

BIẾN THỂ GEN FSHR VÀ KẾT QUẢ KÍCH THÍCH NHẹ BUỒNG TRỨNG Ở BỆNH NHÂN POSEIDON NHÓM 3 VÀ 4

Hoàng Thị Thanh Thủy^{1,3}, Trịnh Thế Sơn², Nguyễn Việt Quang³
Hồ Nguyệt Minh⁴, Nguyễn Phương Trâm³, Ngô Thị Ngân³
Nguyễn Thúy Hằng³ và Hồ Sỹ Hùng^{1,3,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Học viện Quân Y

³Bệnh viện Phụ sản Trung ương

⁴Trường Đại học Khoa học tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội

Nghiên cứu can thiệp tiền cứu thực hiện trên 60 bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém Poseidon 3, 4, được kích thích buồng trứng nhẹ và xét nghiệm biến thể gen FSHR Rs6165, Rs6166 nhằm đánh giá kết quả kích thích buồng trứng. Kết quả cho thấy tần suất xuất hiện gen GG của biến thể Rs6165 là 10%, Rs6166 là 8,3%. Số noãn thu được trung bình $4,88 \pm 2,86$, số phôi ngày 3 trung bình $3,02 \pm 2,32$. Tỷ lệ noãn thu được/số nang thứ cấp (chỉ số FOI) của nhóm GG của biến thể Rs6165 là $0,51 \pm 0,21$, thấp hơn nhóm AA+AG là $0,77 \pm 0,39$ ($p = 0,01$), tương tự ở biến thể Rs6166, chỉ số FOI của nhóm GG là $0,41 \pm 0,22$ thấp hơn nhóm AA+AG là $0,76 \pm 0,42$ ($p = 0,002$). Tỷ lệ noãn trưởng thành MII/số nang thứ cấp thấp hơn ở nhóm GG ở cả 2 biến thể Rs6165 và Rs6166 lần lượt là ($0,32 \pm 0,18$ so với $0,53 \pm 0,37$) ($p = 0,02$) và ($0,32 \pm 0,18$ so với $0,52 \pm 0,38$) ($p = 0,03$). Như vậy, kiểu gen GG của biến thể gen Rs6165 và Rs6166 có xu hướng đáp ứng kém hơn khi kích thích buồng trứng nhẹ ở bệnh nhân Poseidon nhóm 3 và 4.

Từ khóa: Poseidon 3, 4, kích thích buồng trứng nhẹ, biến thể gen FSHR, Rs6165, Rs6166.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đáp ứng buồng trứng là phản ứng của buồng trứng với các kích thích gonadotropin mà kết quả là sự phát triển của nang noãn và chế tiết nội tiết tại buồng trứng. Đáp ứng buồng trứng kém (POR- Poor ovarian response) được định nghĩa theo tiêu chuẩn Poseidon (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number) là những bệnh nhân chọc hút noãn thu được dưới 9 noãn được phân loại thành 4 nhóm. Poseidon nhóm 3 là những bệnh nhân dưới 35 tuổi, có xét nghiệm dự trữ buồng trứng giảm (số nang thứ

cấp (AFC - Antral Follicle Counts) < 5 hoặc/và AMH - Anti-Mullerian Hormone < 1,2 ng/ml) và Poseidon nhóm 4 là những bệnh nhân từ 35 tuổi trở lên, có xét nghiệm dự trữ buồng trứng giảm (AFC < 5 hoặc/và AMH < 1,2 ng/ml).¹

Phác đồ kích thích nhẹ buồng trứng có những ưu điểm phù hợp với bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém bởi tính thân thiện, giảm chi phí và giảm tỷ lệ hủy chu kỳ mà hiệu quả tương đương với các phác đồ kích thích buồng trứng (KTBT) cổ điển.²⁻⁴ KTBT nhẹ là phác đồ kích thích buồng trứng bằng gonadotropin liều thấp kết hợp với thuốc đường uống khác như clomiphene citrate hoặc Aromatase inhibitor với mục tiêu thu được các nang noãn trưởng thành.⁵ Tuy nhiên, hiện nay phương pháp kích thích nhẹ chưa được sử dụng nhiều tại các trung tâm hỗ trợ sinh sản.

