

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG NHẹ VÀ GOM NOÃN Ở BỆNH NHÂN GIẢM DỰ TRỮ BUỒNG TRỨNG

Trịnh Thị Ngọc Yến^{1,2,✉}, Ngô Thị Hải Yến², Trần Thị Phương Hoa²

Lê Ngọc Dung¹, Nguyễn Thanh Hoa^{1,2}

Đào Thị Thúy Phượng^{1,2}, Nguyễn Mạnh Hà^{1,2}

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu mô tả hồi cứu nhằm đánh giá hiệu quả phối hợp điều trị của phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ và gom noãn bằng đông noãn thủy tinh hóa trên nhóm bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng. Kết quả nghiên cứu trên 26 bệnh nhân với 180 noãn, trong đó có 77 noãn đông lạnh và 103 noãn tươi cho thấy số noãn trưởng thành gom được/bệnh nhân là $7,85 \pm 3,52$, số lượng phôi ngày 2 trung bình/bệnh nhân là $5,31 \pm 2,42$. Với noãn đông lạnh tỷ lệ noãn sống sau rã đông là 91,22%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ tạo phôi, số lượng và chất lượng phôi ngày 2 ở nhóm sử dụng noãn đông và noãn tươi để tiêm tinh trùng vào bào tương noãn. Tỷ lệ có thai, tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ thai lâm sàng lần lượt là 50%, 28,89%, 38,46%. Kết hợp giữa kích thích buồng trứng nhẹ và gom noãn bước đầu cho thấy có hiệu quả ở nhóm bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng.

Từ khóa: Kích thích buồng trứng nhẹ, giảm dự trữ buồng trứng, gom noãn, đông lạnh noãn.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giảm dự trữ buồng trứng (Diminished Ovarian Reserve-DOR) là tình trạng sự giảm số lượng và/hoặc chất lượng trứng trong buồng trứng, kèm theo sự suy giảm nồng độ AMH (Anti-Mullerian Hormone), giảm số lượng nang cơ sở AFC (Antral Follicle Count) và tăng nồng độ hormon FSH.¹ Gần đây theo thống kê của SART (Society for Assisted Reproductive Technology) cho thấy 32% chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm (khoảng 66.000 chu kỳ) có chẩn đoán giảm dự trữ buồng trứng.² Hậu quả của giảm dự trữ buồng trứng sẽ làm giảm hiệu quả của các phương pháp hỗ trợ sinh sản chủ yếu do các nguyên nhân: đáp ứng kém với kích

thích buồng trứng, số lượng noãn và số lượng phôi thu được ít hơn so với bệnh nhân có dự trữ buồng trứng bình thường. Cho đến nay, việc cải thiện kết quả thụ tinh trong ống nghiệm trên nhóm đối tượng này vẫn còn là thách thức đối với ngành hỗ trợ sinh sản. Có rất nhiều chiến lược đã được đề ra nhằm cải thiện tỷ lệ có thai, tỷ lệ trẻ sinh sống ở nhóm đối tượng bệnh nhân này như kích thích buồng trứng liều cao, kích thích buồng trứng pha hoàng thể, sử dụng các chất bổ sung (androgel, hormon tăng trưởng GH...), kích thích buồng trứng liều nhẹ... nhưng chưa có phương pháp nào được coi là tối ưu.³

Yếu tố tiên lượng chính cho thành công của thụ tinh trong ống nghiệm là số lượng noãn chọc hút được. Khi số noãn chọc hút được càng nhiều thì tỷ lệ có thai cộng dồn, tỷ lệ trẻ sinh sống cộng dồn càng tăng.⁴ Để có được nhiều noãn trưởng thành nhằm cải thiện tỷ lệ thành công khi làm làm thụ tinh ống nghiệm

Tác giả liên hệ: Trịnh Thị Ngọc Yến

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Email: Trinhngocyen.hmu@gmail.com

