

KẾT QUẢ THỤ TINH ỚNG NGHIỆM CỦA NHÓM BỆNH NHÂN “TIỀN LƯỢNG THẤP” THEO PHÂN LOẠI POSEIDON

Lê Long Hồ⁽¹⁾, Phạm Dương Toàn⁽¹⁾, Vương Thị Ngọc Lan⁽²⁾
(1) Bệnh viện Mỹ Đức, (2) Đại học Y Dược TP.HCM

DOI 10.46755/vjog.2019.1.597

Từ khóa: phân loại POSEIDON, đáp ứng kém, tiên lượng thấp, tỷ lệ thai diễn tiến, thụ tinh ống nghiệm.
Keywords: POSEIDON stratification, poor response, low prognosis, ongoing pregnancy rate, in-vitro fertility.

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ thai diễn tiến cộng dồn khi điều trị thụ tinh ống nghiệm của các bệnh nhân tiên lượng thấp theo phân loại POSEIDON.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu thực hiện trên các bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm được chẩn đoán là tiên lượng thấp theo phân loại POSEIDON (I, II, III, IV), từ tháng 01/2014 đến tháng 12/2016 tại IVFMD, Bệnh viện Mỹ Đức. Các trường hợp không chọc hút noãn và xin noãn bị loại khỏi nghiên cứu.

Kết quả: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm phân loại theo POSEIDON về các đặc điểm cơ bản và đáp ứng buồng trứng. Tỷ lệ thai diễn tiến cộng dồn sau khi sử dụng toàn bộ phôi từ một chu kỳ KTBT của nhóm I là 28,2%, nhóm II là 18,9%, nhóm III là 11,9% và nhóm IV là 16,5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm phân loại với $P < 0,001$.

Kết luận: Nghiên cứu bước đầu ghi nhận khả năng phân loại của tiêu chuẩn POSEIDON khá tốt ở đặc điểm đáp ứng buồng trứng và kết quả thai của nhóm bệnh nhân có “tiền lượng thấp”. Kết quả nghiên cứu là cơ sở để thực hiện các nghiên cứu tiến cứu tiếp theo nhằm đưa ra các chiến lược điều trị cá thể hóa, cải thiện cơ hội thành công cho nhóm bệnh nhân tiên lượng thấp này.

Từ khóa: phân loại POSEIDON, đáp ứng kém, tiên lượng thấp, tỷ lệ thai diễn tiến, thụ tinh ống nghiệm.

Abstract

IVF OUTCOMES IN “LOW PROGNOSIS” PATIENTS CLASSIFIED FOLLOWED BY POSEIDON STRATIFICATION

Objective: To identify the cumulative ongoing pregnancy rate in low prognosis IVF patients classified followed by POSEIDON stratification.

Patients and methods: This was a retrospective cohort study conducted on low prognosis IVF patients classified by POSEIDON stratification (I,

Tác giả liên hệ (Corresponding author):
Lê Long Hồ,
email: bsho.ll@myduchospital.vn
Ngày nhận bài (received): 19/03/2019
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
10/05/2019
Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 01/09/2019

II, III, and IV) at IVFMD, My Duc Hospital from January 2014 to December 2016. Donor cycles, cycles not reaching ovum pick-up, and PGS/PGD were excluded from the study.

Results: There were significant differences among 4 POSEIDON groups in regard to patients' characteristics and outcomes of ovarian stimulation. The cumulative ongoing pregnancy rate after using all embryos from a stimulated cycle was significantly different among 4 groups of patients (group I: 28.2%, group II: 18.9%, group III: 11.9%, and group IV: 16.5%, $p < 0.001$).

Conclusion: The POSEIDON stratification has a good capability to differentiate the low prognosis patients with different characteristics and outcomes. This study provides database for further studies to build-up the individualized strategies for the management and improvement of outcomes in low prognosis patients.

Key: POSEIDON stratification, poor response, low prognosis, ongoing pregnancy rate, in-vitro fertility.

1. Đặt vấn đề

Đáp ứng kém với KTBT là một thách thức cho các bác sĩ lâm sàng trong điều trị thụ tinh ống nghiệm. Những bệnh nhân này thường có ít noãn, đưa đến ít phôi và cơ hội có thai thấp. Đáp ứng kém có thể do nhiều nguyên nhân, bao gồm: tuổi lớn; tiền căn phẫu thuật trên buồng trứng hay trong vùng chậu; tiền căn hóa trị, xạ trị trong điều trị các loại ung thư; các bệnh tự miễn; các nguyên nhân di truyền và hội chứng kháng gonadotropin. Vì vậy, các bệnh nhân đáp ứng kém thường có đặc điểm lâm sàng rất khác nhau và tiên lượng thành công của điều trị thụ tinh ống nghiệm cũng khác nhau. Việc nhận diện và phân loại các bệnh nhân đáp ứng kém với các đặc điểm lâm sàng và tiên lượng khác nhau là cần thiết, nhằm đưa ra các chiến lược cá thể hóa trong điều trị thụ tinh ống nghiệm, cải thiện cơ hội có thai cho các bệnh nhân này.

