hơn 1 vì chúng tôi tính trên tổng số 375 bệnh nhân ở phác đồ flare-up và 367 bệnh nhân ở phác đồ antagonist. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan khi nghiên cứu trên nhóm buồng trứng đáp ứng kém ($1,8 \pm 1,0$ và $1,1 \pm 0,8$) ¹⁴⁴. Phác đồ flare-up có 124 trường hợp có phôi đông, phác đồ antagonist có 142 trường hợp có phôi đông. Tỷ lệ đông phôi của phác đồ flare-up là 33,1% và của phác đồ antagonist là 38,7%. Sự khác biệt về tỷ lệ đông phôi giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Việc

tăng số phôi đông và tăng tỷ lệ chu kỳ có phôi đông giúp tăng tỷ lệ thai cộng đồn của một chu kỳ kích thích buồng trứng- thụ tinh ống nghiệm. Đây lợi ích kinh tế của phác đồ Flare-up và phác đồ Antagonist mà nghiên cứu ghi nhận được, giảm chi phí điều trị cho nhóm đáp ứng kém trong thụ tinh ống nghiệm.

4.2.4.7. Tỷ lệ làm tổ của hai phác đồ

Sự làm tổ của phôi là một quá trình trong đó phôi gắn vào niêm mạc tử cung rồi xâm nhập vào lớp niêm mạc, sau đó là thiết lập với tuần hoàn của người mẹ để hình thành rau thai⁴⁰. Tỷ lệ làm tổ được tính bằng tỷ số giữa số túi ối và số phôi chuyển vào buồng tử cung. Tỷ lệ làm tổ vừa phản ánh được chất lượng phôi, vừa phản ánh được chất lượng của niêm mạc tử cung để tiếp nhận sự phát triển của phôi.

Tỷ lệ làm tổ của phác đồ flare-up là 13,1% cao hơn so với phác đồ antagonist là 15,5% với $p > 0,05$ (Bảng 3.24). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương so với các nghiên cứu khác trên thế giới với tỷ lệ làm tổ giao động từ 5,9% đến 22,13%^{9,12,13,101,104,135,140}. Tỷ lệ làm tổ của chúng tôi tương đương với tỷ lệ làm tổ của tác giả Kamel và cộng sự trong nghiên cứu tại Vương quốc Anh với tỷ lệ là 12,8% cho cả 2 phác đồ¹⁰⁴. Tác giả cho rằng tỷ lệ làm tổ thấp là do chất lượng noãn suy giảm do dự trữ buồng trứng thấp và do cỡ mẫu trong nghiên cứu nhỏ nên tỷ lệ có thể chưa chính xác. Nhiều nghiên cứu cho thấy hiệu quả vượt trội của phác đồ flare-up về tỷ lệ làm tổ^{101,140}. Thậm chí trong nghiên cứu của Demirel và cộng sự còn cho thấy tỷ lệ làm tổ của phác đồ flare-up cao gấp đôi phác đồ antagonist (22,13% so với 11,00%, $p < 0,05$)¹². Giả thuyết cho rằng do sử dụng GnRH đồng vận hỗ trợ quá trình hoàn thiện niêm mạc tử cung bằng cách làm giảm quá trình sinh tổng hợp nitric oxit nội bào trong pha nang noãn cải thiện quá trình tiếp nhận

phôi của niêm mạc tử cung và cuối cùng làm tăng tỷ lệ làm tổ. Mặt khác, GnRH đối vận ức chế các chu trình tế bào dẫn đến làm giảm quá trình sinh tổng hợp các yếu tố tăng trưởng (growth factors) dẫn đến làm giảm nồng độ E_2 tiếp theo đó làm giảm đi khả năng tiếp nhận phôi của niêm mạc tử cung qua đó làm giảm tỷ lệ làm tổ. Ngược lại với những bằng chứng cho rằng phác đồ flare-up có tỷ lệ làm tổ cao hơn, nhiều tác giả lại đưa ra bằng chứng cho rằng phác đồ antagonist mới là phác đồ hiệu quả giành cho bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém hoặc dự trữ buồng trứng thấp. Nghiên cứu của tác giả Nikkoletos và cộng sự trên 21 bệnh nhân đáp ứng kém ghi nhận thời gian và liều FSH thấp hơn¹⁶⁶. Hơn nữa, tác động tiêu cực trực tiếp đến buồng trứng của phác đồ flare-up có thể là nguyên nhân làm tăng tỷ lệ huỷ chu kỳ trên những bệnh nhân đáp ứng kém. Tác giả Akman và cộng sự so sánh kích thích buồng trứng trên 20 bệnh nhân sử dụng phác đồ antagonist ghi nhận được tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai cao hơn so với nhóm sử dụng phác đồ flare-up lần lượt là 20,00% và 13,33% so với 6,25% và 3,44% ($p>0,05$)¹¹. Một nghiên cứu khác trên 24 bệnh nhân đáp ứng kém ghi nhận được nồng độ estradiol ngày tiêm hCG ở phác đồ antagonist cao hơn phác đồ flare-up, trong khi tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai lâm sàng tương đương nhau ($p>0,05$)⁸. Có lẽ, để kết luận được phác đồ nào hiệu quả hơn vẫn là một câu hỏi mở cần được giải đáp trong thời gian tới với những bằng chứng cụ thể hơn. Đó cũng là kết luận của nhiều tác giả trên thế giới.

4.2.4.8. Kết quả thai nghén và kích thích buồng trứng

Bảng 4.1. So sánh kết quả điều trị

Tác giả	Nhóm nghiên cứu	Tỷ lệ thụ tinh	Tỷ lệ làm tổ	Thai lâm sàng
Nguyễn Xuân Hợi (2007)	Agonist	83,0	-	13,6
	Antagonist	80,0	-	23,4
Fasouliotis S. và cộng sự ⁹	Flare-up	76	5,9	12,2
	Antagonist	86	10,7	26,1
Korhan K. và cộng sự ¹⁴⁰	Flare-up	71,8	8,8	17,6
	Antagonist	67,7	6,6	11,7
Demiroglu A. và cộng sự ¹²	Flare-up	75,02	22,13	28,6
	Antagonist	68,42	11,00	15,0
Devesa và cộng sự ¹³²	Flare-up	-	-	15,0
	Antagonist	-	-	14,1
Ibrahim Z. và cộng sự ¹³	Flare-up	68,5	-	12,5*
	Antagonist	77,3	-	20,8*
Prapas và cộng sự ¹³⁵	Flare-up	71,30	21,16	35,8
	Antagonist	70,15	21,60	25,6
Sunkara S. và cộng sự ¹⁶⁷	Agonist	48,6	-	13,5
	Antagonist	49,4	-	10,8

* Tỷ lệ thai tiến triển

Tỷ lệ có thai lâm sàng

Trong số 417 đối tượng nghiên cứu ở mỗi phác đồ, khi kích thích buồng trứng có 42 trường hợp ở phác đồ flare-up (10,1%) và 50 trường hợp ở phác đồ antagonist (12,0%) ngừng điều trị do không đáp ứng thuốc. Số bệnh nhân còn lại ở mỗi phác đồ là 375 cho flare-up và 367 cho antagonist. Trong những trường hợp này lại có những trường hợp chọc trứng nhưng không tìm thấy trứng, 24 trường hợp ở phác đồ flare-up và 11 trường hợp ở phác đồ antagonist. Tuy nhiên chúng tôi vẫn tính những trường hợp này khi tính toán tỷ lệ có thai lâm sàng.

Tỷ lệ có thai lâm sàng ở phác đồ flare-up là 26,1% và phác đồ antagonist là 31,6% ($p > 0,05$) (bảng 3.25). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả Fasouliotis S. và cộng sự⁹ và tác giả Nguyễn Xuân Hợi². Các tác giả trên ghi nhận tỷ lệ có thai của phác đồ antagonist cao hơn so với phác đồ flare-up mặc dù tỷ lệ hủy chu kỳ tương đương nhau (bảng 3.17). Nhiều nghiên cứu khác lại ghi nhận được tỷ lệ có thai ở phác đồ flare-up cao hơn phác đồ antagonist^{12,135,167}. Mặc dầu vậy nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm phác đồ ($p > 0,05$). Những nghiên cứu về đối tượng đáp ứng kém thường nghiên cứu trên cỡ mẫu nhỏ do nhóm đối tượng tiên lượng đáp ứng thấp có tỷ lệ có thai lâm sàng thấp¹⁶⁷. Tác giả cũng kiến nghị rằng bằng chứng sẽ thuyết phục hơn nếu mỗi nhánh trong nghiên cứu có khoảng 200 bệnh nhân, điều này dường như rất khó thực hiện tại một trung tâm IVF có số chu kỳ IVF/năm khiêm tốn. Trong một nghiên cứu phân tích gộp được thực hiện năm 2013, tác giả tổng hợp được 12 trong số 169 nghiên cứu so sánh phác đồ flare-up với phác đồ antagonist¹⁴³. Tác giả đưa ra kết luận được coi là cụ thể nhất về chỉ định với từng phác đồ như sau: (1) phác đồ flare-up nên được chỉ định cho bệnh nhân

có tiền sử đáp ứng kém trong chu kỳ IVF trước (E2 thấp, số noãn ít, niêm mạc mỏng); (2) Để tối ưu thời gian dùng thuốc và liều FSH thì có thể cân nhắc phác đồ antagonist cho bệnh nhân tiền lượng đáp ứng kém.

Tỷ lệ thai sinh hoá

Trong nghiên cứu của chúng tôi ở mỗi phác đồ có một tỷ lệ nhất định bệnh nhân có thai sinh hoá. Ở phác đồ flare-up, tỷ lệ thai sinh hoá là 4,5% thấp hơn đáng kể so với 8,1% ở phác đồ antagonist ($p < 0,05$) (bảng 3.26). Thai sinh hoá là các trường hợp thử β hCG ≥ 25 IU/L sau chuyển phôi 14 ngày nhưng sau đó siêu âm không có túi ối trong buồng tử cung và nồng độ β hCG giảm dần. Nghiên cứu gần đây của tác giả Zanetti B. và cộng sự cho rằng tỷ lệ có thai sinh hoá tăng lên trong điều trị TTTON do trực tiếp trong quá trình giao tiếp giữa phôi và buồng tử cung của người mẹ¹⁶⁸. Cụ thể là kết hợp của nhiều yếu tố như niêm mạc tử cung mỏng, dùng liều FSH cao và cuối cùng là chất lượng tinh trùng kém. Về niêm mạc tử cung, nghiên cứu của tác giả chỉ ra rằng niêm mạc tử cung ở nhóm có thai sinh hoá thấp hơn đáng kể so với nhóm có thai lâm sàng. Niêm mạc tử cung trung bình xung quanh 9 mm dẫn đến tỷ lệ thai sinh hoá tăng do sai sót trong quá trình làm tổ của phôi vào niêm mạc tử cung¹⁶⁹. Ngoài ra, chất lượng phôi kém ở giai đoạn phôi đang phân chia (ngày 2 hoặc ngày 3) cũng dẫn đến tỷ lệ thai sinh hoá tăng do đó cũng có thể đưa ra giả thuyết rằng tỷ lệ thai sinh hoá có liên quan đến chất lượng phôi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, niêm mạc tử cung ở 2 phác đồ đều ở ngưỡng lý tưởng cho làm tổ của phôi (Flare-up: $10,6 \pm 2,4$ mm, Antagonist: $10,8 \pm 2,3$ mm; $p > 0,05$). Do đó, chúng tôi cho rằng tỷ lệ có thai sinh hoá ở phác đồ antagonist cao hơn đáng kể so với phác đồ flare-up là do chất lượng noãn khi chọc hút và chất lượng phôi.