Ngày nhận: 21/09/2023

Ngày được chấp nhận: 10/10/2023

cho nhóm giảm dự trữ buồng trứng các nhà lâm sàng đã đề xuất sử dụng đông lạnh noãn để gom noãn tích lũy.⁵ Với sự phát triển của kỹ thuật đông lạnh thủy tinh hóa các nghiên cứu đã cho thấy tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ thai sinh sống khi sử dụng noãn đông không có sự khác biệt với sử dụng noãn tươi.⁶ Tuy nhiên, khi phải gom noãn nhiều lần sẽ làm tăng gánh nặng điều trị cho bệnh nhân. Sử dụng phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ sẽ làm giảm thời gian tiêm thuốc, giảm chi phí mà hiệu quả mang lại vẫn tương đương với phác đồ kích thích buồng trứng thường quy ở nhóm đối tượng giảm dự trữ buồng trứng.⁷ Hiện nay, các tác giả trên thế giới đã có các nghiên cứu về hiệu quả của gom noãn cũng như kích thích buồng trứng nhẹ cho nhóm bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng nhưng chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả khi kết hợp cả hai phương pháp này. Chính vì vậy, chúng tôi đã đặt ra câu hỏi liệu rằng kết hợp giữa kích thích buồng trứng nhẹ và gom noãn bằng đông lạnh noãn có thể giúp cải thiện kết quả điều trị ở nhóm bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng hay không? Nghiên cứu của chúng tôi đã được thực hiện với 2 mục tiêu: 1) Đánh giá số lượng noãn, phôi và chất lượng phôi ở nhóm bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng sử dụng kích thích buồng trứng nhẹ và gom noãn. 2) Bước đầu xác định tỷ lệ có thai, tỷ lệ thai lâm sàng ở nhóm bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng sử dụng kích thích buồng trứng nhẹ và gom noãn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng làm thụ tinh ống nghiệm trong khoảng thời gian từ tháng 1/2021 tới tháng 6/2023 tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản và Công nghệ Mô ghép (HTSS & CNMG), Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng thuộc nhóm 3 và 4 theo tiêu chuẩn của phân loại POSEIDON⁸: AMH < 1,2 ng/ml và/ hoặc AFC < 5 được kích thích buồng trứng theo phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ và có noãn đông lạnh để gom noãn, rã đông noãn, thực hiện tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI).

- Bệnh nhân chuyển phôi trữ, có ít nhất 1 phôi từ noãn đông lạnh để chuyển.

- Hồ sơ bệnh án đầy đủ thông tin.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân bị dính buồng tử cung, dị dạng buồng tử cung, ứ dịch sẹo mổ lấy thai.

- U xơ tử cung, lạc nội mạc tử cung.

- Tiền sử sảy thai, thai lưu liên tiếp.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Quy trình nghiên cứu

- **Phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ:** bệnh nhân được tiêm thuốc kích thích buồng trứng liều FSH \leq 150 IU/ngày kèm theo 100mg Clomiphene Citrate/ngày (CC) hoặc không kèm với CC trong 5 ngày đầu. GnRH antagonist (Cetrotide 0,25mg, Merck Serono hoặc Orgalutran 0,25mg, Organon) được bổ sung khi xuất hiện nang trứng có kích thước \geq 14mm cho đến ngày tiêm rụng trứng. Trưởng thành noãn cuối cùng bằng dual trigger (Ovitrel 250mcg, Merck Serono + 0,2mg Diphereline, Ipsen Pharma). Chọc hút noãn được tiến hành sau mũi tiêm rụng trứng từ 34 – 36 giờ.

- **Quy trình đông lạnh noãn:** noãn trưởng thành thu được ở các chu kỳ kích thích buồng trứng đông lạnh sẽ được tiến hành trữ lạnh bằng phương pháp thủy tinh hóa theo quy trình của tác giả Kuwayama sử dụng hệ thống mở, môi trường đông lạnh noãn Vitrification kit 101 (Cryotech, Nhật Bản).⁹

- **Quy trình rã đông noãn:** noãn đông lạnh

được rã đông theo quy trình của Cryotec. Quá trình rã đông sử dụng môi trường rã noãn Warming solution set 205 (Cryotech, Nhật Bản). Noãn sau rã đông được nuôi cấy trong môi trường G-IVF (Vitrolife, Đan Mạch). Sau 2 giờ nuôi cấy, noãn được thực hiện tiêm tinh trùng vào bào tương noãn theo quy trình thường quy của Trung tâm HTSS & CNMG, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Kiểm tra thụ tinh, đánh giá chất lượng phôi phân cắt theo đồng thuận Alpha 2010 như thường quy.