Có nhiều tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại khác nhau được sử dụng cho nhóm bệnh nhân đáp ứng kém. Trong một tổng quan hệ thống, Polyzos và cộng sự (2011) đã tổng hợp 47 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng về đáp ứng kém, nhận thấy có tới 41 tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau[1]. Năm 2011, các các giả châu Âu đã nhóm họp và thống nhất đưa ra tiêu chuẩn Bologna về đáp ứng kém[2]. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu sau đó sử dụng tiêu chuẩn Bologna

để đánh giá hiệu quả các phác đồ điều trị cho bệnh nhân đáp ứng kém đều báo cáo tỷ lệ có thai rất thấp và không ghi nhận được phác đồ nào có hiệu quả thật sự. Vấn đề chính là do tiêu chuẩn Bologna đã gộp chung tất cả các bệnh nhân đáp ứng kém với các tiên lượng thành công của điều trị khác nhau. Trong khi đó, nghiên cứu của Bozdogan và cộng sự (2017) ghi nhận cùng là bệnh nhân đáp ứng kém, dự trữ buồng trứng kém nhưng bệnh nhân trẻ tuổi hơn có tỷ lệ có thai tốt hơn[3].

Vì thế năm 2016, một nhóm chuyên gia đã tập hợp nhiều nghiên cứu và đưa ra tiêu chuẩn phân loại mới, thay thuật ngữ "đáp ứng kém" thành "tiên lượng thấp", đồng thời đưa ra hai khái niệm: "đáp ứng dưới tối ưu" và "đáp ứng kém", tiêu chuẩn này gọi tắt là POSEIDON gồm 4 nhóm và 2 phân nhóm[4].

- Nhóm 1: bệnh nhân trẻ tuổi, chất lượng noãn tốt, đáp ứng buồng trứng dưới tối ưu hoặc đáp ứng kém.
- Nhóm 2: bệnh nhân lớn tuổi, chất lượng noãn kém, đáp ứng buồng trứng dưới tối ưu hoặc đáp ứng kém.
- Nhóm 3: bệnh nhân trẻ tuổi, chất lượng noãn tốt.
- Nhóm 4: bệnh nhân lớn tuổi, chất lượng noãn kém.

Phân loại mới này được đưa ra với hy vọng nhận diện được những nhóm đối tượng đáp ứng kém khác nhau về đặc điểm, nguyên nhân, từ đó,

có can thiệp phù hợp cho từng nhóm đối tượng nhằm cải thiện hiệu quả cho các bệnh nhân này.

Từ khi phân loại mới được đưa ra đến nay, chưa có báo cáo nào về tỷ lệ có thai ở từng nhóm tiên lượng thấp theo phân loại POSEIDON. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này, nhằm mục đích khảo sát tỷ lệ có thai khi điều trị thụ tinh ống nghiệm của các bệnh nhân tiên lượng thấp theo phân loại POSEIDON.

Mục tiêu nghiên cứu

Mục tiêu chính: Xác định tỷ lệ thai diễn tiến cộng dồn ở bệnh nhân tiên lượng thấp theo phân loại POSEIDON khi điều trị thụ tinh ống nghiệm.

Mục tiêu phụ: Xác định chiến lược chuyển phôi đưa đến tỷ lệ thai diễn tiến cộng dồn cao nhất trong từng nhóm tiên lượng thấp theo phân loại POSEIDON.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Đây là một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu tiến hành tại IVFMD, Bệnh viện Mỹ Đức, TP.HCM trong thời gian từ tháng 01/2014 đến tháng 12/2016.

2.2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Bệnh nhân điều trị thụ tinh ống nghiệm, thỏa các tiêu chí chọn mẫu sau đây:

2.2.1. Tiêu chuẩn nhận:

- Thụ tinh ống nghiệm có KTBT với phác đồ GnRH đối vận.

- Khởi động trứng thành noãn bằng hCG.

- Có thực hiện chọc hút noãn.