Tỷ lệ chữa ngoài tử cung

Chữa ngoài tử cung giao động khoảng 1-2% trong tổng số những trường hợp có thai tự nhiên và tăng khi phụ nữ trải qua điều trị thụ tinh trong ống nghiệm. Tỷ lệ này rơi vào khoảng từ 2,1% đến 8,6% thậm chí lên đến 11% ở những phụ nữ có tiền sử vô sinh do vòi ¹⁷⁰. Tỷ lệ tử vong do tai biến của chữa ngoài tử cung cho người phụ nữ khoảng từ 5% đến 10% trong tổng số tử vong mẹ tại các quốc gia phát triển và đang phát triển ¹⁷¹. Yếu tố nguy cơ lớn của chữa ngoài tử cung có thể nhắc đến như tiền sử chữa ngoài tử cung, tiền sử phẫu thuật vòi trứng, điều trị thụ tinh trong ống nghiệm (số phôi chuyển, kỹ thuật chuyển phôi). Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ chữa ngoài tử cung ở phác đồ flare-up là 4,0% và ở phác đồ antagonist là 5,2%, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 phác đồ (bảng 3.28). Nghiên cứu này không đi sâu vào đánh giá các yếu tố liên quan đến chữa ngoài tử cung nhưng chúng tôi có thể đưa ra một vài nguyên nhân dẫn đến chữa ngoài tử cung có liên quan đến đối tượng nghiên cứu. Thứ nhất, nguyên nhân vô sinh do vòi trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối nhiều (flare-up: 33,1%; antagonist: 31,7%). Tắc vòi, có tiền sử phẫu thuật vòi trứng, tiền sử chữa ngoài tử cung đều là yếu tố nguy cơ cao với chữa ngoài tử cung tái diễn. Thứ 2, số lượng phôi chuyển từ 2 phôi trở lên chiếm tỷ lệ lớn. Tuổi phôi chuyển chủ yếu là phôi ngày 3 và là phôi tươi. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh việc chuyển từ 3 phôi trở lên có nguy cơ chữa ngoài tử cung cao hơn chuyển ít hơn 2 phôi. Hướng dẫn lâm sàng hiện tại khuyến cáo lựa chọn số phôi chuyển theo lứa tuổi, cụ thể là với phụ nữ dưới 40 tuổi chỉ chuyển 1 phôi để giảm nguy cơ đa thai ¹⁷². Để ủng hộ quan điểm này, tác giả Chai và cộng sự nghiên cứu trên 74 phụ nữ ghi nhận tỷ lệ chữa ngoài tử cung không có sự khác biệt giữa việc chuyển 1

phôi và chuyển 2 phôi¹⁷³. Ngoài các yếu tố trên, nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy có sự khác biệt giữa tỷ lệ chữa ngoài tử cung và tuổi phôi hay nói cách khác là không có sự khác biệt giữa chuyển phôi ngày 3 và ngày 5 về tỷ lệ chữa ngoài tử cung^{174,175}. Một số tác giả cũng gợi ý về khả năng giảm được tỷ lệ chữa ngoài tử cung bằng cách chuyển phôi ngày 5 vào chu kỳ chuyển phôi đông lạnh, tuy nhiên cần nhiều bằng chứng rõ ràng hơn về vấn đề này^{176,177}.

4.3. BÀN LUẬN VỀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN HIỆU QUẢ CỦA 2 PHÁC ĐỒ TRONG KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG TRÊN BỆNH NHÂN CÓ TIÊN LƯỢNG ĐÁP ỨNG KÉM

Trong nghiên cứu này, mỗi nhóm nghiên cứu có 417 bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn. Trong quá trình KTBT, ở phác đồ flare-up có 84 bệnh nhân đáp ứng kém và 333 bệnh nhân đáp ứng tốt với KTBT. Ở phác đồ antagonist có 90 bệnh nhân đáp ứng kém và 327 bệnh nhân đáp ứng tốt với KTBT. Ở mục này chúng tôi đánh giá mối liên quan giữa các yếu tố ảnh hưởng (đặc trưng cá nhân, quá trình KTBT và kết quả điều trị) đến mức độ đáp ứng giữa 2 nhóm đáp ứng tốt và đáp ứng kém. Bệnh nhân được cho là đáp ứng kém với KTBT khi huỷ chu kỳ do nang noãn không phát triển và số noãn chọc hút ra dưới 3 nang.

4.3.1. Các yếu tố liên quan đến đáp ứng kém với kích thích buồng trứng

Tuổi, loại vô sinh, thời gian vô sinh, BMI

Các nghiên cứu trong y văn từ trước đến nay đều ghi nhận tuổi của đối tượng nghiên cứu là yếu tố tiên lượng quan trọng của tỷ lệ có thai lâm sàng hoặc sau khi trải qua quá trình điều trị vô sinh.

Nghiên cứu của tác giả Broer và cộng sự đánh giá tuổi và các xét nghiệm đánh giá dự trữ buồng trứng bao gồm tuổi, tuổi + FSH, tuổi + AFC,

tuổi + AMH, tuổi + AFC + AMH, tuổi + AFC + AMH + FSH đều là những yếu tố tiên lượng có giá trị.¹⁷⁸ Tuy nhiên, cũng trong nghiên cứu này, khi đánh giá tỷ lệ sinh sống dựa vào tuổi và các xét nghiệm đánh giá dự trữ buồng trứng thì không tìm thấy sự liên quan.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, lấy ngưỡng 35 tuổi là ngưỡng phân biệt thì ở cả phác đồ flare-up và phác đồ antagonist đều không có mối liên quan đến mức độ đáp ứng buồng trứng (Bảng 3.30). Nguyên nhân có thể do tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu trong nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân tiên lượng đáp ứng kém trong khi các nghiên cứu trên là nghiên cứu so sánh giữa bệnh nhân đáp ứng tốt và đáp ứng kém nên sự khác biệt rất rõ ràng. Tuy nhiên, khi đưa vào mô hình hồi quy đa biến, ngưỡng tuổi 35 là ngưỡng phân biệt mức độ đáp ứng buồng trứng ở cả 2 phác đồ (bảng 3.44). Ở phác đồ flare-up, với bệnh nhân trên 35 tuổi thì nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 3,5 lần so với bệnh nhân dưới 35 tuổi (95% CI: 1,2-13,4). Tương tự vậy ở phác đồ antagonist, bệnh nhân trên 35 tuổi có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 1,3 lần so với nhóm bệnh nhân dưới 35 tuổi (95% CI: 1,0-3,7). Khi đưa vào mối tương quan giữa nhiều biến khác nhau thì ảnh hưởng của tuổi mới trở nên rõ ràng hơn. Nghiên cứu của tác giả Freour và cộng sự đưa ra ngưỡng tuổi thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi rất nhiều là 29 tuổi.¹²⁵ Tác giả còn phát hiện ra rằng với phụ nữ dưới 35 tuổi thì mối liên quan giữa tuổi và mức độ đáp ứng chặt chẽ (AUC=0,65) hơn nhóm trên 35 tuổi (AUC=0,50). Do đó tác giả kết luận rằng có thể sử dụng tuổi sinh học để phân loại mức độ đáp ứng với KTBT tuy nhiên với phụ nữ trên 35 tuổi thì nên sử dụng thêm AMH.

Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt giữa vô sinh I và vô sinh II về mức độ đáp ứng buồng trứng ($p > 0,05$). Nghiên cứu của chúng tôi còn kỳ vọng có thể đánh giá được nhiều chu kỳ IVF của một bệnh nhân hoặc nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến những chu kỳ IVF tiếp theo sau lần IVF

đầu tiên. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho rằng có thể những bệnh nhân vô sinh II và thời gian vô sinh của những bệnh nhân này có liên quan đến dự trữ buồng trứng.¹⁷⁹ Tác giả chỉ sử dụng 2 phác đồ là antagonist và flare-up để kích thích buồng trứng. Y văn cũng cho rằng BMI không có liên quan đến nồng độ AMH trong quần thể những người phụ nữ bình thường hoặc những bệnh nhân vô sinh mà không mắc hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS); tuy nhiên BMI lại tương quan nghịch với nồng độ AMH ở quần thể bệnh nhân PCOS.¹²⁹ Một nghiên cứu khác về mức độ đáp ứng của buồng trứng ghi nhận tuổi có tương quan nghịch biến với AMH và AFC ở tất cả các chủng tộc người ($p < 0,05$) và chỉ số BMI tăng tỷ lệ nghịch với nồng độ AMH trong ở chủng tộc người da trắng còn các chủng tộc khác như người Mỹ gốc Phi, người Nam Mỹ hoặc người Châu Á.¹⁸⁰ Kết quả cho thấy không có sự liên quan đến đáp ứng kém buồng trứng về loại vô sinh, BMI và thời gian vô sinh. Thời gian vô sinh trong nghiên cứu của chúng tôi lấy ngưỡng dưới 5 năm và trên 5 năm, kết quả cho thấy không có sự liên quan giữa thời gian vô sinh và mức độ đáp ứng buồng trứng.

Tác giả Freour và cộng sự trong nghiên cứu của mình đã cho thấy rằng để phân loại mức độ đáp ứng của buồng trứng thì tuổi có giá trị nhất (95%) sau đó là đến AMH (85%), AFC (84%) cuối cùng là FSH (37%). Tuy nhiên để kết luận rằng yếu tố nào có ưu điểm vượt trội trong việc tiên lượng mức độ đáp ứng thì cần nghiên cứu sâu hơn trên cỡ mẫu lớn hơn hoặc đưa ra các chỉ số đặc hiệu hơn.¹²⁵ Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có nang thứ cấp ít hơn 5 nang thì tiên lượng đáp ứng buồng trứng kém cao gấp 6,1 lần (ở phác đồ flare-up) và 4,5 lần (ở phác đồ antagonist) so với nhóm có nhiều hơn 5 nang (bảng 3.44). Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả Gordon và cộng sự.¹⁸¹ Tác giả dựa vào tiêu chí Bologna lấy ngưỡng AFC là 7 để đánh giá mức độ đáp ứng rồi đưa ra kết luận rằng AFC là công cụ có giá trị trong tiên lượng đáp ứng của buồng trứng với KTBT chứ không có vai trò

trong tiên lượng tỷ lệ thai tiền triển. Trong một nghiên cứu khác của tác giả Loh và cộng sự thực hiện tại Singapore, tác giả ghi nhận ngưỡng AFC dưới 4 nang và AMH 0,68ng/ml là ngưỡng có giá trị cao nhất để tiên lượng đáp ứng kém buồng trứng với độ nhạy trên 90% và độ đặc hiệu từ 15-30% tuy nhiên trong mô hình hồi quy đa biến thì lại không phát hiện được mối liên quan với mức độ đáp ứng buồng trứng.¹⁸²

Bảng 4.2. Ngưỡng phân biệt đáp ứng kém với tuổi, AMH, AFC, FSH¹²⁵

	Mean	Standard Deviation	Area Under Curve	Cut Off	Sensitivity	Specificity	% Correctly Classified
Age (n=195)	32.26	3.7	0.679	>29	93	37	95
AMH (μ g/L) (n=195)	3.6	1.6	0.690	<3	64	58	85
AFC (n=90)	16.4	6.8	0.613	<5	23	98	84
FSH (IU/L) (n=195)	7.9	2.1	0.588	>9	33	87	37

Tiền sử đáp ứng kém, tiền sử phẫu thuật buồng trứng

Nghiên cứu này ghi nhận được tỷ lệ lớn bệnh nhân đáp ứng kém trong lần điều trị này có tiền sử đáp ứng kém với những chu kỳ trước. Ở phác đồ flare-up, 83,3% bệnh nhân đáp ứng kém lần trước thì lần này có tiền sử đáp ứng kém tương tự như vậy ở phác đồ antagonist là 82,2% (bảng 3.36). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm đáp ứng buồng trứng tốt. Với những bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật buồng trứng, buồng tử cung thì tỷ lệ đáp ứng kém trong lần này cũng lớn hơn nhóm có đáp ứng tốt. Ở phác đồ flare-up, bệnh nhân đáp ứng kém lần này có tiền sử phẫu thuật ở buồng trứng là 84,5%. Ở phác đồ antagonist tỷ lệ này là 54,4% (bảng 3.37). Không có sự khác nhau giữa 2 phác đồ về mức độ đáp ứng liên quan đến tiền sử đáp ứng

kém và phẫu thuật buồng trứng, buồng tử cung. Tác giả Seyhan và cộng sự trong nghiên cứu năm 2015 cũng cho rằng các phẫu thuật liên quan đến buồng trứng làm ảnh hưởng tiêu cực đến dự trữ buồng trứng đặc biệt là phẫu thuật lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng hoặc trong cơ tử cung.¹⁸³ Chỉ định với phẫu thuật lạc nội mạc tử cung hiện nay còn đang tranh cãi giữa các nhà lâm sàng. Mục đích chính là bóc tách khối lạc nội mạc để phục hồi cấu trúc giải phẫu của vùng tiểu khung. Ngoài ra, việc phẫu thuật u lạc nội mạc tử cung còn giúp giảm nhẹ cơn đau và tạo điều kiện cho việc tiếp cận nang noãn khi chọc hút. Do đó, khuyến cáo những người phụ nữ có tiền sử phẫu thuật buồng trứng hoặc tiền sử đáp ứng kém trong những chu kỳ IVF trước nên tham gia tư vấn để hiểu rõ về nguy cơ đáp ứng kém của lần này hoặc có quyết định xin trứng.

Số nang thứ cấp, độ dày niêm mạc tử cung vào ngày tiêm hCG

Niêm mạc tử cung vào ngày tiêm hCG của phác đồ flare-up và phác đồ antagonist ở 2 nhóm đáp ứng với KTBT không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng mức độ đáp ứng của buồng trứng không làm ảnh hưởng đến niêm mạc tử cung kể cả về độ dày và hình thái. Nhiều nghiên cứu cho rằng phác đồ GnRH antagonist có ảnh hưởng tiêu cực làm mỏng niêm mạc tử cung tuy nhiên cơ chế cụ thể thì chưa được giải thích rõ ràng. Tác giả Hernandez cho rằng GnRH antagonist ức chế các chu trình tế bào dẫn đến giảm sinh tổng hợp GH do đó làm mỏng niêm mạc tử cung.¹⁸⁴ Mặt khác, một tác giả khác lại cho rằng GnRH antagonist không ảnh hưởng gì đến độ dày và hình thái niêm mạc tử cung vào ngày hCG.¹⁸⁵

Các yếu tố tiên lượng đáp ứng kém có từ trước khi bắt đầu kích thích buồng trứng đã được nhiều nghiên cứu báo cáo như tuổi > 35 , FSH ngày 3

tăng > 10 IU/L, số nang noãn thứ cấp < 5 nang, inhibin < 45 pg/ml¹⁸⁶, AMH < 1,25 pg/ml.¹⁸⁷ Tuy nhiên, trong lâm sàng, đáp ứng kém vẫn xảy ra ngay cả khi các yếu tố trên ở giới hạn bình thường.