- *Chuẩn bị niêm mạc tử cung và hỗ trợ hoàng thể*: bệnh nhân được chuẩn bị niêm mạc tử cung để chuyển phôi trữ bằng phác đồ ngoại sinh với liều estradiol (Valiera 2mg, Abbott) 6 – 16 mg/ngày. Chuyển phôi khi độ dày niêm mạc tử cung ≥ 8 mm. Sau chuyển phôi, bệnh nhân được hỗ trợ hoàng thể bằng progesterone vi hạt dạng đặt âm đạo hoặc hậu môn (Utrogestan 200mg, Besins hoặc Cyclogest 400mg, Actavis UK) với liều 600 – 800 mg/ngày và dydrogesterone (Duphaston 10mg, Abbott) 20 mg/ngày.

- *Đánh giá kết quả chuyển phôi*:

+ Thử nồng độ β hCG huyết thanh vào ngày 10 – 12 sau chuyển phôi. Nếu β hCG ≥ 25 mIU/ml xác định là có thai.

+ Siêu âm đầu dò âm đạo thời điểm 28 – 35 ngày sau chuyển phôi nếu quan sát thấy túi ối và có tim thai trong buồng tử cung xác định là có thai lâm sàng.

Biến số và chỉ số nghiên cứu

- Số lượng noãn chọc hút được.
- Số lượng noãn MII đông lạnh.
- Số lượng noãn sống sau rã đông.
- Tỷ lệ noãn sống sau rã đông

$$= \frac{\sum \text{noãn sống sau rã đông}}{\sum \text{noãn đông lạnh}}$$

- Tỷ lệ noãn thụ tinh sau ICSI

$$= \frac{\sum \text{noãn thụ tinh}}{\sum \text{noãn trưởng thành MII}}$$

- Tỷ lệ tạo phôi

$$= \frac{\sum \text{Số phôi}}{\sum \text{số noãn MII}}$$

- Số lượng phôi ngày 2 và chất lượng phôi ngày 2 (Theo đồng thuận Alpha).

- Tỷ lệ có thai tính trên tổng số chu kỳ chuyển phôi.

- Tỷ lệ thai lâm sàng tính trên tổng số chu kỳ chuyển phôi.

Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0, dùng phép toán thống kê mô tả cho các biến định tính và định lượng. Sử dụng các test T- Test, Fisher, Mann-Whitney U để kiểm định sự khác biệt.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu mô tả hồi cứu được sự cho phép của lãnh đạo Trung tâm Hỗ trợ sinh sản và công nghệ mô ghép, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và đã được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội (IRB-VN01.001/IRB00003121/FWA 00004148).

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Từ tháng 1/2021 tới tháng 6/2023, chúng tôi thu nhận được 26 bệnh nhân đã kích thích buồng trứng nhẹ và có đông noãn để gom noãn tại Trung tâm HTSS & CNMG, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. 26 bệnh nhân đã được chọc hút noãn 61 chu kỳ thu được 180 noãn, trong đó có 77 noãn đông lạnh và 103 noãn tươi.

Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng với độ tuổi trung bình $34,69 \pm 5,86$, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 47 và nhỏ tuổi nhất là 23, trong đó 48,7% bệnh nhân dưới 35 tuổi và 51,3% trên 35 tuổi. Thời gian vô sinh từ 1 – 8 năm, trung bình $3,45 \pm 1,96$ năm. AMH trung bình của nhóm bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng trong nghiên cứu của chúng tôi là $0,89 \pm 0,45$ ng/ml với số lượng nang cơ sở đầu chu kỳ của lần chọc hút noãn đầu tiên là 4,3 nang.