- Được chẩn đoán là “tiên lượng thấp” theo tiêu chuẩn POSEIDON như sau:

+ Nhóm I: < 35 tuổi, AMH \geq 1,2 ng/mL và AFC \geq 5 nang.

Phân nhóm Ia: < 4 noãn.

Phân nhóm IIa: 4-9 noãn.

+ Nhóm II: \geq 35 tuổi, AMH \geq 1,2 ng/mL và AFC \geq 5 nang.

Phân nhóm IIIa: < 4 noãn.

Phân nhóm IIIb: 4-9 noãn.

+ Nhóm III: < 35 tuổi, AMH < 1,2 ng/mL và AFC < 5 nang.

+ Nhóm IV: \geq 35 tuổi, AMH < 1,2 ng/mL và AFC < 5 nang.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại:

- Các chu kỳ xin noãn.

- Các chu kỳ nuôi trứng thành noãn trong ống nghiệm.

- Chu kỳ có chẩn đoán tiền làm tổ.

2.3. Kết cục chính: Tỷ lệ thai diễn tiến cộng dồn của tất cả các lần chuyển phôi từ một chu kỳ KTBT. Thai diễn tiến được định nghĩa là túi thai có phôi và tim thai trên siêu âm ở thời điểm 10 tuần sau chuyển phôi.

Kết cục phụ:

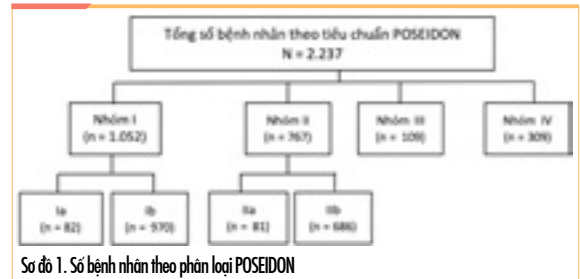
Kết quả KTBT: số noãn, số noãn trưởng thành, số phôi, số phôi tốt, tỷ lệ không noãn, tỷ lệ không phôi.

Biến chứng của KTBT: tỷ lệ sảy thai sớm, tỷ lệ thai ngoài tử cung.

2.4. Phân tích số liệu: Số liệu được phân tích bằng phần mềm R, phiên bản 3.3.3.

3. Kết quả nghiên cứu

Từ tháng 01/2014 đến tháng 12/2016, có tổng cộng 2.237 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được nhận vào nghiên cứu. Số bệnh nhân được nhận vào mẫu nghiên cứu theo phân loại POSEIDON được trình bày trong sơ đồ 1.



Sơ đồ 1. Số bệnh nhân theo phân loại POSEIDON

3.1. Đặc điểm lâm sàng và đặc điểm chu kỳ điều trị của bệnh nhân

Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân được trình bày trong bảng 1.

Đặc điểm chu kỳ điều trị được trình bày trong bảng 2.

3.2. Kết quả kích thích buồng trứng

Số noãn chọc hút được, số noãn trưởng thành, số noãn thụ tinh, số phôi, số phôi tốt, số phôi trữ đều cao nhất ở nhóm I, giảm dần và ít nhất ở nhóm IV, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ thai diễn tiến cộng dồn cao nhất ở nhóm Ib và IIb, các nhóm còn lại đều thấp. Phân tích dưới nhóm về kết quả kích thích buồng trứng cho thấy nhóm Ia và IIa đều có số noãn, số phôi

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân theo phân loại POSEIDON

Đặc điểm	Nhóm I (n = 1.052)	Nhóm II (n = 767)	Nhóm III (n = 109)	Nhóm IV (n = 309)	P
Tuổi (năm)	30,51 ± 2,70	38,19 ± 2,51	31,35 ± 2,47	40,07 ± 3,18	< 0,001
BMI (kg/m ²)	20,65 ± 2,35	21,54 ± 2,34	20,43 ± 1,87	21,67 ± 2,50	< 0,001
AMH (ng/mL)	4,53 ± 2,97	3,45 ± 2,27	0,70 ± 0,33	0,57 ± 0,36	< 0,001
AFC (n)	11,93 ± 5,69	9,23 ± 4,13	3,09 ± 0,90	2,84 ± 1,00	< 0,001
Thời gian mong con - năm	4,44 ± 2,79	6,17 ± 4,59	4,56 ± 2,44	6,20 ± 5,06	< 0,001
Loại vô sinh					
Nguyên phát	537 (51,0)	291 (37,9)	50 (45,9)	124 (40,1)	< 0,001
Thứ phát	515 (49,0)	476 (62,1)	59 (54,1)	185 (59,9)	
Chỉ định điều trị (%)					
Do chồng	405 (38,8)	181 (23,7)	4 (3,7)	8 (2,6)	< 0,001
Vòi trứng	194 (18,6)	154 (20,2)	9 (8,3)	9 (2,9)	
Chưa rõ nguyên nhân	157 (15,0)	84 (11,0)	5 (4,6)	7 (2,3)	
Giám dự trứng buồng trứng	91 (8,7)	274 (35,9)	80 (73,4)	275 (89,3)	
Rối loạn phóng noãn	86 (8,2)	21 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Lạc nội mạc tử cung	49 (4,7)	16 (2,1)	7 (6,4)	6 (1,9)	
Khác	63 (6,0)	34 (4,5)	4 (3,7)	3 (1,0)	