Khi đưa vào mô hình hồi quy đa biến, các yếu tố đặc trưng cá nhân có liên quan đến mức độ đáp ứng kém ở cả 2 phác đồ như tuổi, FSH ngày 2, AFC đều cho thấy đây là những yếu tố liên quan có giá trị tiên lượng mức độ đáp ứng của buồng trứng. Ở phác đồ flare-up, khi tuổi trên 35, nguy cơ buồng trứng đáp ứng kém cao gấp 3,5 lần so với nhóm có tuổi dưới 35 (OR=3,5; 95% CI: 1,2-13,4). Tương tự vậy ở phác đồ antagonist, tuổi trên 35 nguy cơ buồng trứng đáp ứng kém cao gấp 1,3 lần so với nhóm dưới 35 tuổi (OR=1,3; 95% CI: 1,0-3,7) (bảng 3.42). Trong một nghiên cứu được thực hiện năm 2020, tác giả ghi nhận ngưỡng tuổi để đánh giá mức độ đáp ứng buồng trứng là 37 tuổi.¹⁸⁸ với ngưỡng 37 tuổi có độ đặc hiệu lên đến 80,0% tuy nhiên độ nhạy chỉ có 52,4%. Đối với đáp ứng buồng trứng kém thì tác giả đưa ra ngưỡng AFC/tuổi là 0,311 với độ nhạy là 63,7% và độ đặc hiệu là 100%. Tác giả giải thích rằng AMH và AFC bắt đầu giảm khi người phụ nữ 35 tuổi (theo những nghiên cứu trước đây), AMH là nhân tố đại diện cho tuổi sinh học đặc trưng hơn FSH và AFC. Do đó nếu sử dụng tỷ số của AFC/tuổi hoặc AMH/tuổi sẽ loại trừ được yếu tố giao động của các chỉ số trên.

FSH ngày 2 vòng kinh ở cả phác đồ flare-up và antagonist đều có liên quan đến mức độ đáp ứng của buồng trứng. Ở phác đồ flare-up, FSH ngày 2 vòng kinh trên 10 IU/l thì nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 2,5 lần so với nhóm có nồng độ FSH ngày 3 dưới 10 IU/l (OR=2,5; 95% CI: 1,1-6,2). Ngược lại, ở phác đồ antagonist thì không tìm thấy mối liên quan giữa nhóm FSH trên 10IU/l và dưới 10 IU/l (bảng 3.42) mặc dù bảng đơn biến đều cho thấy nguy cơ đáp ứng kém cao hơn ở nhóm FSH trên 10 IU/l ở cả 2 phác đồ (bảng 3.33).

Điều này hoàn toàn dễ hiểu vì ở khi đưa vào mô hình hồi quy đa biến, nồng độ FSH sẽ tương tác với nhiều biến khác như tuổi, BMI, AFC...

Hầu hết các nghiên cứu đều công nhận tuổi là một trong những yếu tố ảnh hưởng lớn nhất đến sự sinh sản của phụ nữ, tuổi càng cao thì dự trữ của buồng trứng càng giảm, đáp ứng của buồng trứng cũng giảm, làm cho khả năng thụ thai giảm theo. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở phác đồ flare-up, nhóm có số nang thứ cấp AFC dưới 5 nang có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 6,1 lần so với nhóm AFC trên 5 nang. Tương tự vậy ở phác đồ antagonist, nguy cơ đáp ứng kém ở những bệnh nhân dưới 5 nang cao hơn 4,5 lần so với nhóm trên 5 nang (bảng 3.42). Mặc dù trong bảng 3.38 là bảng đơn biến thì chỉ có phác đồ antagonist là tìm thấy sự khác biệt về nguy cơ đáp ứng kém so với nhóm trên 5 nang. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới. Theo nghiên cứu của Botros Rizk, tỷ lệ thành công ở phụ nữ từ độ tuổi 30-34 là 24,4% giảm dần xuống 14,7% ở những phụ nữ trên 41 tuổi. Trong nghiên cứu của Vivien MacLachlan ở Australia và New Zeland cũng cho thấy tỷ lệ có thai ở nhóm tuổi 35 - 39 là 27,2% nhưng ở nhóm tuổi từ 40 trở lên chỉ là 5,1%. Trong nghiên cứu mới nhất năm 2020 của tác giả Zhou và cộng sự tại Trung Quốc, tác giả tìm được mối liên quan giữa AFC, AMH, tỷ lệ AFC/tuổi, tỷ lệ AMH/tuổi là những yếu tố tiên lượng mức độ đáp ứng của buồng trứng.¹⁸⁸ Tác giả cũng chỉ ra rằng AFC có mối tương quan đồng biến với thể tích buồng trứng, AMH nhưng lại tương quan nghịch biến với tuổi và FSH.

Việc sử dụng những marker thường quy như tuổi, AMH, AFC... để tiên lượng đáp ứng buồng trứng có vẻ không đáp ứng được nhu cầu cá thể hoá điều trị ngày một cao tại các Trung tâm Hỗ trợ sinh sản trên thế giới cũng như tại Việt Nam. Một số tác giả cũng đưa ra những marker đánh giá mức độ đáp ứng buồng trứng khác như AFC/tuổi, AMH/tuổi tuy nhiên những nghiên cứu

này cần nhiều nghiên cứu để chứng minh về hiệu quả tiên lượng mức độ đáp ứng cũng như kết quả điều trị¹⁸⁸. Gần đây, có một nghiên cứu của tác giả Oliveira và cộng sự nghiên cứu tại Brazil đưa ra một chỉ số mới là ORPI (ovarian reserve prediction index-chỉ số tiên lượng dự trữ buồng trứng).¹⁸⁹ Công thức để tính ra chỉ số này như sau:

$$ORPI = \frac{AFC \times AMH}{Tuổi}$$

Trong đó AMH được tính bằng đơn vị ng/ml. AMH là số nang thứ cấp đếm trên siêu âm. Phác đồ được sử dụng trong nghiên cứu là phác đồ dài, GnRH flare-up và GnRH antagonist. Tác giả so sánh hiệu quả tiên lượng mức độ đáp ứng buồng trứng của các chỉ số như tuổi, AMH, AFC và ORPI. Kết quả ghi nhận sự vượt trội của chỉ số ORPI về số lượng và chất lượng noãn chọc hút ra. Hơn nữa, sử dụng ORPI tức là sử dụng kết hợp nhiều chỉ số riêng rẽ nên có khả năng tiên lượng tốt hơn khi sử dụng từng chỉ số. Ưu điểm vượt trội của chỉ số này là đưa ra khuyến cáo về phác đồ và liều FSH trước khi điều trị cho bệnh nhân với cả 2 phác đồ flare-up và antagonist dựa trên mức độ đáp ứng buồng trứng.

Bảng 4.3: Khuyến cáo phác đồ và liều FSH dựa vào chỉ số ORPI¹⁸⁹

ORPI values	Oocyte number (expected)	Protocol	Dose of FSH
<0.2	≤3	-GnRH Antagonist -Short GnRH Agonist -Clomiphene citrate + FSH -Long GnRH Agonist	300 IU-150 IU
≥0.2-<0.5	4-5	-GnRH Antagonist -Short GnRH Agonist -Long GnRH Agonist	300 IU-150 IU
≥0.5-<0.9	6-14	-Long GnRH Agonist -GnRH Antagonist	150 IU-112.5 IU
≥0.9	≥15	-GnRH Antagonist	112.5 IU-75 IU

4.3.2. Phân tích mối liên quan giữa nhóm tuổi với số lượng noãn, phôi và tỷ lệ có thai lâm sàng

Tuổi và số lượng noãn thu được có mối liên quan chặt chẽ với nhau. Tuổi càng cao thì thu được càng ít noãn và càng ít noãn thì càng ít phôi từ đó tỷ lệ có thai lâm sàng giảm. Trong nghiên cứu này ở nhóm Flare-up có tổng số 100 bệnh nhân ở nhóm dưới 35 tuổi và 191 bệnh nhân từ 35 tuổi trở lên. Số noãn thu được ở nhóm dưới 35 tuổi cao hơn ở nhóm trên 35 tuổi ($2,8 \pm 1,1$ so với $1,5 \pm 0,2$; $p < 0,05$). Số phôi thu được của nhóm dưới 35 là $2,0 \pm 1,1$ cao hơn nhóm trên 35 tuổi là $0,9 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Ở nhóm Antagonist, số lượng noãn thu được của nhóm dưới 35 tuổi là $2,9 \pm 1,0$ cao hơn đáng kể so với nhóm trên 35 tuổi là $1,3 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Esteves và cộng sự năm 2021 tại 3 trung tâm IVF lớn trong đó có các trung tâm IVF tại Việt Nam.²⁰⁰ Tác giả ghi nhận rằng bệnh nhân dưới 35 tuổi có số noãn thu được từ 4-9 có tỷ lệ sinh sống cao hơn 1,5 lần so với nhóm trên 35 tuổi. Tác giả Alviggi cho rằng các yếu tố liên quan đến điều trị và yếu tố di truyền có thể tham gia vào tình trạng sinh bệnh học nhóm bệnh nhân có nang noãn tối ưu và xét nghiệm dự trữ buồng trứng tốt, tuy nhiên chất lượng noãn thì có vẻ như không bị ảnh hưởng.²⁰¹ Tác giả Sunkara ghi nhận ảnh hưởng rõ rệt của số lượng noãn thu được đến tỷ lệ thành công của thụ tinh trong ống nghiệm.²⁰² Theo tác giả này, số lượng noãn thu được tăng lên từ 2-3 noãn thì tỷ lệ sinh sống đã tăng lên đến 25% trong tất cả các nhóm tuổi.

Tỷ lệ có thai lâm sàng ở nhóm bệnh nhân dưới 35 tuổi cao hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân trên 35 tuổi ($p < 0,05$). Cụ thể, ở phác đồ Flare-up tỷ lệ có thai ở nhóm dưới 35 tuổi là $35,9 \pm 4,1$ so với tỷ lệ này ở nhóm trên 35 tuổi là $25,1 \pm 3,5$ ($p < 0,05$). Còn ở phác đồ Antagonist, tỷ lệ có thai ở nhóm dưới 35 tuổi là $34,0 \pm 5,3$ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm trên 35 tuổi

($p < 0,05$). Kết quả trong nghiên cứu phù hợp với nhiều nghiên cứu khác về độ tuổi của người phụ nữ khi tham gia điều trị thụ tinh trong ống nghiệm.^{203, 204} Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn là tổng số nang AFC cả 2 bên buồng trứng nhỏ hơn 5 và AMH dưới 1,25 ng/ml, tương đương với nhóm 3 và 4 theo tiêu chuẩn POSEIDON. Nghiên cứu cho thấy bệnh nhân thuộc nhóm POSEIDON 3 và 4 với số lượng AFC thấp thì dẫn tới số lượng noãn và phôi cũng thấp.²⁰⁵ Thu được nhiều noãn sẽ làm tăng khả năng có phôi chất lượng tốt để chuyển vào buồng tử cung và từ đó làm tăng tỷ lệ có thai-điều này có vẻ khó khăn cho phụ nữ ở nhóm POSEIDON 3 và 4. Nguyên nhân dẫn tới đáp ứng kém buồng trứng ở phụ nữ trong 2 nhóm này là sự phát triển không đồng đều và lỗi di truyền ảnh hưởng đến thụ thể LH, FSH và có khả năng có sự xuất hiện của LH- β . Với đối tượng này tác giả khuyến cáo nên dùng phác đồ Antagonist, kích thích buồng trứng với FSH tái tổ hợp có hoặc không có LH tái tổ hợp, kết hợp điều trị androgen trước, chuyển phôi tươi hoặc gom phôi rồi chuyển phôi đông lạnh. Đối với POSEIDON 4 thì LH tái tổ hợp được bổ sung vào trong hệ tuần hoàn đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển nang noãn khi kích thích buồng trứng.²⁰⁴

4.3.3. Các yếu tố liên quan đến số noãn, tỷ lệ thụ tinh, số phôi, tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ có thai lâm sàng và đáp ứng buồng trứng kém