Bảng 1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	$\bar{x} \pm SD/ n$	Min – max/ %
<i>Tuổi</i>	34,69 ± 5,86	23 – 47
≤ 35	16	48,7
> 35	10	51,3
<i>Thời gian vô sinh</i>	3,45 ± 1,96	1 – 8
<i>Loại vô sinh</i>		
Nguyên phát	15	53,8
Thứ phát	11	46,2
<i>AMH (IU/ml)</i>	0,89 ± 0,45	0,1 – 2,3
<i>AFC (lần kích trứng đầu tiên)</i>	4,3 ± 1,69	2 – 8

2. Đặc điểm kích thích buồng trứng và chất lượng noãn, phôi của các chu kỳ gom noãn

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng đã được chọn hút 61 chu kỳ, trong đó 17 bệnh nhân gom noãn 2 chu kỳ còn lại 9 bệnh nhân gom noãn 3 chu kỳ. Khi sử dụng liều FSH thấp để kích trứng cho các bệnh nhân trong nghiên cứu thì số ngày phải dùng thuốc trung bình là 9,57 ngày và tổng

liều trung bình sử dụng cho 1 bệnh nhân cả đợt gom noãn là 3551,23 ± 765,35 IU. Tổng số lượng noãn trưởng thành MII gom được là 180 noãn với mỗi bệnh nhân trung bình là 7,85 ± 3,52, bệnh nhân gom được nhiều noãn nhất là 15 noãn sau 3 lần chọc hút noãn. Tỷ lệ thụ tinh và tỷ lệ tạo phôi lần lượt là 87,54% và 71,76%. Số phôi ngày 2 thu được là 5,31 ± 2,42 phôi, phần lớn các phôi thu được là phôi độ 1 và độ 2 (35,58% và 53,87%).

Bảng 2. Đặc điểm chu kỳ kích thích buồng trứng và chất lượng noãn, phôi

Đặc điểm	$\bar{x} \pm SD/ n$	Min – max/ %
<i>Số chu kì gom noãn</i>	2,3 ± 0,48	2 – 3
2 chu kì	17	65,38
3 chu kì	9	34,62
<i>Số ngày sử dụng FSH/chu kỳ</i>	9,57 ± 1,57	7 – 12
<i>Liều FSH trung bình/chu kỳ (IU)</i>	140,35 ± 20,9	100 – 150
<i>Tổng liều FSH/bệnh nhân (IU)</i>	3551,23 ± 765,35	1800 – 4950
<i>Tổng số noãn MII gom/bệnh nhân</i>	7,85 ± 3,52	3 – 15
<i>Số noãn chọc hút/chu kỳ</i>	3,51 ± 2,49	0 – 10
<i>Tổng số noãn ICSI/bệnh nhân</i>	6,65 ± 2,77	3 – 13
<i>Tỷ lệ thụ tinh</i>	87,54 ± 15,06	40 – 100
<i>Tỷ lệ tạo phôi</i>	71,76 ± 20,69	8,33 - 100

Đặc điểm	$\bar{x} \pm SD/ n$	Min – max/ %
Số lượng phôi ngày 2/bệnh nhân	5,31 ± 2,42	1 - 12
Chất lượng phôi ngày 2	138	
Độ 1	51	35,58 ± 28,21
Độ 2	74	53,87 ± 30,59
Độ 3	13	10,55 ± 23,4

Chúng tôi tiến hành so sánh kết quả tạo phôi giữa noãn đã được đông lạnh bằng phương pháp thủy tinh hóa và noãn tươi trên cùng một bệnh nhân thì thấy tỷ lệ noãn sống sau rã đông là 91,22%. Tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ tạo phôi, số

lượng phôi và chất lượng phôi ngày 2 ở 2 nhóm sử dụng noãn đông lạnh và noãn tươi để tiêm tinh trùng đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (bảng 3).