ít hơn tất cả các nhóm còn lại, kể cả nhóm III và IV. Kết quả KTBT và tỷ lệ thai được trình bày ở bảng 3.

3.3. Tỷ lệ thai diễn tiến cộng dồn của các nhóm tiên lượng thấp theo phân loại POSEIDON

Tỷ lệ thai diễn tiến cộng dồn của nhóm 1a là 19,5%, nhóm 1b là 37%, nhóm 1la là 8,6%, nhóm 1lb là 24,1%, nhóm III là 11,9% và nhóm IV là 16,5%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$ Kết quả được trình bày trong biểu đồ 1.

3.4. Tỷ lệ thai diễn tiến cộng dồn giữa các chiến lược chuyển phôi khác nhau trong từng nhóm tiên lượng thấp

Trên các bệnh nhân có chuyển phôi, chúng tôi tiến hành phân tích tỷ lệ thai diễn tiến cộng dồn ở các nhóm và phân nhóm theo chiến lược chuyển phôi ngày 2, ngày 3, chuyển phôi tươi, trữ phôi toàn bộ - chuyển phôi trữ. Số chu kỳ chuyển phôi theo các chiến lược chuyển phôi khác nhau trong các nhóm và phân nhóm được trình bày trong bảng 4.

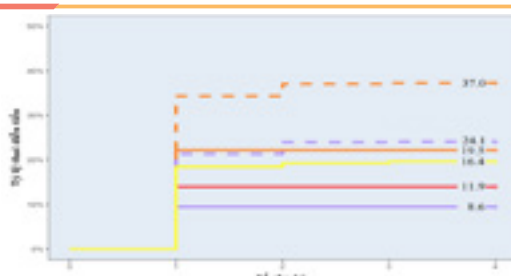
Kết quả cho thấy, trong tất cả các nhóm, chuyển phôi tươi ngày 3 cho tỷ lệ có thai cộng dồn cao nhất, tiếp đến là trữ phôi toàn bộ - chuyển phôi trữ ngày 3. Nhóm có tỷ lệ thai diễn tiến cộng dồn thấp nhất là chuyển phôi tươi ngày 2. Kết quả ghi nhận ở biểu đồ 2.

Bảng 2. Đặc điểm chu kỳ điều trị

Đặc điểm	Nhóm I (n = 1.052)	Nhóm II (n = 767)	Nhóm III (n = 109)	Nhóm IV (n = 309)	P
Thời gian KTBT	8,82 ± 1,40	8,91 ± 1,48	9,67 ± 2,27	9,61 ± 2,40	< 0,001
Tổng liều FSH	2.711,64 ± 861,74	2.899,02 ± 801,01	3.427,06 ± 1.173,36	3.333,01 ± 1.170,30	< 0,001
Loại FSH - n (%)					
hMG	2 (0,2)	4 (0,5)	1 (0,9)	3 (1,0)	< 0,001
hp-hMG	291 (27,7)	98 (12,8)	4 (3,7)	18 (5,8)	
rec FSH	759 (72,1)	665 (86,7)	104 (95,4)	288 (93,2)	
Bổ sung LH - n (%)					
Không	405 (38,5)	289 (37,7)	35 (32,1)	102 (33,0)	0,225
Có	647 (61,5)	478 (62,3)	74 (67,9)	207 (67,0)	
Nồng độ estradiol ngày trigger (pg/mL)	4.214,88 ± 4.425,34	3.760,48 ± 3.756,28	1.966,2 ± 2.713,01	1.514,46 ± 1.766,73	< 0,001
Nồng độ progesterone ngày trigger (ng/mL)	1,13 ± 1,15	1,07 ± 0,97	0,81 ± 0,41	0,82 ± 0,64	< 0,001
Độ dày NMTC (mm)	11,69 ± 1,40	11,45 ± 1,60	11,77 ± 1,45	11,35 ± 1,62	< 0,001
Chuyển phôi					< 0,001
Chuyển phôi tươi	68,8	73,4	60,6	68,0	
Trữ phôi toàn bộ	29,4	25,6	24,8	16,2	
Số phôi chuyển trung bình / lần chuyển phôi	2,38 ± 0,81	2,39 ± 0,82	1,86 ± 0,76	1,83 ± 0,84	