Niêm mạc tử cung đóng vai trò quan trọng vào tỷ lệ thành công của điều trị IVF. Quá trình phôi làm tổ tại niêm mạc tử cung là một quá trình rất phức tạp của các tín hiệu tế bào đặc hiệu bao gồm tín hiệu cận tiết (paracrine), nội tiết (endocrine), tự tiết (autocrine) và xúc tiết (juxtacrine). Hay nói cách khác là có sự tham gia của các giao tiếp khác nhau trong tế bào, giữa các tế bào. Khi phôi bào bám vào niêm mạc tử cung thì một loạt các phản ứng được kích hoạt thúc đẩy quá trình trao đổi hệ tuần hoàn của niêm mạc tử cung và

phôi. Kết quả của nghiên cứu cho thấy độ dày niêm mạc tử cung không ảnh hưởng đến tỷ lệ làm tổ. Tuy nhiên, trên thực tế còn có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ làm tổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ làm tổ ở phác đồ flare-up là 13,1% và antagonist là 15,5% (bảng 3.24), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 phác đồ. Tuy nhiên, căn cứ vào bảng hồi quy đa biến giữa tỷ lệ làm tổ và mức độ đáp ứng thì không tìm thấy sự khác biệt giữa độ dày niêm mạc tử cung và mức độ đáp ứng buồng trứng ở cả 2 phác đồ flare-up và antagonist. Tác giả Gao G. và cộng sự nghiên cứu về ngưỡng niêm mạc tử cung là 7 mm để tiên lượng kết quả điều trị IVF cũng nhận định rằng niêm mạc tử cung không ảnh hưởng gì đến mức độ đáp ứng buồng trứng.¹⁹⁰ Rõ ràng là độ dày niêm mạc tử cung dưới 7 mm có liên quan đến tỷ lệ có thai thấp nhưng bằng chứng không rõ ràng. Do đó tác giả không khuyến cáo sử dụng độ dày niêm mạc tử cung như một công cụ để quyết định huỷ chu kỳ, đông lạnh toàn bộ phôi hoặc tiên lượng các chu kỳ IVF sau này. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng tỷ lệ có thai lâm sàng ở những bệnh nhân có độ dày niêm mạc tử cung > 8 mm cao gấp 5,6 lần so với người có niêm mạc tử cung ≤ 8 mm (OR = 5,6; 95% CI = 3,2 - 15,9) ở phác đồ flare-up. Xác định liên quan giữa tỷ lệ có thai với các ngưỡng giá trị của độ dày niêm mạc tử cung, nghiên cứu thấy rằng tỷ lệ có thai ở nhóm có độ dày ≥ 10 mm cao hơn có ý nghĩa thống kê nhóm có độ dày < 10 mm (OR = 1,3; 95% CI = 1,0-1,7, $p < 0,05$).¹⁹⁰

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân chọc hút được dưới 3 noãn được coi là đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. Ở phác đồ flare-up có 42 trường hợp đáp ứng kém và ở phác đồ antagonist có 40 trường hợp đáp ứng kém với kích thích buồng trứng (bảng 3.17). Số noãn thu được sau khi chọc hút cũng ảnh hưởng đến tỷ lệ làm tổ và có thai lâm sàng. Điều này đã được chứng minh bởi nhiều nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam. Ở phác đồ

flare-up, bệnh nhân có số noãn dưới 3 có nguy cơ đáp ứng kém cao hơn gấp 2 lần so với bệnh nhân có số noãn dưới 3 (OR=2,0; 95% CI: 1,1-4,3). Tương tự, ở phác đồ antagonist bệnh nhân có số noãn trên 3 có nguy cơ đáp ứng kém cao hơn 5,6 lần so với nhóm dưới 3 noãn (OR=5,6; 95% CI: 2,5-7,8 (bảng 3.43). Nghiên cứu của tác giả Van der Gaast đưa ra số noãn tối ưu để đạt hiệu quả cao nhất trong chu kỳ IVF đầu tiên là 13 noãn với tất cả mọi đối tượng.¹⁹¹ Với đối tượng trên 38 tuổi (đáp ứng kém) thì con số này lên đến 17 noãn, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Nhiều nghiên cứu trước đây chỉ tập trung vào nghiên cứu tác động của dự trữ buồng trứng kém với tuổi mà không chỉ ra được mối liên quan với số lượng trứng thu được và kết quả điều trị. Nghiên cứu của tác giả cho rằng nếu thu được nhiều hơn 13 noãn thì tỷ lệ có thai giảm vì chỉ có những noãn nhạy cảm nhất với FSH phát triển vượt trội thì mới phát triển đến phôi có chất lượng tốt những noãn còn lại cũng trưởng thành nhưng không đủ tốt để có thể phát triển đến lúc sinh¹⁹¹. Một số tác giả khác bổ sung thêm những lý do khiến tỷ lệ có thai giảm khi thu được quá nhiều trứng như tác động trực tiếp của nồng độ E2 cao lên chất lượng noãn¹⁹² hoặc giảm khả năng tiếp nhận phôi của niêm mạc tử cung do nồng độ E2 cao.¹⁹³

Nồng độ P4 ngày tiêm hCG có liên quan đến tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai lâm sàng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy P4 ngày hCG $\leq 1,5$ nmol/l cho tỷ lệ có thai lâm sàng cao hơn 5,2 lần so với các trường hợp có tăng P4 $>1,5$ nmol/l ở phác đồ flare-up (95% CI: 1,6-17,5) và 3,0 lần ở phác đồ antagonist (95% CI: 1,7-8,0) (bảng 3.44). Nhiều nghiên cứu cũng ghi nhận kết quả tương tự. Một nghiên cứu phân tích gộp cho thấy tác động của tăng P4 vào ngày tiêm hCG trên những bệnh nhân sử dụng phác đồ antagonist. Những bệnh nhân đang KTBT có tăng P4 vào ngày tiêm hCG thì tỷ lệ có thai lâm sàng giảm

đáng kể (thấp hơn 9% so với nhóm không tăng P4).¹⁹⁴ Y văn ghi nhận tần suất tăng P4 ở những bệnh nhân KTBT với phác đồ flare-up là 35%¹⁹⁵ và phác đồ antagonist là 38%¹⁹⁶. Tuy nhiên, một nghiên cứu gần đây trên 400 chu kỳ lại cho thấy tỷ lệ tăng P4 thấp hơn nhiều chỉ ở mức 8,4% ở cả 2 phác đồ flare-up và antagonist.¹⁹⁷ Theo tác giả Bosch và cộng sự vào năm 2010 thì tăng P4 vào ngày tiêm hCG còn làm giảm tỷ lệ thai tiến triển.¹⁹⁷ Cụ thể là bệnh nhân có nồng độ P4 dưới 1,5 ng/ml (4,77 nmol/l) có tỷ lệ thai tiến triển cao hơn đáng kể so với nhóm có P4 cao hơn 1,5 ng/ml (31,0% so với 19,1%, $p=0,00006$) mà không liên quan đến phác đồ KTBT là flare-up hay antagonist. Nguyên nhân tăng nồng độ P4 vào ngày hCG ảnh hưởng đến tỷ lệ có thai còn chưa rõ ràng tuy nhiên giả thuyết cho rằng nồng độ progesterone tăng làm ảnh hưởng đến sự phát triển của niêm mạc tử cung dẫn đến sự sai lệch về sự đồng bộ của niêm mạc tử cung và tuổi phôi. Thực vậy, nghiên cứu của tác giả Labarta và cộng sự ghi nhận sự khác biệt về mức độ biểu hiện gen ở niêm mạc tử cung của 2 nhóm P4 cao và thấp.¹⁹⁸ Mặc dầu vậy, tăng nồng độ P4 không ảnh hưởng đến chất lượng trứng và phôi. Với những dữ kiện như vậy, các nhà lâm sàng cần phải có chiến lược cụ thể để đối phó với tình trạng tăng progesterone và cuối cùng là cải thiện kết quả điều trị. Thời gian tiêm trứng thành noãn cần phải được xác định rõ ràng ở cả phác đồ flare-up và antagonist tuy nhiên thời điểm tiêm trứng thành noãn vẫn phụ thuộc nhiều vào số lượng và kích thước nang noãn. Tác giả của nghiên cứu trên khuyến cáo là với đối tượng bệnh nhân đáp ứng kém thì nên tiêm trứng thành noãn chậm hơn so với đối tượng đáp ứng bình thường và đáp ứng tốt với cả 2 phác đồ KTBT. Còn trong giới hạn của nghiên cứu này, chúng tôi chưa đưa được ra bằng chứng để khuyến nghị về thời điểm tiêm trứng thành noãn để đạt được chất lượng và số lượng noãn tốt nhất.

Nghiên cứu phân tích hồi quy logistic năm 2003 của Shen tại Mỹ cho thấy các yếu tố có giá trị tiên lượng đối với khả năng có thai của các bệnh nhân được thực hiện ICSI bao gồm tuổi của bệnh nhân, E2 ngày hCG, số phôi chuyển và chất lượng phôi. Tuy nhiên, nghiên cứu của Shen là nghiên cứu hồi cứu và không đưa ra được ngưỡng giá trị tiên lượng.¹⁹⁹

Như vậy, nghiên cứu đã cho thấy độ dày niêm mạc tử cung, nồng độ P4 ngày hCG và chất lượng phôi là các yếu tố liên quan đến cả tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ thai lâm sàng.

KẾT LUẬN

1. Đánh giá hiệu quả của phác đồ flare-up và antagonist trên bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém trong thụ tinh ống nghiệm.

Phác đồ flare-up và phác đồ antagonist ghi nhận sự tương đồng về độ dày và hình thái niêm mạc tử cung và tỷ lệ huỷ chu kỳ trong quá trình kích thích buồng trứng. Chất lượng noãn, tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai lâm sàng cũng tương đồng giữa 2 phác đồ.

So với phác đồ flare-up, phác đồ antagonist có ưu điểm sau:

- Thời gian dùng thuốc ngắn hơn: 9,41,3 ngày so với 10,3±1,2 ngày.
- Tổng liều ít hơn: 3262,8±881,5 IU so với 3510,5±995,4 IU.
- Số nang trên 14mm ngày tiêm hCG nhiều hơn: 5,7±1,5 nang so với 5,0±1,2 nang.
- Số noãn chọc hút nhiều hơn: 4,6±1,4 noãn so với 4,3±1,2 noãn.

Mặt khác, phác đồ antagonist lại có nhược điểm sau:

- Số noãn xấu nhiều hơn: 1,2±0,5 noãn so với 0,9±0,3 noãn.
- Số phôi xấu trung bình nhiều hơn: 0,4±0,1 phôi so với 0,2±0,1 phôi.
- Tỷ lệ có thai sinh hóa cao hơn 8,1% so với 3,4%.

2. Đánh giá một số yếu tố liên quan đến mức độ đáp ứng với kích thích buồng trứng và kết quả thụ tinh ống nghiệm của 2 phác đồ.

Những yếu tố liên quan có giá trị tiên lượng đáp ứng kém với kích thích buồng trứng:

- Ở phác đồ flare-up:

- + Nồng độ FSH ngày 3 trên 10 IU/l
- + Có tiền sử đáp ứng kém
- + Có tiền sử phẫu thuật buồng trứng.

- Ở phác đồ antagonist:

- + Tiền sử đáp ứng kém
- + Tiền sử phẫu thuật buồng trứng
- + Số nang AFC dưới 5 nang, số noãn thu được dưới 3

Những yếu tố liên quan đến tỷ lệ có thai lâm sàng:

- Ở phác đồ flare-up:

- + Tuổi
- + Độ dày niêm mạc tử cung
- + Số noãn thu được sau chọc hút
- + Nồng độ progesterone
- + Số phôi
- + Chất lượng phôi

- Ở phác đồ antagonist:

- + Tuổi
- + Progesterone ngày hCG
- + Số phôi
- + Chất lượng phôi chuyển

KIẾN NGHỊ

Dựa vào kết quả của nghiên cứu này, nhóm nghiên cứu đưa ra một số kiến nghị như sau:

1. Sử dụng phác đồ antagonist cho nhóm đối tượng có tiên lượng đáp ứng kém với kích thích buồng trứng do có thời gian kích thích buồng trứng ngắn hơn và tổng liều FSH thấp hơn mặt khác vẫn đạt được hiệu quả tương đương với phác đồ flare-up về kết quả thụ tinh trong ống nghiệm.
2. Cần có những nghiên cứu sâu hơn về các phác đồ kích thích buồng trứng mới trên nhóm có tiên lượng đáp ứng kém.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Anh Thơ, Ngô Toàn Anh, Nguyễn Việt Tiến. So sánh kết quả điều trị của phác đồ Flare-up và Antagonist ở bệnh nhân tiên lượng đáp ứng kém với kích thích buồng trứng, *Tạp chí Y học thực hành*, 2019; 6(1101): 97-100.
2. Nguyen Anh Tho, Ngo Toan Anh, Nguyen Xuan Hoi, Nguyen Viet Tien. Evaluation of ivf outcome between flareup versus antagonist protocol and related factors among poor responders' prognosis patients at national center for assisted reproductive technology. *Vietnam Journal of Community Medicine*, 2021; 5(62): 37-44.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Viết Tiến ĐLH. Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến kết quả TTON của bệnh nhân đáp ứng kém với KTBT tại BVPSTW năm 2011. . *Tạp chí Thông tin y dược*. 2012; tháng 11: 25-27.
2. Nguyễn Xuân Hợi. Đánh giá hiệu quả của antagonist và agonist trên bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm có nguy cơ đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. *Tạp chí phụ sản*. 2007; số đặc biệt (3-4/2007): 215-219.
3. Nguyễn Viết Tiến. Đánh giá hiệu quả của antagonist và agonist trên bệnh nhân có nguy cơ đáp ứng kém với KTBT trong TTON. *Hội nghị vô sinh và hỗ trợ inh sản, Hà Nội, Tháng 9, 2006* 2006;
4. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol*. May 1997;104(5):521-7. doi:10.1111/j.1471-0528.1997.tb11525.x
5. Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. May 1994;61(5):880-5.
6. Surrey ES, Bower J, Hill DM, Ramsey J, Surrey MW. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. Mar 1998;69(3):419-24. doi:10.1016/s0015-0282(97)00575-x
7. Craft I, Gorgy A, Hill J, Menon D, Podsiadly B. Will GnRH antagonists provide new hope for patients considered 'difficult responders' to GnRH agonist protocols? *Hum Reprod*. Dec 1999;14(12):2959-62. doi:10.1093/humrep/14.12.2959
8. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. *Hum Reprod*. May 2001;16(5):868-70. doi:10.1093/humrep/16.5.868