Bảng 3. Kết quả tạo phôi giữa nhóm noãn đông lạnh và noãn tươi

Đặc điểm	Nhóm noãn đông	Nhóm noãn tươi	p
Tổng số noãn MII chọc hút	77	103	
Số noãn MII tiêm tinh trùng/bệnh nhân	2,69 ± 1,26	3,96 ± 2,34	0,017
Tỷ lệ noãn sống sau rã đông (%)	91,22 ± 15,97		
Tỷ lệ thụ tinh (%)	86,41 ± 17,37	83,98 ± 20,76	0,644
Tỷ lệ tạo phôi (%)	77,63 ± 21,9	79,26 ± 25,52	0,805
Số lượng phôi ngày 2	2,23 ± 1,14	3,07 ± 2,08	0,07
Chất lượng phôi ngày 2	58	80	
Độ 1 (%)	31,92 ± 38,10	36,18 ± 34,73	0,595
Độ 2 (%)	53,33 ± 40,99	50,74 ± 37,49	0,781
Độ 3 (%)	14,75 ± 33,44	13,08 ± 27,27	0,4

3. Kết quả chu kỳ IVF sử dụng kích thích buồng trứng nhẹ và gom noãn

26 bệnh nhân trong nghiên cứu được chuyển phôi trữ đông ngày 3,4 hoặc 5 trong đó phần lớn bệnh nhân được chuyển phôi ngày 3 (61,54%) cho kết quả 50% bệnh nhân có thai, tỷ lệ làm tổ đạt 28,89% và tỷ lệ thai lâm sàng là 38,46% (bảng 4).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành

trên nhóm đối tượng giảm dự buồng trứng là nhóm đối tượng có tiên lượng thấp trong điều trị thụ tinh ống nghiệm. Hiện nay, để cải thiện kết quả điều trị cho nhóm bệnh nhân này thường được kích thích buồng trứng với FSH liều cao để tối đa hóa số noãn thu được và tích lũy phôi để chuyển phôi trữ cho bệnh nhân.¹⁰ Tuy nhiên, khi điều trị theo chiến lược này bệnh nhân sẽ bị tăng chi phí điều trị hơn so với đông lạnh noãn tích lũy. Trong nghiên cứu của chúng tôi, để giảm chi phí điều trị cho bệnh nhân khi phải

Bảng 4. Kết quả chuyển phôi ở bệnh nhân sử dụng kích thích buồng trứng nhẹ và gom noãn

Đặc điểm	Giá trị
Số lượng phôi chuyển trung bình	1,73 ± 0,6
Ngày chuyển phôi	
Ngày 3 (%)	61,54
Ngày 4 – 5 (%)	38,46
Tỷ lệ có thai (%)	50
Tỷ lệ làm tổ (%)	28,89
Tỷ lệ thai lâm sàng (%)	38,46

chọc hút noãn nhiều lần 26 bệnh nhân trong nghiên cứu được kích thích buồng trứng nhẹ với tổng liều FSH sử dụng trung bình cho 1 bệnh nhân sau 2 hoặc 3 lần kích thích buồng trứng chọc hút noãn là $3551,23 \pm 765,35$ IU. Khi so sánh tổng liều này với nghiên cứu trước đó tại trung tâm HTSS & CNMG cho thấy tổng liều này tương tự với tổng liều sử dụng cho 1 chu kỳ kích thích buồng trứng liều cao ($3245,5 \pm 534,9$ IU). Tổng số noãn tích lũy được/bệnh nhân là $7,85 \pm 3,52$ cao hơn so với số lượng noãn trung bình thu được từ 1 lần chọc hút noãn bằng phác đồ liều cao là $4,26 \pm 2,14$.¹¹ Chứng tỏ, sử dụng phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ để gom noãn tích lũy sẽ làm tăng cơ hội có được nhiều noãn hơn mà chi phí điều trị không tăng cao so với sử dụng phác đồ kích thích buồng trứng thường quy. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân chỉ gom noãn tối đa là 3 lần và số noãn thu được cũng chưa đạt được số lượng noãn kỳ vọng tối ưu cho 1 chu kỳ kích thích buồng trứng. Nghiên cứu của Lee KS và cộng sự (2023) chỉ ra rằng trung bình mỗi bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng cần chọc hút noãn 8,26 lần để đạt được số lượng noãn ≥ 15 , số noãn lý tưởng lượng như bệnh nhân có dự trữ buồng trứng bình thường để đạt kết quả tối ưu trong thụ tinh ống nghiệm.⁵ Tuy nhiên, khi phải chọc hút noãn quá

nhiều lần sẽ kéo theo tăng chi phí điều trị và những áp lực tâm lý cho bệnh nhân khi không đạt được kết quả như kỳ vọng.¹² Chính vì vậy, việc quyết định chọc hút bao nhiêu chu kỳ phụ thuộc vào khả năng kinh tế và quyết định của bệnh nhân.