Bảng 3. Kết quả KTBT

Đặc điểm	Nhóm I (n = 1.052)		Nhóm II (n = 767)		Nhóm III (n = 109)	Nhóm IV (n = 309)	P
	1a	1b	2a	2b			
Số noãn chọc hút được	2,30 ± 0,88	7,05 ± 1,57	2,29 ± 0,82	6,76 ± 1,69	3,92 ± 3,52	3,05 ± 2,21	< 0,001
Số noãn trưởng thành	2,08 ± 0,5	5,50 ± 1,01	2,01 ± 0,76	5,40 ± 1,81	3,04 ± 3,19	2,46 ± 1,87	< 0,001
Số noãn thụ tinh	1,60 ± 0,63	3,98 ± 1,77	1,75 ± 0,78	3,89 ± 1,78	2,20 ± 2,61	1,77 ± 1,61	< 0,001
Số phôi	1,65 ± 0,65	3,77 ± 1,60	1,80 ± 0,75	3,60 ± 1,55	2,23 ± 2,26	1,82 ± 1,42	< 0,001
Số phôi tốt	0,36 ± 0,60	1,05 ± 1,23	0,60 ± 0,76	0,95 ± 1,10	0,59 ± 0,82	0,55 ± 0,83	< 0,001
Số phôi trữ	0,43 ± 0,85	1,53 ± 1,79	0,36 ± 0,75	1,27 ± 1,66	0,85 ± 1,55	0,46 ± 1,05	< 0,001
Tỷ lệ chọc hút không noãn (%)	7,3	0,0	3,7	0	5,5	9,4	< 0,001
Tỷ lệ không phôi (%)	4,8	0,9	4,9	0,15	9,2	6,5	< 0,001
Tỷ lệ sảy thai (%)	1,8	3,1	12,1*	5,0	1,5	2,4	< 0,05*
Tỷ lệ thai ngoài tử cung (%)	3,6	1,2	0	0,4	3,0	0,5	> 0,05

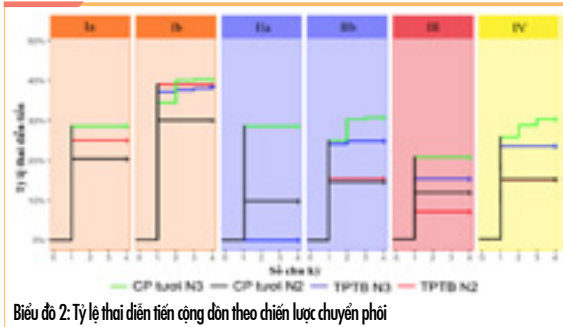


Biểu đồ 1: Tỷ lệ thai diễn tiến cộng dồn ở các nhóm tiên lượng thấp theo phân loại POSEIDON

Bảng 4. Phân bố số chu kỳ chuyển phối theo các chiến lược khác nhau

	Ia (n = 72)	Ib (n = 961)	IIa (n = 74)	IIb (n = 685)	III (n = 93)	IV (n = 260)
CP tuổi N3	7 (9,7)	442 (45,9)	7 (9,5)	313 (45,7)	24 (25,8)	66 (25,4)
CP tuổi N2	49 (68)	226 (27,7)	51 (68,9)	192 (28)	42 (45,2)	144 (55,3)
TPTB-CPT N3	0 (0)	234 (24,3)	5 (6,7)	141 (20,5)	13 (13,9)	17 (6,5)
TPTB-CPT N2	16 (22,3)	59 (2,1)	11 (14,9)	39 (5,8)	14 (15,1)	33 (12,8)

CP: chuyển phối; N: ngày; TPTB: trữ phối toàn bộ; CPT: chuyển phối trữ



4. Bàn luận

Đây là nghiên cứu hồi cứu, một trung tâm, tiến hành trên cỡ mẫu lớn, 2.237 chu kỳ thụ tinh ống nghiệm, khảo sát kết quả điều trị thụ tinh ống nghiệm của nhóm bệnh nhân tiên lượng thấp theo phân loại POSEIDON. Đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm KTBT, số noãn, số phôi khác biệt có nghĩa thống kê ($P < 0,001$) giữa các nhóm và phân nhóm, phù hợp với mục đích ban đầu của phân loại POSEIDON.