9. Fasouliotis SJ, Laufer N, Sabbagh-Ehrlich S, Lewin A, Hurwitz A, Simon A. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-antagonist versus GnRH-agonist in ovarian stimulation of poor responders undergoing IVF. *J Assist Reprod Genet.* 2003;20(11):455-60.
10. Leondires MP, Escalpes M, Segars JH, Scott RT, Jr., Miller BT. Microdose follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) compared with luteal phase GnRH-a for ovarian stimulation at in vitro fertilization. *Fertil Steril.* Dec 1999;72(6):1018-23. doi:10.1016/s0015-0282(99)00423-9
11. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF. *Hum Reprod.* Oct 2000;15(10):2145-7. doi:10.1093/humrep/15.10.2145
12. Demiroglu A, Gurgan T. Comparison of microdose flare-up and antagonist multiple-dose protocols for poor-responder patients: a randomized study. *Fertility and Sterility.* 2009/08/01/ 2009;92(2):481-485. doi:https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.006
13. Ibrahim ZM, Youssef HYM, Elbially MM, Farrag MM. Micro-dose flare-up gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonist vs. flexible gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocol in patient with poor ovarian reserve. *Middle East Fertility Society Journal.* 2011/12/01/ 2011;16(4):272-277. doi:https://doi.org/10.1016/j.mefs.2011.06.003
14. Celik GI, Sutcu HK, Akpak YK, Akar ME. A Flexible Multidose GnRH Antagonist versus a Microdose Flare-Up GnRH Agonist Combined with a Flexible Multidose GnRH Antagonist Protocol in Poor Responders to IVF. *BioMed research international.* 2015;2015:970163. doi:10.1155/2015/970163
15. Fisch JD, Keskinetepe L, Sher G. Gonadotropin-releasing hormone agonist/antagonist conversion with estrogen priming in low responders with prior in vitro fertilization failure. *Fertil Steril.* Feb 2008;89(2):342-7. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.03.004
16. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. Dictionary. *Fertility and sterility.* Nov 2009;92(5):1520-4. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.09.009

17. (CDC) CfDCaP. Infertility FAQs
<https://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility/>
18. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. Jun 2015;103(6):e44-50. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.03.019
19. Nguyễn Khắc Liêu. Tìm hiểu nguyên nhân vô sinh điều trị tại Viện Bảo vệ bà mẹ và trẻ sơ sinh. *Báo cáo khoa học tại Hội nghị vô sinh Huế*. 1998;
20. Nguyễn Việt Tiến. Hỗ trợ sinh sản Việt Nam: Quá khứ, hiện tại và tương lai. . *Hội thảo chẩn đoán di truyền trước chuyển phôi 2009*. 2009;
21. Nguyễn Thị Ngọc Phương. *Vô sinh-Một số vấn đề mới*. Nhà xuất bản Y học 2003.
22. Nguyễn Xuân Hợi. Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả quá kích buồng trứng và tỷ lệ có thai lâm sàng trong IVF/ICSI. *Tạp chí Y học thực hành*. 2006;
23. Nguyễn Khắc Liêu. *Vô sinh, chẩn đoán và điều trị* Nhà xuất bản y học; 2002.
24. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2-10.
25. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012;9(12):18.
26. Sarac M, Koc I. Prevalence and Risk Factors of Infertility in Turkey: Evidence from Demographic and Health Surveys, 1993-2013. *J Biosoc Sci*. 2018;50(4):472-490.
27. Spira A. Epidemiology of human reproduction. *Hum Reprod*. 1986; 1(2):111-5.
28. Engmann L, Maconochie N, Bekir JS, Jacobs HS, Tan SL. Cumulative probability of clinical pregnancy and live birth after a multiple cycle IVF package: a more realistic assessment of overall and age-specific success rates? *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(2):165-70.
29. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLOS Medicine*. 2012;9(12):e1001356. doi:10.1371/journal.pmed.1001356

30. Ericksen K, Brunette T. Patterns and predictors of infertility among African women: A cross-national survey of twenty-seven nations. *Social Science & Medicine*. 1996/01/01/ 1996;42(2):209-220.
doi:[https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00087-9](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00087-9)
31. Nguyễn Viết Tiến NVT, Ngô Thị Ngọc Phụng, . *Dịch tế học vô sinh và các phương pháp điều trị*. . Nhà xuất bản Y học; 2009.
32. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Human reproduction*. Nov 2009;24(11):2683-7.
doi:10.1093/humrep/dep343
33. Âu Nhật Luân. Xử trí những cặp vợ chồng vô sinh theo phác đồ đơn giản của Tổ chức Y tế thế giới tại Bệnh viện Hùng Vương. . *Hội nghị Sản Phụ khoa toàn quốc 1995*;
34. Nguyễn Thị Xiêm, Lê Thị Phương Lan. Vô sinh *Nhà xuất bản Y học*. 2002.
35. Nguyễn Khắc Liêu. Chẩn đoán và điều trị vô sinh. Nhà xuất bản Y học; 2009:chap Đại cương về vô sinh.
36. Nguyễn Viết Tiến. *Kích thích buồng trứng*. Nhà xuất bản y học.; 2003.
37. Andersen ST, Pors SE, Poulsen LC, et al. Ovarian stimulation and assisted reproductive technology outcomes in women transplanted with cryopreserved ovarian tissue: a systematic review. *Fertil Steril*. 2019;112(5):908-921.
38. Esinler I, Bozdog G, Aybar F, Bayar U, Yarali H. Outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection after laparoscopic cystectomy for endometriomas. *Fertil Steril*. Jun 2006;85(6):1730-5.
doi:10.1016/j.fertnstert.2005.10.076
39. Brown JB. Pituitary control of ovarian function--concepts derived from gonadotrophin therapy. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 1978;18(1):46-54.

40. Phạm Thị Minh Đức. Sinh lý nội tiết. *Sinh lý sinh sản* NXB Y học, Hà Nội; 2001:48-64, 135-143.
41. Cao Ngọc Thành. *Kích thích phóng noãn trong điều trị vô sinh*. . Đại học Y Hà Nội. ; 2001.
42. Nguyễn Xuân Hợi. *Nghiên cứu hiệu quả của GnRH AGONIST đơn liều thấp phối hợp với FSH tái tổ hợp để kích thích buồng trứng trong điều trị vô sinh bằng thụ tinh trong ống nghiệm*. Đại học Y Hà Nội; 2010.
43. Hillier SG, Smits J, Eichenlaub-Ritter U. Folliculogenesis and oogenesis: from basic science to the clinic. Editorial Introductory Portrait. *Mol Hum Reprod*. Sep 2010;16(9):617-20. doi:10.1093/molehr/gaq068
44. Nguyễn Thị Bình. Hệ sinh dục nữ. *Phần Mô học - Mô phôi*. Nhà Xuất bản Y học; 2007:223-241.
45. Vương Thị Ngọc Lan. Sự phát triển nang noãn, sự trưởng thành của nang noãn và sự rụng trứng. *Vô sinh và kỹ thuật hỗ trợ sinh sản* 1999:161-162, 167-171.
46. Cox E, Takov V. Embryology, Ovarian Follicle Development. *StatPearls*. 2020.
47. Erickson GF. Physiologic basis of ovulation induction. *Seminars in reproductive endocrinology*. Nov 1996;14(4):287-97. doi:10.1055/s-2008-1067974
48. Gonda KJ, Domar AD, Gleicher N, Marrs RP. Insights from clinical experience in treating IVF poor responders. *Reproductive BioMedicine Online*. 2018/01/01/ 2018;36(1):12-19. doi:https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.09.016
49. The European Recombinant Human LH Study Group. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab*. Jun 2001;86(6):2607-18. doi:10.1210/jcem.86.6.7599

50. The European Recombinant Human LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. *J Clin Endocrinol Metab.* May 1998;83(5):1507-14. doi:10.1210/jcem.83.5.4770
51. Trouson A., Gardner D.K. Hand book of In vitro Fertilization CRC. *Australia.* 1993;
52. Edwards R.G BSA. Natural cycle and ovarian stimulation in assisted conception. *Principles and practice of assisted human reproduction.* 1995:233-284.
53. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet.* 1992;340(8810):17-8.
54. Sauer MV, Paulson RJ, Ary BA, Lobo RA. Three hundred cycles of oocyte donation at the University of Southern California: assessing the effect of age and infertility diagnosis on pregnancy and implantation rates. *J Assist Reprod Genet.* 1994;11(2):92-6.
55. Tarlatzis BC, Bili H. Intracytoplasmic sperm injection. Survey of world results. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;900:336-44.
56. O'Neill CL, Chow S, Rosenwaks Z, Palermo GD. Development of ICSI. *Reproduction.* 01 Jul. 2018 2018;156(1):F51. doi:10.1530/rep-18-0011
57. Hồ Mạnh Tường và cộng sự. Thụ tinh trong ống nghiệm. *Tạp chí Y học thành phố HCM.* 2000:17-19.
58. Vương Thị Ngọc Lan. Nguyên lý sự kích thích buồng trứng Vô sinh và kỹ thuật hỗ trợ sinh sản Nhà xuất bản TP HCM; 1999:161-162.
59. Hồ Mạnh Tường. Kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. *Y học sinh sản.* 2007:8-12.
60. Vũ Minh Ngọc. *Đánh giá kết quả của phác đồ dài kích thích buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm tại bệnh viện Phụ sản Trung ương.* Trường Đại học Y Hà Nội; 2006.
61. Fisch B, Royburt M, Pinkas H, et al. Augmentation of low ovarian response to superovulation before in vitro fertilization following priming with contraceptive pills. *Israel journal of medical sciences.* Dec 1996;32(12):1172-6.

62. Havelock JC, Bradshaw, K.D., . Ovulation induction. *Reproductive Endocrinology and infertility*. Landes Bioscience, Texas, USA; 2007.
63. G a RR. Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone synergy: A review of role in controlled ovarian hyper-stimulation. 2013; VOLUME6
64. Beaufour I. The original GnRH agonist. *Product monograph*. 2005:1-19.
65. Shoham Z. Drug used for controlled ovarian stimulation: clomiphene citrate and gonadotrophins. . *Textbook of assisted reproductive techniques*. Martin Dunitz, UK; 2001:413-424.
66. Tarlatzis B, Tavmergen E, Szamatowicz M, et al. The use of recombinant human LH (lutropin alfa) in the late stimulation phase of assisted reproduction cycles: a double-blind, randomized, prospective study. *Hum Reprod*. Jan 2006;21(1):90-4. doi:10.1093/humrep/dei293
67. Betz D, Fane K. Human Chorionic Gonadotropin. *StatPearls*. 2020.
68. Cook AS, Webster BW, Terranova PF, Keel BA. Variation in the biologic and biochemical characteristics of human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril*. 1988;49(4):704-12.
69. Ferring. Menopur: Product Monograph. 2008.
70. Ferring. The role of Gonadotrophin. *Product monograph* 2008:1-15.
71. Seerono. Pharmacology of rFSH. *Conceiving the possibilities in life, Product monograph*. 1999:1-22.
72. Diedrich K, Ludwig M, Felberbaum RE. The role of gonadotropin-releasing hormone antagonists in in vitro fertilization. *Semin Reprod Med*. Sep 2001;19(3):213-20. doi:10.1055/s-2001-18040
73. Speroff L, Glass RH, Kase NG. The ovarian-embryology and development. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility* Lippincott William & Wilkins, USA; 1999:199.
74. Marques P, Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. Physiology of GNRH and Gonadotropin Secretion. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al, eds. *Endotext*. 2000.