Về tính hiệu quả của đông lạnh noãn được thể hiện thông qua so sánh kết quả tạo phôi giữa sử dụng noãn đông lạnh và noãn tươi để tiêm tinh trùng trên cùng 1 bệnh nhân. Tỷ lệ noãn sống sau rã đông trong nghiên cứu của chúng tôi là 91,22%, kết quả này tương tự như kết quả của nhiều nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ noãn sống sau đông lạnh bằng phương pháp thủy tinh hóa dao động trong khoảng từ 84,9 – 95,5%.^{5,13,14} Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ tạo phôi, số lượng và chất lượng phôi ngày 2 thu được khi sử dụng nguồn noãn đông lạnh và noãn tươi. Ở nhóm sử dụng noãn đông lạnh, các tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ tạo phôi lần lượt là 86,41% và 77,63%. Kết quả này cũng tương tự kết quả của tác giả Lê Thụy Hồng Khả (2020) tại Việt Nam và các tác giả khác trên thế giới.^{5,13,14} Điều này chứng tỏ, quy trình đông lạnh – rã đông noãn thực hiện tại trung tâm HTSS & CNMG, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội ổn định và hiệu quả.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả thụ

ting trong ống nghiệm của nhóm bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng đã được chuyển phôi trữ, trong đó có ít nhất 1 phôi nguồn gốc từ noãn đông lạnh được đánh giá qua tỷ lệ có thai, tỷ lệ thai lâm sàng lần lượt tương ứng là 50%, 38,46%, tỷ lệ làm tổ 28,89%. Nghiên cứu của Lê Thụy Hồng Khả (2020) về hiệu quả đông lạnh noãn cũng cho thấy ở bệnh chuyển phôi tươi từ noãn đông lạnh cũng cho tỷ lệ thai lâm sàng 30,8% và tỷ lệ làm tổ 21,6%.¹³ Kết quả này cũng tương tự như kết quả của các nghiên cứu khác trên thế giới khi đánh giá về hiệu quả của sử dụng noãn đông lạnh.^{12,14} Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn nhiều hạn chế: nghiên cứu hồi cứu, số lượng đối tượng nghiên cứu ít, chỉ đánh giá kết quả chuyển phôi ở lần đầu tiên mà chưa đánh giá tỷ lệ có thai cộng dồn và kết quả mới chỉ dừng lại ở tỷ lệ thai lâm sàng. Vẫn còn rất nhiều vấn đề liên quan đến tính an toàn, chi phí hiệu quả để đạt được tỷ lệ trẻ sinh sống như kỳ vọng của sử dụng noãn tươi chính vì vậy dựa vào những kết quả trên để đánh giá tính hiệu quả của kết hợp phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ và gom noãn bằng đông lạnh noãn vẫn còn quá sớm.

V. KẾT LUẬN

Sự kết hợp giữa phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ và gom noãn bằng đông lạnh noãn bước đầu có tiềm năng mang lại hiệu quả cho nhóm bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng thu được kết quả: tổng số lượng noãn trưởng thành gom được/bệnh nhân là $7,85 \pm 3,52$, số phôi ngày 2 trung bình là $5,31 \pm 2,42$ với 89,45% chất lượng phôi khả dụng. Tỷ lệ có thai, tỷ lệ thai lâm sàng của bệnh nhân được chuyển phôi trữ của những chu kỳ có sử dụng kích thích trứng nhẹ và gom noãn lần lượt là 50% và 38,46%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yin J, Chang HM, Li R, Leung PCK. Recent progress in the treatment of women with

diminished ovarian reserve. *Gynecology and Obstetrics Clinical Medicine*. 2021;1(4):186-189. doi:10.1016/j.gocm.2021.10.004