Nghiên cứu ghi nhận nhóm có tỷ lệ thai tốt nhất là Ib, tức nhóm có nhiều noãn nhiều phôi và trẻ tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với các nhóm còn lại. Nhóm có tỷ lệ thấp nhất là nhóm IIa, đây là nhóm bệnh nhân lớn tuổi đáp ứng kém với số noãn ≤ 3 . Nghiên cứu của Bozdag và cộng sự (2017), đã ghi nhận bệnh nhân trẻ tuổi có dự trữ buồng trứng thấp, tiền căn đáp ứng kém có tỷ lệ thai tốt hơn ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi[3]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận kết quả tương tự, nhóm I và II là 2 nhóm bệnh nhân có dự trữ buồng trứng tốt, đáp ứng dưới tối ưu hoặc đáp ứng kém; tuy nhiên, ở nhóm I, bệnh nhân trẻ < 35 tuổi nên có tỷ lệ có thai cao hơn nhóm II. Tại Việt Nam, Hồ Ngọc Anh Vũ và cộng sự (2016) đã thực hiện nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng so sánh 2 phác đồ KTBT (corifollitropin alfa+menotropin so

với follitropin beta đơn thuần) trên bệnh nhân trẻ tuổi đáp ứng kém theo tiêu chuẩn Bologna[5]. Tác giả ghi nhận tỷ lệ thai diễn tiến khả quan, khoảng 21,4%. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nhóm trẻ tuổi, có đặc điểm giống tiêu chuẩn Bologna, có tỷ lệ thai diễn tiến là 19,5% cho nhóm Ia và 11,9% cho nhóm III, thấp hơn trong nghiên cứu của Hồ Ngọc Anh Vũ và cộng sự. Lý giải cho điều này, nghiên cứu của chúng tôi mặc dù cỡ mẫu lớn nhưng có thiết kế hồi cứu và dân số nghiên cứu không đồng nhất hoàn toàn về phác đồ KTBT, liều, loại thuốc và cách điều chỉnh liều thuốc trong quá trình KTBT.

Nhóm IV là nhóm lớn tuổi, có dự trữ buồng trứng giảm, có tỷ lệ chọc hút không noãn cao nhất trong các phân nhóm; tuy nhiên, tỷ lệ có thai của nhóm IV trong nghiên cứu của chúng tôi lại cao hơn ở nhóm III và nhóm IIa. Điều này có thể do đây chỉ là nhóm dự đoán đáp ứng kém dựa trên các xét nghiệm dự trữ buồng trứng chứ không thật sự đáp ứng kém như nhóm IIa. Thực tế là số noãn chọc hút trung bình của nhóm IV là 3,05 so với nhóm IIa là 2,29. Lý do tỷ lệ thai cộng dồn ở nhóm IV cao hơn nhóm III (nhóm cũng được dự đoán đáp ứng kém dựa trên xét nghiệm dự trữ buồng trứng và có tuổi trẻ) là chưa rõ vì cả 2 nhóm có số noãn, số phôi, và các kết quả KTBT khác tương đương nhau. Có thể do vai trò của yếu tố cơ hội xảy ra vì nhóm III có số mẫu khá thấp, 109 chu kỳ, so với nhóm IV là 309.

Ngoài tuổi, là yếu tố có tác động lên kết quả ở bệnh nhân tiên lượng thấp, nghiên cứu của chúng tôi cũng quan sát thấy số noãn thu được cũng có liên quan đến tỷ lệ thai diễn tiến. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận, các bệnh nhân có cùng đặc điểm nhưng nếu có số noãn thu được cao hơn thì có tỷ lệ thai diễn tiến cao hơn. Tỷ lệ thai diễn tiến của nhóm Ia (≤ 3 noãn) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm Ib (4-9 noãn) và tương tự như vậy cho nhóm IIa và IIb. Nhóm III và nhóm IV là 2 nhóm có dự trữ buồng trứng thấp, số noãn chọc hút được trung bình ở 2 nhóm này thấp hơn nhóm Ib và Iib; do đó, tỷ lệ thai diễn tiến ở 2 nhóm này cũng thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm Ib và Iib. Điều tìm thấy này từ kết quả của nghiên cứu chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Sunkara và cộng sự (2011)[6].