75. Roger Guillemin, Andrew Schally, Rosalyn Yalow. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1977. Tue. 23 Feb, 2021. <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1977/summary/>>
76. Campbell RE, Gaidamaka G, Han SK, Herbison AE. Dendro-dendritic bundling and shared synapses between gonadotropin-releasing hormone neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(26):10835-40.
77. Tzoupis H, Nteli A, Androutsou ME, Tselios T. Gonadotropin-Releasing Hormone and GnRH Receptor: Structure, Function and Drug Development. *Curr Med Chem*. 2020;27(36):6136-6158.
78. Humaidan P, Bungum L, Bungum M, et al. Reproductive outcome using a GnRH antagonist (cetorelix) for luteolysis and follicular synchronization in poor responder IVF/ICSI patients treated with a flexible GnRH antagonist protocol. *Reprod Biomed Online*. Dec 2005;11(6):679-84.
79. Vương Thị Ngọc Lan. Hiệu quả của Ganirelix trong KTBT làm TTTON. *Tạp chí Sức khỏe và sinh sản* 2004;7
80. de Bruin J. Preservation of fertility. 2004;
81. van Rooij IA, Broekmans FJ, Hunault CC, et al. Use of ovarian reserve tests for the prediction of ongoing pregnancy in couples with unexplained or mild male infertility. *Reprod Biomed Online*. Feb 2006;12(2):182-90. doi:10.1016/s1472-6483(10)60859-0
82. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. Mar-Apr 2010;16(2):113-30. doi:10.1093/humupd/dmp036
83. Li R, Gong F, Zhu Y, et al. Anti-Mullerian hormone for prediction of ovarian response in Chinese infertile women undergoing IVF/ICSI cycles: a prospective, multi-centre, observational study. *Reprod Biomed Online*. Oct 2016;33(4):506-512. doi:10.1016/j.rbmo.2016.07.003
84. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol*. Aug 2017;217(2):129-140. doi:10.1016/j.ajog.2017.02.027

85. Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JC, Evers JL. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. May 1996;65(5):961-5. doi:10.1016/s0015-0282(16)58269-7
86. Karande V, Gleicher N. A rational approach to the management of low responders in in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. Jul 1999;14(7):1744-8. doi:10.1093/humrep/14.7.1744
87. Surrey ES, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril*. Apr 2000;73(4):667-76. doi:10.1016/s0015-0282(99)00630-5
88. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. Jan 2004;19(1):41-7. doi:10.1093/humrep/deh098
89. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. *F1000Res*. 2016;5:2911-2911. doi:10.12688/f1000research.10382.1
90. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, Bangsboll S, Andersson AM, Andersen AN. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Hum Reprod*. Apr 2003;18(4):781-7.
91. Popovic-Todorovic B, Loft A, Bredkjaer HE, Bangsboll S, Nielsen IK, Andersen AN. A prospective randomized clinical trial comparing an individual dose of recombinant FSH based on predictive factors versus a 'standard' dose of 150 IU/day in 'standard' patients undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod*. Nov 2003;18(11):2275-82.
92. Popovic-Todorovic B, Loft A, Ziebe S, Andersen AN. Impact of recombinant FSH dose adjustments on ovarian response in the second treatment cycle with IVF or ICSI in "standard" patients treated with 150 IU/day during the first cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Sep 2004;83(9):842-9. doi:10.1111/j.0001-6349.2004.00573.x

93. Lainas TG, Sfontouris IA, Venetis CA, et al. Live birth rates after modified natural cycle compared with high-dose FSH stimulation using GnRH antagonists in poor responders. *Hum Reprod.* Oct 2015;30(10):2321-30. doi:10.1093/humrep/dev198
94. Salha O, Dada T, Sharma V. Influence of body mass index and self-administration of hCG on the outcome of IVF cycles: a prospective cohort study. *Hum Fertil (Camb).* 2001;4(1):37-42.
95. Gelbaya TA, Nardo LG, Fitzgerald CT, Horne G, Brison DR, Lieberman BA. Ovarian response to gonadotropins after laparoscopic salpingectomy or the division of fallopian tubes for hydrosalpinges. *Fertil Steril.* May 2006;85(5):1464-8. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.10.036
96. Ashrafi M, Kiani K, Ghasemi A, Rastegar F, Nabavi M. The effect of low dose human chorionic gonadotropin on follicular response and oocyte maturation in PCOS patients undergoing IVF cycles: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Archives of gynecology and obstetrics.* Dec 2011;284(6):1431-8. doi:10.1007/s00404-010-1827-0
97. Shrim A, Elizur SE, Seidman DS, Rabinovici J, Wiser A, Dor J. Elevated day 3 FSH/LH ratio due to low LH concentrations predicts reduced ovarian response. *Reprod Biomed Online.* Apr 2006;12(4):418-22.
98. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG.* Oct 2005;112(10):1384-90. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00670.x
99. Keck C, Bassett R, Ludwig M. Factors influencing response to ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online.* Nov 2005;11(5):562-9.
100. Merce LT, Gomez B, Engels V, Bau S, Bajo JM. Intraobserver and interobserver reproducibility of ovarian volume, antral follicle count, and vascularity indices obtained with transvaginal 3-dimensional ultrasonography, power Doppler angiography, and the virtual organ computer-aided analysis imaging program. *J Ultrasound Med.* Sep 2005;24(9):1279-87.

101. Malmusi S, La Marca A, Giulini S, et al. Comparison of a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist flare-up regimen in poor responders undergoing ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2005;84(2):402-6.
102. Berin I, Stein DE, Keltz MD. A comparison of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist flare protocols for poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010;93(2):360-3.
103. Boza A, Cakar E, Boza B, Api M, Kayatas S, Sofuoglu K. Microdose Flare-up Gonadotropin-releasing Hormone (GnRH) Agonist Versus GnRH Antagonist Protocols in Poor Ovarian Responders Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection. *J Reprod Infertil*. Jul-Sep 2016;17(3):163-8.
104. Mohamed KA, Davies WA, Allsopp J, Lashen H. Agonist "flare-up" versus antagonist in the management of poor responders undergoing in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. Feb 2005;83(2):331-5. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.07.963
105. Lainas TG, Sfontouris IA, Papanikolaou EG, et al. Flexible GnRH antagonist versus flare-up GnRH agonist protocol in poor responders treated by IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. Jun 2008;23(6):1355-8. doi:10.1093/humrep/den107
106. M.J. K. *An Overview of GnRH Antagonist Development: Two Decades of Progress*. Springer, New York, NY.; 1992.
107. World Health O. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
108. Baka S, Makrakis E, Tzanakaki D, et al. Poor responders in IVF: cancellation of a first cycle is not predictive of a subsequent failure. *Ann N Y Acad Sci*. Dec 2006;1092:418-25. doi:10.1196/annals.1365.040

109. Lasiene K, Lasys V, Glinskyte S, Valanciute A, Vitkus A. Relevance and Methodology for the Morphological Analysis of Oocyte Quality in IVF and ICSI. *Journal of Reproductive and Stem Cell Biotechnology*. 2011/06/01 2011;2(1):1-13. doi:10.1177/205891581100200102
110. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod*. 2011;26(6):1270-83.
111. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Induction ovulation. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. sixth ed. Lippincott Williams & Wilkins; 1999:1097-1125.
112. Şahin S, Selçuk S, Devranoğlu B, Kutlu T, Kuyucu M, Eroğlu M. Comparison of long GnRH agonist versus GnRH antagonist protocol in poor responders. *Turk J Obstet Gynecol*. 2014;11(4):203-206. doi:10.4274/tjod.80090
113. Berker B, Duvan C, Kaya C, Aytaç R, Satıroğlu H. Comparison of the ultrashort gonadotropin-releasing hormone agonist-antagonist protocol with microdose flare -up protocol in poor responders: a preliminary study. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2010;11(4):187-93. doi:10.5152/jtgga.2010.35
114. Malhotra N, Chawla L, Mahey R, Bahadur A, Bhatt A, Kriplani A. A comparison of microdose flare versus antagonist protocol in poor responders chosen according to the Bologna criteria. Original Article. *Fertility Science and Research*. July 1, 2017 2017;4(2):81-86. doi:10.4103/fsr.fsr_10_18
115. Marci R, Caserta D, Dolo V, Tatone C, Pavan A, Moscarini M. GnRH antagonist in IVF poor-responder patients: results of a randomized trial. *Reprod Biomed Online*. Aug 2005;11(2):189-93. doi:10.1016/s1472-6483(10)60957-1
116. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 1998;69(3):505-10.

117. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril*. Feb 2002;77(2):328-36. doi:10.1016/s0015-0282(01)02983-1
118. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, et al. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril*. 2005;83:291-301.
119. Jarvela IY, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S, Nargund G. Quantification of ovarian power Doppler signal with three-dimensional ultrasonography to predict response during in vitro fertilization. *Obstetrics and gynecology*. Oct 2003;102(4):816-22.
120. Sharara FI, McClamrock HD. Antral Follicle Count and Ovarian Volume Predict IVF Outcome. *Fertility and Sterility*. 2000/09/01/ 2000;74(3, Supplement 1):S176. doi:https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01232-2
121. Frattarelli JL, Lauria-Costab DF, Miller BT, Bergh PA, Scott RT. Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles²²The opinions or assertions contained herein are the private views of the authors and are not to be construed as official or as reflecting the views of the Department of the Army or the Department of Defense. *Fertility and Sterility*. 2000/09/01/ 2000;74(3):512-517. doi:https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00708-1
122. Hsieh YY, Chang CC, Tsai HD. Antral follicle counting in predicting the retrieved oocyte number after ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet*. 2001;18(6):320-4.
123. Hendriks DJ, Mol B-WJ, Bancsi LFJMM, te Velde ER, Broekmans FJM. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: A meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertility and Sterility*. 2005;83(2):291-301. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.10.011

124. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. Nov-Dec 2006;12(6):685-718. doi:10.1093/humupd/dml034
125. Freour T, Menez C, Allaoua D, Masson D, Jean M, Barrière P. Respective performance of age, AFC, AMH and FSH in poor responders identification. *Fertility and Sterility*. 2008/09/01/ 2008;90:S104. doi:https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1182
126. Scott RT, Jr., Elkind-Hirsch KE, Styne-Gross A, Miller KA, Frattarelli JL. The predictive value for in vitro fertility delivery rates is greatly impacted by the method used to select the threshold between normal and elevated basal follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*. Apr 2008;89(4):868-78. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.03.100
127. Marcus SF, Brinsden PR. In-vitro fertilization and embryo transfer in women aged 40 years and over. *Hum Reprod Update*. Nov-Dec 1996;2(6):459-68.
128. Ron-El R, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Kasterstein E, Friedler S. Outcome of assisted reproductive technology in women over the age of 41. *Fertil Steril*. Sep 2000;74(3):471-5.
129. Kriseman M, Mills C, Kovanci E, Sangi-Haghpeykar H, Gibbons W. Antimullerian hormone levels are inversely associated with body mass index (BMI) in women with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet*. Sep 2015;32(9):1313-6. doi:10.1007/s10815-015-0540-0
130. Patrizio P, Vaiarelli A, Levi Setti PE, et al. How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics. *Reprod Biomed Online*. Jun 2015;30(6):581-92. doi:10.1016/j.rbmo.2015.03.002
131. Lan VT, Linh NK, Tuong HM, Wong PC, Howles CM. Anti-Mullerian hormone versus antral follicle count for defining the starting dose of FSH. *Reprod Biomed Online*. Oct 2013;27(4):390-9. doi:10.1016/j.rbmo.2013.07.008
132. Devesa M, Martínez F, Coroleu B, et al. Poor prognosis for ovarian response to stimulation: results of a randomised trial comparing the flare-up GnRH agonist protocol vs. the antagonist protocol. *Gynecol Endocrinol*. Jul 2010;26(7):509-15. doi:10.3109/09513591003632191

133. Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BC. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. *J Clin Endocrinol Metab.* Jan 2003;88(1):166-73. doi:10.1210/jc.2002-020788
134. Milton Leong Pasquale Partrizio. Poor responders: How to define, diagnose and treat? . <http://ivf-worldwide.com/survey/poor-responders/results-poor-responders.html>
135. Prapas Y, Petousis S, Dagklis T, et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor IVF responders: a randomized clinical trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2013/01/01/ 2013;166(1):43-46. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.09.008>
136. Oudshoorn SC, van Tilborg TC, Eijkemans MJC, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder. *Hum Reprod.* Dec 1 2017;32(12):2506-2514. doi:10.1093/humrep/dex319
137. van Tilborg TC, Torrance HL, Oudshoorn SC, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 1: The predicted poor responder. *Hum Reprod.* Dec 1 2017;32(12):2496-2505. doi:10.1093/humrep/dex318
138. Malmusi S, La Marca A, Giulini S, et al. Comparison of a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist flare-up regimen in poor responders undergoing ovarian stimulation. *Fertility and Sterility.* 2005/08/01/ 2005;84(2):402-406. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.139>
139. Noyes N, Liu HC, Sultan K, Schattman G, Rosenwaks Z. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* Apr 1995;10(4):919-22. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a136061