2. Strauss JF, Williams CJ. Chapter 8 - Ovarian Life Cycle. In: Strauss JF, Barbieri RL, eds. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology (Eighth Edition)*. Elsevier; 2019:167-205.e9. doi:10.1016/B978-0-323-47912-7.00008-1

3. Jirge PR. Poor ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci*. 2016;9(2):63-69. doi:10.4103/0974-1208.183514

4. Wang P, Zhao C, Xu W, et al. The association between the number of oocytes retrieved and cumulative live birth rate in different female age strata. *Sci Rep*. 2023;13(1):14516. doi:10.1038/s41598-023-41842-7

5. Lee KS, Lin MH, Hwu YM, et al. The live birth rate of vitrified oocyte accumulation for managing diminished ovarian reserve: a retrospective cohort study. *Journal of Ovarian Research*. 2023;16(1):49. doi:10.1186/s13048-023-01128-y

6. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: A guideline. *Fertil Steril*. 2013;99(1):37-43. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.028

7. Youssef MAF, van Wely M, Mochtar M, et al. Low dosing of gonadotropins in in vitro fertilization cycles for women with poor ovarian reserve: systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2018;109(2):289-301. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.10.033

8. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, et al. The novel POSEIDON stratification of "Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology" and its proposed marker of successful outcome. *F1000Res*. 2016;5:2911. doi:10.12688/f1000research.10382.1

9. Kuwayama M, Vajta G, Kato O, et al. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reproductive BioMedicine Online*. 2005;11(3):300-308. doi:10.1016/S1472-6483(10)60837-1
10. Shin J, Kwon H, Choi DH, et al. Accumulated Vitrified Embryos Could Be a Method for Increasing Pregnancy Rates in Patients with Poor Ovarian Response. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(17):4940. doi:10.3390/jcm11174940
11. Trịnh Thị Ngọc Yến, Dương Tiến Tùng, Hồ Nguyệt Minh, và cs. Chất lượng noãn, phôi và kết quả có thai của phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ so với phác đồ kích thích buồng trứng liều cao ở bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2022;159(11):132-139.
12. Cobo A, Garrido N, Crespo J, et al. Accumulation of oocytes: A new strategy for managing low-responder patients. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(4):424-432. doi:10.1016/j.rbmo.2011.12.012
13. Khả LTH, Cẩm TT, Toàn PD. Kết quả đông lạnh noãn ở bệnh nhân điều trị thụ tinh trong ống nghiệm. *Tạp chí Phụ sản*. 2020;18(1):45-48. doi:10.46755/vjog.2020.1.778
14. Walker Z, Lanes A, Ginsburg E. Oocyte cryopreservation review: outcomes of medical oocyte cryopreservation and planned oocyte cryopreservation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20:10. doi:10.1186/s12958-021-00884-0

Summary

THE EFFECTIVENESS OF MILD OVARIAN STIMULATION AND VITRIFIED OOCYTE ACCUMULATION IN DIMINISHED OVARIAN RESERVE PATIENTS

This is a retrospective study conducted to evaluate the effectiveness of the combination of mild ovarian stimulation and oocyte accumulation in patients with diminished ovarian reserve. Results: the number of total metaphase II (M-II) oocytes/patient was 7.85 ± 3.52 , the number of day 2 embryos was 5.31 ± 2.42 . The survival rate of vitrified oocytes was 91.22%. There was no statistically significant difference in fertilization rate, embryo formation rate, the number of day 2 embryos and quality of day 2 embryos in the group using frozen oocytes and fresh oocytes for intracytoplasmic sperm injection. The pregnancy rate (PR), implantation rate (IR), and clinical pregnancy rate (CPR) were 50%, 28.89%, 38.46%, respectively. Conclusion: the combination of mild ovarian stimulation and initial oocyte retrieval has been shown to be effective in patients with diminished ovarian reserve.

Keywords: Mild ovarian stimulation, diminished ovarian reserve, oocyte accumulation, vitrified oocyte.