Tác giả phân tích hồi cứu trên 400.135 chu kỳ thụ tinh ống nghiệm, ghi nhận số noãn thu được có liên quan với tỷ lệ trẻ sinh sống của thụ tinh ống nghiệm. Tỷ lệ trẻ sinh sống thấp, 5-10% ở nhóm bệnh nhân có số noãn ≤ 3 , 20-30% khi số noãn 4-9, tăng dần khi số noãn tăng dần, đạt đỉnh và giữ ở mức bình nguyên khi số noãn là 15. Khi số noãn trên 15, tỷ lệ trẻ sinh sống không tăng thêm mà ngược lại, tỷ lệ quá kích buồng trứng tăng hơn. Như vậy, những nghiên cứu tiếp theo trên bệnh nhân đáp ứng kém hay tiên lượng thấp, nên tập trung vào chiến lược làm thế nào để tăng được số lượng noãn thu được từ những bệnh nhân này như: thay đổi phác đồ, loại thuốc KTBT hay áp dụng chiến lược tích lũy noãn từ 2 chu kỳ để tăng số noãn dùng cho một lần tạo phôi. Kuang và cộng sự (2014) áp dụng phác đồ KTBT kép cho bệnh nhân đáp ứng kém dựa trên quan sát của siêu âm về các đợt phát triển của nang noãn trong một chu kỳ kinh nguyệt[7]. Baerwald và cộng sự (2012) thực hiện KTBT ngay sau khi chọc hút noãn lần 1, sau đó tiếp tục chọc hút noãn lần 2 trong pha hoàng thể. Kết quả ghi nhận số noãn chọc hút lần 2 tăng hơn lần 1 ($3,5 \pm 3,2$ so với $1,7 \pm 1,0$)[8]. Ngoài ra, một nghiên cứu khác của Ferraretti và cộng sự (2014) sử dụng môi LH trong pha hoàng thể, theo sau bằng KTBT với phác đồ down-regulation đưa đến tăng 1 noãn thu được so với phác đồ GnRH đối vận với liều cao FSH ($3,5 \pm 1,7$ so với $2,4 \pm 1,0$) ở các bệnh nhân đáp ứng kém[9].

Ngoài ra, một câu hỏi lâm sàng thường gặp khi điều trị thụ tinh ống nghiệm cho bệnh nhân tiên lượng thấp là nên chuyển phôi ngày 2 hay ngày 3 và nên chuyển phôi tươi hay trữ phôi toàn bộ - chuyển phôi trữ. Chúng tôi thực hiện phân tích tỷ lệ thai diễn tiến cộng dồn giữa các kiểu chuyển phôi trong cùng một nhóm, phân nhóm. Về ngày chuyển phôi, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ thai diễn tiến cộng dồn ở tất cả các nhóm và phân nhóm đều cao hơn khi chuyển phôi ngày 3 so với phôi ngày 2, tuy là sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Những nghiên cứu ban đầu vào năm 2006 so sánh chuyển phôi ngày 2 với ngày 3 ở bệnh nhân đáp ứng kém đều ghi nhận tỷ lệ thai lâm sàng cao hơn ở nhóm chuyển phôi ngày 2 so với ngày 3[10,11]. Nuôi cấy phôi dài

ngày bên ngoài cơ thể được cho là giúp chọn lọc các phôi có khả năng làm tổ cao. Tuy nhiên, việc nuôi cấy phôi dài ngày bên ngoài cơ thể cũng có thể ảnh hưởng đến khả năng phát triển của phôi, nhất là trong điều kiện nuôi cấy không tối ưu, có thể là nguyên nhân giảm khả năng có thai khi chuyển phôi ngày 3 so với ngày 2 ở bệnh nhân đáp ứng kém. Gần đây, vào năm 2011, một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng khác lại ghi nhận chuyển phôi ngày 2 hay ngày 3 cho bệnh nhân đáp ứng kém đạt kết quả có thai tương đương nhau, phù hợp với điều tìm thấy trong nghiên cứu của chúng tôi[12]. Điều này có thể do điều kiện nuôi cấy phôi hiện tại ở các trung tâm thụ tinh trong ống nghiệm được kiểm soát tốt hơn trước đây. Về việc chuyển phôi tươi hay trữ phôi toàn bộ - chuyển phôi trữ, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận chuyển phôi tươi cho kết quả thai diễn tiến cao hơn không có ý nghĩa thống kê so với trữ phôi toàn bộ - chuyển phôi trữ. Kết quả nghiên cứu này, mặc dù trên đối tượng tiên lượng thấp, vẫn cùng xu hướng với thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng của Vương và cộng sự (2016) thực hiện trên bệnh nhân có đáp ứng buồng trứng bình thường và tại cùng trung tâm IVFMD. Tác giả ghi nhận tỷ lệ thai diễn tiến không khác biệt giữa chuyển phôi tươi và chuyển phôi trữ cho bệnh nhân thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm[11]. Hơn nữa, chuyển phôi tươi còn rút ngắn thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến khi có thai so với trữ phôi toàn bộ - chuyển phôi trữ giảm căng thẳng và chi phí gián tiếp cho bệnh nhân[13,14].