140. Humaidan P, Chin W, Rogoff D, et al. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders [published correction appears in Hum Reprod. 2017 Jul 1;32(7):1537-1538]. *Hum Reprod.* 2017;32(3):544-555. doi:10.1093/humrep/dew360
140. Kahraman K, Berker B, Atabekoglu CS, et al. Microdose gonadotropin-releasing hormone agonist flare-up protocol versus multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in poor responders undergoing intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer cycle. *Fertil Steril.* Jun 2009;91(6):2437-44. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.03.057
141. Nguyễn Thị Thu Phương. *Mối liên quan giữa độ dày nội mạc tử cung với kết quả có thai bằng thụ tinh trong ống nghiệm tại bệnh viện phụ sản trung ương năm 2005.* Trường đại học Y Hà Nội; 2006.
142. Safdarian L, Peyvandi S. FACTORS AFFECTING THE OUTCOME OF OOCYTE DONATION CYCLES. *Acta Medica Iranica.* 01/01 1970;43(2)
143. Xiao J, Chang S, Chen S. The effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* Dec 2013;100(6):1594-601.e1-9. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.08.024
144. Vương Thị Ngọc Lan. Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. *Sinh sản và sức khoẻ.* 2003;5:8-9.
145. Choi MH, Yoo JH, Kim HO, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels as a predictor of the ovarian response and IVF outcomes. *Clin Exp Reprod Med.* Sep 2011;38(3):153-8. doi:10.5653/cerm.2011.38.3.153
146. Irez T, Ocal P, Guralp O, Cetin M, Aydogan B, Sahmay S. Different serum anti-Müllerian hormone concentrations are associated with oocyte quality, embryo development parameters and IVF-ICSI outcomes. *Archives of gynecology and obstetrics.* Nov 2011;284(5):1295-301. doi:10.1007/s00404-011-1979-6
147. Kunt C, Ozaksit G, Keskin Kurt R, et al. Anti-Mullerian hormone is a better marker than inhibin B, follicle stimulating hormone, estradiol or antral follicle count in predicting the outcome of in vitro fertilization. *Archives of gynecology and obstetrics.* Jun 2011;283(6):1415-21. doi:10.1007/s00404-011-1889-7

147. Berkkanoglu M, Ozgur K. What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders?. *Fertil Steril*. 2010;94(2):662-665. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.03.027
148. Lehmann P, Vélez MP, Saumet J, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH): a reliable biomarker of oocyte quality in IVF. *J Assist Reprod Genet*. Apr 2014;31(4):493-8. doi:10.1007/s10815-014-0193-4
149. Younis JS, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal. *Journal of ovarian research*. 2015;8(76):015-0204.
150. Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Broer SL. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor?: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2012;18(1):1-11.
151. Karimzadeh MA, Mashayekhy M, Mohammadian F, Moghaddam FM. Comparison of mild and microdose GnRH agonist flare protocols on IVF outcome in poor responders. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;283(5):1159-64.
152. Vương Thị Ngọc Lan. Bổ sung LH tái tổ hợp ở bệnh nhân đáp ứng kém với KTBT trong TTTON. 2007;
153. Younis JS, Izhaki I, Ben-Ami M. The effect of LH supplementation to the GnRH antagonist protocol in advanced reproductive ageing women: a prospective randomized controlled study. *Clinical endocrinology*. Jan 2016;84(1):99-106. doi:10.1111/cen.12886
154. Pezzuto A, Ferrari B, Coppola F, Nardelli GB. LH supplementation in down-regulated women undergoing assisted reproduction with baseline low serum LH levels. *Gynecol Endocrinol*. Feb 2010;26(2):118-24. doi:10.3109/09513590903215516
155. Stimulation TEGGoO, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Human Reproduction Open*. 2020;2020(2)doi:10.1093/hropen/hoaa009
156. Baker VL, Brown MB, Luke B, Smith GW, Ireland JJ. Gonadotropin dose is negatively correlated with live birth rate: analysis of more than 650,000 assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. 2015;104(5):1145-52.e525. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.07.1151

156. Cohen J, Mounsambote L, Prier P, et al. Outcomes of first IVF/ICSI in young women with diminished ovarian reserve. *Minerva ginecologica*. Aug 2017;69(4):315-321. doi:10.23736/s0026-4784.16.04003-x
157. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? *Hum Reprod*. Feb 2016;31(2):370-6. doi:10.1093/humrep/dev316
158. Kwan I, Bhattacharya S, Kang A, Woolner A. Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI). *Cochrane Database Syst Rev*. Aug 24 2014;(8):Cd005289. doi:10.1002/14651858.CD005289.pub3
159. Schmidt DW, Bremner T, Orris JJ, Maier DB, Benadiva CA, Nulsen JC. A randomized prospective study of microdose leuprolide versus ganirelix in in vitro fertilization cycles for poor responders. *Fertil Steril*. May 2005;83(5):1568-71. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.10.053
160. De Placido G, Mollo A, Clarizia R, Strina I, Conforti S, Alviggi C. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist plus recombinant luteinizing hormone vs. a standard GnRH agonist short protocol in patients at risk for poor ovarian response. *Fertil Steril*. 2006;85(1):247-50.
161. Zhen XM, Qiao J, Li R, Wang LN, Liu P. The clinical analysis of poor ovarian response in in-vitro-fertilization embryo-transfer among Chinese couples. *J Assist Reprod Genet*. Jan 2008;25(1):17-22. doi:10.1007/s10815-007-9187-9
162. Nguyễn Xuân Huy. *Nghiên cứu kết quả thụ tinh trong ống nghiệm tại bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2003* Trường Đại học Y Hà Nội; 2004.
163. Eftekhar M, Mohammadian F, Yousefnejad F, Khani P. Microdose GnRH Agonist Flare-Up versus Ultrashort GnRH Agonist Combined with Fixed GnRH Antagonist in Poor Responders of Assisted Reproductive Techniques Cycles. *Int J Fertil Steril*. Jan 2013;6(4):266-71.

164. Sallam HN. Embryo transfer—a critique of the factors involved in optimizing pregnancy success. *International Congress Series*. 2004/04/01/2004;1266:111-118. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ics.2004.01.093>
165. Park DS, Kim JW, Eum JH, Lee WS, Yoon TK, Lyu SW. Clinical and pregnancy outcomes of double and single blastocyst transfers related with morphological grades in vitrified-warmed embryo transfer. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020/05/01/ 2020;59(3):398-402. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.03.011>
166. Nikolettos N, Al-Hasani S, Felberbaum R, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol: a novel method of ovarian stimulation in poor responders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Aug 2001;97(2):202-7. doi:[10.1016/s0301-2115\(00\)00535-2](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(00)00535-2)
167. Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris R, Braude P, Khalaf Y. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. Jan 2014;101(1):147-53. doi:[10.1016/j.fertnstert.2013.09.035](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.035)
168. Zanetti BF, Braga D, Setti AS, Iaconelli A, Jr., Borges E, Jr. Predictive factors for biochemical pregnancy in intracytoplasmic sperm injection cycles. *Reprod Biol*. Mar 2019;19(1):55-60. doi:[10.1016/j.repbio.2019.01.004](https://doi.org/10.1016/j.repbio.2019.01.004)
169. Aydin T, Kara M, Turktekin N. Relationship between endometrial thickness and in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome. Article. *International Journal of Fertility and Sterility*. 2013;7(1):29-32.
170. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstetrics and gynecology*. Mar 2006;107(3):595-604. doi:[10.1097/01.Aog.0000196503.78126.62](https://doi.org/10.1097/01.Aog.0000196503.78126.62)

171. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. Apr 1 2006;367(9516):1066-1074. doi:10.1016/s0140-6736(06)68397-9
172. Kissin DM, Kulkarni AD, Kushnir VA, Jamieson DJ. Number of embryos transferred after in vitro fertilization and good perinatal outcome. *Obstetrics and gynecology*. Feb 2014;123(2 Pt 1):239-247. doi:10.1097/aog.000000000000106
173. Chai J, Yeung TW, Lee VC, et al. Live birth rate, multiple pregnancy rate, and obstetric outcomes of elective single and double embryo transfers: Hong Kong experience. *Hong Kong Med J*. Apr 2014;20(2):102-6. doi:10.12809/hkmj134065
174. Wang SS, Sun HX. Blastocyst transfer ameliorates live birth rate compared with cleavage-stage embryos transfer in fresh in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection cycles: reviews and meta-analysis. *Yonsei Med J*. May 2014;55(3):815-25. doi:10.3349/ymj.2014.55.3.815
175. Wu Z, Li R, Ma Y, et al. Effect of HCG-day serum progesterone and oestradiol concentrations on pregnancy outcomes in GnRH agonist cycles. *Reprod Biomed Online*. May 2012;24(5):511-20. doi:10.1016/j.rbmo.2012.02.003
176. Ishihara O, Kuwahara A, Saitoh H. Frozen-thawed blastocyst transfer reduces ectopic pregnancy risk: an analysis of single embryo transfer cycles in Japan. *Fertil Steril*. May 2011;95(6):1966-9. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.02.015
177. Shapiro BS, Daneshmand ST, De Leon L, Garner FC, Aguirre M, Hudson C. Frozen-thawed embryo transfer is associated with a significantly reduced incidence of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. Dec 2012;98(6):1490-4. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1136
178. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update*. Jan-Feb 2013;19(1):26-36. doi:10.1093/humupd/dms041

179. Papathanasiou A, Mawal N. The risk of poor ovarian response during repeat IVF. *Reproductive BioMedicine Online*. 2021/04/01/2021;42(4):742-747. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.12.001>
180. Moy V, Jindal S, Lieman H, Buyuk E. Obesity adversely affects serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in Caucasian women. *J Assist Reprod Genet*. Sep 2015;32(9):1305-11. doi:10.1007/s10815-015-0538-7
181. Gordon K, Verweij P. Does the Antral Follicle Count (AFC) Component of the Bologna Poor Responder Criteria ($AF \leq 7$) Predict Outcome in Corifollitropin Alfa Cycles? *Fertility and Sterility*. 2013/03/01/ 2013;99(3, Supplement):S28. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.060>
182. Hendricks MS, Chan J, Paing MP, Khin LW, Tai BC, Loh SF. Use of anti-mullerian hormone (AMH) and three-dimensional transvaginal antral follicular count (AFC) as bio-markers in predicting ovarian reserve / response in women undergoing in-vitro fertilisation. *Fertility and Sterility*. 2011/09/01/ 2011;96(3, Supplement):S201. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.779>
183. Seyhan A, Ata B, Uncu G. The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve. *Semin Reprod Med*. Nov 2015;33(6):422-8. doi:10.1055/s-0035-1567820
184. Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: the Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod*. Jun 2000;15(6):1211-6. doi:10.1093/humrep/15.6.1211
185. Sirayapiwat P, Suwajanakorn S, Triratanachat S, Niruthisard S. The effects of GnRH antagonist on the endometrium of normally menstruating women. *J Assist Reprod Genet*. Dec 2007;24(12):579-86. doi:10.1007/s10815-007-9184-z
186. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, AC G. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*. 1997;67:110-114.
187. Ficicioglu C, Kutlu T, Baglam E, and Bakack Z. Early follicular antimullerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2006;85:592-596.

188. Zhou SJ, Zhao MJ, Li C, Su X. The comparison of evaluative effectiveness between antral follicle count/age ratio and ovarian response prediction index for the ovarian reserve and response functions in infertile women. *Medicine*. Sep 4 2020;99(36):e21979. doi:10.1097/md.00000000000021979
189. Oliveira JBA, Baruffi RLR, Petersen CG, et al. A new ovarian response prediction index (ORPI): implications for individualised controlled ovarian stimulation. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2012/11/21 2012;10(1):94. doi:10.1186/1477-7827-10-94
190. Gao G, Cui X, Li S, Ding P, Zhang S, Zhang Y. Endometrial thickness and IVF cycle outcomes: a meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020/01/01/ 2020;40(1):124-133. doi:https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.09.005
191. van der Gaast MH, Eijkemans MJC, van der Net JB, et al. Optimum number of oocytes for a successful first IVF treatment cycle. *Reproductive BioMedicine Online*. 2006/01/01/ 2006;13(4):476-480. doi:https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60633-5
192. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet*. May 21-27 2005;365(9473):1807-16. doi:10.1016/s0140-6736(05)66478-1
193. van der Gaast MH, Beckers NG, Beier-Hellwig K, Beier HM, Macklon NS, Fauser BC. Ovarian stimulation for IVF and endometrial receptivity--the missing link. *Reprod Biomed Online*. 2002;5 Suppl 1:36-43. doi:10.1016/s1472-6483(11)60215-0
194. Kolibianakis EM, Venetis CA, Bontis J, Tarlatzis BC. Significantly lower pregnancy rates in the presence of progesterone elevation in patients treated with GnRH antagonists and gonadotrophins: a systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Biotechnol*. Mar 2012;13(3):464-70. doi:10.2174/138920112799361927
195. Edelstein MC, Seltman HJ, Cox BJ, Robinson SM, Shaw RA, Muasher SJ. Progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration in cycles with gonadotropin-releasing hormone agonist suppression are not predictive of pregnancy outcome. *Fertil Steril*. Nov 1990;54(5):853-7. doi:10.1016/s0015-0282(16)53945-4

196. Bosch E, Valencia I, Escudero E, et al. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. Dec 2003;80(6):1444-9. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.07.002
197. Bosch E, Labarta E, Crespo J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod*. Aug 2010;25(8):2092-100. doi:10.1093/humrep/deq125
198. Labarta E, Martínez-Conejero JA, Alamá P, et al. Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis. *Hum Reprod*. Jul 2011;26(7):1813-25. doi:10.1093/humrep/der126
199. Lu Q, Shen H, Li Y, et al. Low testosterone levels in women with diminished ovarian reserve impair embryo implantation rate: a retrospective case-control study. *J Assist Reprod Genet*. Apr 2014;31(4):485-91. doi:10.1007/s10815-014-0186-3
200. Esteves SC, Yarali H, Vuong LN, et al. Cumulative delivery rate per aspiration IVF/ICSI cycle in POSEIDON patients: a real-world evidence study of 9073 patients. *Hum Reprod*. 2021; 36(8): 2157-2169. doi:10.1093/humrep/deab152
201. Alviggi C, Conforti A, Esteves SC, et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil Steril*. 2018; 109(4): 644-664. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.01.003
202. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1768-1774. doi:10.1093/humrep/der106
203. Van Tilborg TC, Torrance HL, Oudshoorn SC, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 1: The predicted poor responder. *Hum Reprod*. Dec 1 2017;32(12):2496-2505. doi:10.1093/humrep/dex318

204. Haahr T, Esteves SC, Humaidan P. Individualized controlled ovarian stimulation in expected poor-responders: an update. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):20. Published 2018 Mar 9. doi:10.1186/s12958-018-0342-1
205. Li Y, Li X, Yang X, et al. Cumulative Live Birth Rates in Low Prognosis Patients According to the POSEIDON Criteria: An Analysis of 26,697 Cycles of *in vitro* Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:642. Published 2019 Sep 19. doi:10.3389/fendo.2019.00642

PHỤ LỤC 1

HS:.....