Hạn chế của nghiên cứu này chủ yếu là thiết kế hồi cứu, tuy nhiên, hệ thống dữ liệu của chúng tôi được vi tính hóa nên các dữ liệu vẫn có thể thu thập đầy đủ. Ngoài ra, cỡ mẫu của nghiên cứu khá lớn nhưng số mẫu trong từng nhóm và phân nhóm không đồng đều, một số có mẫu nhỏ nên không mang tính đại diện tốt.

5. Kết luận

Nghiên cứu bước đầu ghi nhận khả năng phân loại của tiêu chuẩn POSEIDON khá tốt ở đặc điểm đáp ứng buồng trứng và kết quả thai của nhóm bệnh nhân có "tiên lượng thấp". Số

noãn chọc hút được là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến kết quả điều trị thụ tinh ống nghiệm. Chuyển phôi tươi ngày 3 cho tỷ lệ có thai cao nhất, tuy không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với các chiến lược chuyển phôi khác. Kết quả

nghiên cứu cung cấp các dữ liệu cơ bản và là nền tảng cho các nghiên cứu tiếp theo trên nhóm bệnh nhân tiên lượng thấp nhằm đưa ra các chiến lược cá thể hóa để cải thiện tỷ lệ thành công của điều trị thụ tinh ống nghiệm.

Tài liệu tham khảo

1. Polyzos NP, Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel? *Fertil Steril*. 2011 Nov; 96(5):1058-61.e7.
2. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011 Jul 1; 26(7):1616-24.
3. Bozdag G, Polat M, Yarali I, Yarali H. Live birth rates in various subgroups of poor ovarian responders fulfilling the Bologna criteria. *Reprod Biomed Online [Internet]*. [cited 2017 May 16]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.009>.
4. Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, Esteves SC, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril*; 105(6):1452-3.
5. Hồ Ngọc Anh Vũ, Vương Thị Ngọc Lan, Phạm Dương Toàn, Hồ Mạnh Tường. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng so sánh hiệu quả phác đồ KTBT sử dụng corifollitropin α và menotropin với phác đồ follitropin β đơn thuần ở bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém. Vol. tập 14. Tạp chí Phụ Sản 2016.
6. 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 Jul 1; 26(7):1768-74.
7. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online*. 2014 Dec; 29(6):684-91.
8. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Hum Reprod Update*. 2012 Feb; 18(1):73-91.
9. Ferraretti AP, Gianaroli L, Motrenko T, Feliciani E, Tabanelli C, Magli MC. LH Pretreatment as a Novel Strategy for Poor Responders. *BioMed Res Int*. 2014; 2014.
10. Bahceci M, Ulug U, Ciray HN, Akman MA, Erden HF. Efficiency of changing the embryo transfer time from day 3 to day 2 among women with poor ovarian response: a prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2006 Jul; 86(1):81-5.
11. Shen S, Rosen MP, Dobson AT, Fujimoto VY, McCulloch CE, Cedars MI. Day 2 transfer improves pregnancy outcome in in vitro fertilization cycles with few available embryos. Vol. 86. *Fertil Steril*. 2006; 44-50 p.
12. Shahine LK, Milki AA, Westphal LM, Baker VL, Behr B, Lathi RB. Day 2 versus day 3 embryo transfer in poor responders: a prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2011 Jan; 95(1):330-2.
13. Lê Đăng Khoa, Vương Thị Ngọc Lan, Hồ Mạnh Tường, Đặng Quang Vinh, Phạm Dương Toàn, Robert J Norman, Ben WJ Mol. A comparison of cost-effectiveness of freeze-all protocol and fresh embryo transfer in women undergoing IVF/ICSI. Oral presentation at the 33rd ESHRE Annual Meeting, Geneva; 2017.
14. Vương LT, Đặng VQ, Hồ TM, Huỳnh BG, Hà DT, Phạm TD, et al. Freeze-all versus fresh embryo transfer in IVF/ICSI, a randomised controlled trial (NCT02471573). *Fertil Steril*; 106(3):e376.