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

Đề tài: "Nghiên cứu hiệu quả của phác đồ kích thích buồng trứng flare-up và antagonist trên bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém trong thụ tinh ống nghiệm".

Số thứ tự:

Nhóm: I Nhóm II

I. Hành chính:

1. Họ và tên:

2. Tuổi: < 25 25 - 29 30 - 34 35 - 39 ≥ 40

3. Nghề nghiệp: Cán bộ Nhân dân Công nhân

4. Địa chỉ:

II. Đặc điểm của bệnh nhân

1. Tiền sử sản khoa: Para:

Số con:.....

Cách đẻ:.....

2. Tiền sử nội khoa: Bệnh lý nội khoa:

Lao:.....

Clamydia:

3. Tiền sử điều trị vô sinh: VS I VS II

4. Thời gian vô sinh: < 5 năm 5 - 10 năm > 10 năm

5. Tiền sử phẫu thuật tiêu khung: Có Không

Nếu có: Loại PT:

6. Tiền sử điều trị KTPN: Có Không

7. Nguyên nhân vô sinh: Có Không

III. Các thông tin về phác đồ điều trị

1. Nồng độ FSH cơ bản: ≤ 8 > 8

2. Liều FSH ban đầu: < 200 $200 - 300$ > 300

3. Số ngày dùng FSH: < 10 $= 10$ > 10

4. Tổng liều FSH: < 2000 $2000 - 3000$ > 3000

5. Nồng độ E2 vào ngày tiêm hCG:

< 500 $500 - 1000$ $1001 - 2000$

$2001 - 3000$ $3001 - 4000$ > 4000

6. Độ dày NMTC vào ngày tiêm hCG

$< 8\text{mm}$ $8 - 12\text{mm}$ $> 12\text{mm}$

7. Tỷ lệ noãn thụ tinh/ noãn thu được: $\leq 50\%$ $> 50\%$

8. Tình trạng có thai lâm sàng: Có Không

9. Số phôi thu được: < 5 $6 - 10$ $11 - 15$ ≥ 16 Không có

10. Số mũi tiêm: < 30 $30 - 40$ $41 - 50$

11. Tác dụng không mong muốn:

Không Tím Ngứa: Sốc

Suy nhược Dấu hiệu khác

12. Nồng độ LH ngày 3 ngày của chu kỳ vòng kinh

< 3 IU/L > 3 IU/L

13. Nồng độ FSH ngày 3 của chu kỳ vòng kinh

≤ 9 IU/L ≥ 9 IU/L

14. Số noãn thu được: ≤ 5 $6 - 10$ $11 - 15$ ≥ 16

15. ảnh hưởng bệnh lý hội chứng BTĐN của BN liên quan đến số phát triển nang noãn ở những BN đáp ứng kém.

< 16mm ≥ 16mm

16. Nguyên nhân vô sinh: Tắc vòi tử cung Không rõ nguyên nhân

17. Đánh giá tỷ lệ chuyển phôi và tỷ lệ hủy chu kỳ

Tỷ lệ chuyển phôi Tỷ lệ hủy chu kỳ

18. Đánh giá về số phôi chuyển của 2 phác đồ

1 phôi

2 phôi

3 phôi

4 phôi

5 phôi

6 phôi

19. Kỹ thuật thụ tinh: IVF ICSI

20. Thời điểm chuyển phôi: Ngày 2 Ngày 3

21. Kết quả đáp ứng với kích thích buồng trứng trong 2 phác đồ:

Đáp ứng kém Đáp ứng bình thường Quá kích buồng trứng

22. Số lần IVF: Lần 1 Lần 2

PHỤ LỤC 2

Bản cung cấp thông tin nghiên cứu và Phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu (ICF)

Tên nghiên cứu: Nghiên cứu hiệu quả của phác đồ kích thích buồng trứng flare-up và antagonist trên bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém trong thụ tinh ống nghiệm.

Nghiên cứu viên chính: Nguyễn Anh Thơ.

Đơn vị chủ trì: Trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

Mã đối tượng:.....

Tài liệu này được thông báo đầy đủ đến các đối tượng tham gia nghiên cứu, không có trang hay phần nào trong tài liệu này được bỏ qua. Những nội dung trong tài liệu này cần phải được giải thích rõ bằng khẩu ngữ với các đối tượng tham gia nghiên cứu, bao gồm nhưng không giới hạn các thông tin sau:

Mục đích và cách tiến hành nghiên cứu

- Mục tiêu của nghiên cứu

- 1. Đánh giá hiệu quả của phác đồ kích thích buồng trứng flare-up và antagonist trên bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém trong thụ tinh ống nghiệm.*
- 2. Phân tích một số yếu tố liên quan đến hai phác đồ trên.*

- Thiết kế nghiên cứu : đây là nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên lâm sàng trên nhóm đối tượng có tiên lượng đáp ứng kém trong thụ tinh ống nghiệm. Các đối tượng nghiên cứu được chia vào 2 nhóm phác đồ kích thích buồng trứng : (1) phác đồ flare-up ; (2) phác đồ antagonist. Các đối tượng nghiên cứu được làm mù và ngẫu nhiên phân bổ vào 1 trong 2 nhóm nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng

- Bệnh nhân được tiên lượng đáp ứng kém dưới đây:
 - + Bệnh nhân có nồng độ AMH $\leq 1,25$ ng/ml hoặc/và
 - + Số nang noãn thứ cấp (AFC) ít hơn 5 nang.

- Các bệnh nhân đã được khám, chẩn đoán vô sinh và hồ sơ có đầy đủ thông tin trong bệnh án. Mỗi bệnh nhân chỉ kích thích buồng trứng 1 lần trong nghiên cứu này.

- **Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu**

- + Bệnh nhân xin hoãn
- + Bệnh nhân suy buồng trứng.
- + Các bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn lựa chọn trên đều bị loại ra khỏi nghiên cứu này.

- **Thiết kế nghiên cứu và các khía cạnh liên quan đến đạo đức trong y học** được Hội đồng đạo đức của trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Phụ sản Trung ương thông qua trước khi nghiên cứu viên tiến hành nghiên cứu trên bệnh nhân.

- **Số người sẽ tham gia vào nghiên cứu:** 834 bệnh nhân chia vào 2 nhóm placebo, mỗi placebo có 417 bệnh nhân. Khi đáp ứng điều kiện lựa chọn vào nghiên cứu, người bệnh sẽ được đưa vào danh sách nghiên cứu trong Excel và phần mềm sẽ tự động gán mã số ngẫu nhiên cho đối tượng nghiên cứu và phân bổ vào một trong 2 nhóm placebo mà ngay cả nghiên cứu viên cũng không biết. Y tá điều dưỡng sẽ thực hiện y lệnh theo placebo đã có giành cho người bệnh.

- **Thời gian đối tượng cần tham gia:**

Khi chấp nhận tham gia nghiên cứu, người bệnh sẽ được kích thích buồng trứng trong 1 chu kỳ phôi tươi và các kết quả sẽ được ghi chép lại nhằm mục đích nghiên cứu. Thời gian bắt đầu từ 01/01/2017 đến khi đủ 417 đối tượng nghiên cứu cho mỗi nhóm.

- **Quy trình tham gia nghiên cứu:**

Người bệnh sẽ được giải thích về lợi ích cũng như quyền được rút lui bất cứ lúc nào khi không muốn tiếp tục.

Các thông tin cá nhân, cận lâm sàng và lâm sàng liên quan đến kích thích buồng trứng sẽ được chuyển sang phiếu nghiên cứu được mã hóa để bảo mật thông tin cá nhân của người bệnh.

Người bệnh có thắc mắc xin liên hệ nghiên cứu viên để được giải đáp.

Quyền lợi của đối tượng

- Được hỗ trợ kinh phí khi điều trị
- Được tiếp cận các phương pháp mới trong điều trị IVF
- Được ưu tiên trong khi điều trị tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản quốc gia
- Được rút khỏi nghiên cứu bất cứ khi nào muốn.
- Được từ chối các câu hỏi không muốn trả lời.
- Được quyền giám sát quá trình điều trị.

Các nguy cơ và bất lợi

- Nguy cơ có thể gặp trong thời gian điều trị IVF do thuốc kích thích buồng trứng như nang noãn không phát triển thì người bệnh sẽ được hoàn trả lại số tiền của những thuốc chưa sử dụng đến.
- Nguy cơ dị ứng thuốc KTBT thì sẽ được điều trị tại Khoa Hồi sức cấp cứu của bệnh viện Phụ sản Trung ương.
- Nguy cơ gặp phải các tác dụng phụ của thuốc KTBT như buồn nôn, căng tức bụng, chóng mặt.. là những tác dụng phụ hay gặp khi tiêm thuốc KTBT. Những dấu hiệu này chỉ cần nghỉ ngơi thì triệu chứng sẽ sớm biến mất. Nếu triệu chứng nặng hơn thì cần phải nhập viện để được điều trị.

Bảo mật thông tin

- Các thông tin cá nhân của người bệnh sẽ được mã hóa bằng số. Không ai có quyền truy cập khi chưa được phép của người bệnh.
- Cam kết thông tin thu thập được chỉ sử dụng trong nghiên cứu mà không nhằm bất cứ mục đích nào khác.
- Sau nghiên cứu, các phiếu thông tin sẽ được lưu trong vòng 3 năm.

Bồi dưỡng cho đối tượng tham gia nghiên cứu

- Mỗi người bệnh tham gia nghiên cứu sẽ được bồi dưỡng một số tiền là 200.000 đồng cho 1 chu kỳ kích thích buồng trứng.

- Nghiên cứu viên sẽ chi trả cho người bệnh ngay khi đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Người liên hệ: BS. Nguyễn Anh Thơ (SĐT: 0886106888).

Phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu

Tôi,

Xác nhận rằng

- Tôi đã đọc các thông tin được cung cấp về nghiên cứu này tại Bản cung cấp thông tin nghiên cứu và Phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu, ngày .../.../....., trang). Tôi đã được các cán bộ nghiên cứu giải thích rõ về nghiên cứu và các thủ tục đăng ký tình nguyện tham gia vào nghiên cứu.
- Tôi đã có cơ hội được hỏi các câu hỏi về nghiên cứu và tôi hài lòng với các câu trả lời đưa ra.
- Tôi đã có thời gian và cơ hội để cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này.
- Tôi đã hiểu được rằng tôi có quyền được tiếp cận với các thông tin được mô tả trong Phiếu cung cấp thông tin nghiên cứu.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.
- Tôi đồng ý rằng các bác sỹ đang điều trị cho tôi (nếu có) sẽ được thông báo về việc tham gia nghiên cứu của tôi.

Đánh dấu vào ô thích hợp:

Có:

Không:

Tôi nhận một bản sao của Bản thông tin cho đối tượng nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu này. Tôi tự nguyện đồng ý tham gia.

Chữ ký của người tham gia:

Họ tên _____ Chữ ký _____

Ngày tháng năm _____

Chữ ký của người làm chứng hoặc của người đại diện hợp pháp (nếu áp dụng):

Họ tên _____ Chữ ký _____

Ngày tháng năm _____

Chữ ký của Nghiên cứu viên/người lấy chấp thuận:

Tôi, người ký tên dưới đây, xác nhận rằng bệnh nhân/người tình nguyện tham gia nghiên cứu ký bản chấp thuận đã đọc toàn bộ bản thông tin trên đây, các thông tin này đã được giải thích cặn kẽ cho Ông/Bà và Ông/Bà đã hiểu rõ bản chất, các nguy cơ và lợi ích của việc Ông/Bà tham gia vào nghiên cứu này.

Họ tên _____ Chữ ký _____

Ngày tháng năm _____