Tác giả liên hệ: Hồ Sỹ Hùng

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hohungsy@gmail.com

Ngày nhận: 26/03/2024

Ngày được chấp nhận: 14/04/2024

FSH và thụ thể của FSH (FSHR) đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển của nang trứng và điều hòa sự hình thành steroid trong buồng trứng. Đột biến mất chức năng trong gen *FSHR* được phát hiện có liên quan đến rối loạn chức năng buồng trứng.⁶ Gần đây, nhiều biến thể gen *FSHR* (còn được gọi là đa hình đơn nucleotid - Single Nucleotide Polymorphism (SNP)) đã được xác định trong đó có biến thể Rs6165, Rs6166. Biến thể Rs6165 nằm ở vị trí 919 (đánh số theo codon bắt đầu dịch mã với ATG là 1), trong đó A được thay thế bởi G, thay đổi codon 307 từ threonine (ACT) thành alanin (GCT). Biến thể Rs6166 nằm ở vị trí nucleotide 2039, trong đó G được thay thế bằng A, dẫn đến sự thay đổi axit amin ở vị trí 680 từ serine (AGT) thành asparagine (AAT). Hai biến thể này ở exon 10 trên nhiễm sắc thể số 2 được cho là có liên quan đến rối loạn chức năng buồng trứng và thay đổi đáp ứng buồng trứng ở phụ nữ có chức năng buồng trứng bình thường.⁷ Vậy biến thể *FSHR* biểu hiện và ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng ở các bệnh nhân đáp ứng kém như thế nào và kết quả kích thích buồng trứng bằng phác đồ KTBT nhẹ ở các đối tượng này ra sao. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm xác định đặc điểm biến thể gen Rs6165, Rs6166 ở bệnh nhân Poseidon nhóm 3 và 4 được kích thích buồng trứng bằng phác đồ KTBT nhẹ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Các bệnh nhân tiền lượng đáp ứng kém, có chỉ định điều trị thụ tinh trong ống nghiệm tại trung tâm Hỗ trợ sinh sản - Bệnh viện Phụ sản Trung ương và đồng ý tham gia nghiên cứu từ tháng 3/2023 - 3/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân thuộc nhóm Poseidon 3, 4 có chỉ định điều trị thụ tinh ống nghiệm:

- Nhóm Poseidon 3: Tuổi < 35, AFC < 5

nang và/ hoặc AMH < 1,2 ng/ml.

- Nhóm Poseidon 4: Tuổi ≥ 35, AFC < 5 nang và/hoặc AMH < 1,2 ng/ml.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Có tiền sử đã phẫu thuật buồng trứng, bệnh lý của buồng trứng như lạc nội mạc tử cung, u buồng trứng...
- Chồng có hình thái tinh trùng bất thường nặng.
- Vợ bị các bệnh mãn tính khác như viêm cầu thận, suy thận, lupus, HIV...
- Các trường hợp vô sinh do tử cung, buồng tử cung (u xơ tử cung, polype buồng tử cung...).

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang: Xác định đặc điểm một số đa hình của gen *FSHR* và các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

Phương pháp tiến cứu can thiệp: đánh giá kết quả kích thích buồng trứng bằng phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

Quy trình nghiên cứu

Các bệnh nhân thỏa mãn điều kiện chọn mẫu, đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được làm xét nghiệm tìm đột biến gen *FSHR* với phương pháp giải trình tự Sanger và NGS bằng máy điện di mao quản ABI 3130xl, máy giải trình tự Miseq/ Next.

Bệnh nhân được dùng phác đồ kích thích nhẹ buồng trứng làm thụ tinh ống nghiệm. Bệnh nhân dùng Clomiphencitrat 100 mg/ngày đồng thời sử dụng FSH không quá liều 225 UI/ngày. Bệnh nhân được siêu âm ngày 5 hoặc 6, dùng GnRH Antagonist khi siêu âm đo nang noãn có nang từ 12mm trở lên. Trưởng thành nang trứng bằng dual trigger (Ovitrelle 250mcg + Dipherelin 0,2mg). Chọc hút noãn được tiến hành sau mũi tiêm trưởng thành nang noãn từ 34 - 36 giờ, noãn được đánh giá sau thời gian ủ 2 giờ, sau đó tinh trùng được tiêm vào bào tương noãn (ICSI).

Biến số và chỉ số nghiên cứu

- Tuổi, BMI, thời gian vô sinh, AMH, AFC, FSH, LH, số ngày KTBĐT, tổng liều FSH.

- Tổng số noãn chọc hút, chỉ số FOI (Số lượng noãn thu được khi chọc hút trứng /Số nang thứ cấp đầu chu kỳ kích thích buồng trứng), FORT (Số nang trứng trưởng thành (16 - 22mm) vào ngày trigger / Số nang thứ cấp đầu chu kỳ kích thích buồng trứng).

Xử lý số liệu

Các số liệu sau khi thu thập từ bệnh án được nhập vào máy tính bằng phần mềm Epidata. Sử dụng phần mềm Stada 17 để phân tích và xử lý số liệu. Sử dụng thuật toán T-student test để so sánh sự khác biệt giữa các giá trị trung bình của hai biến định lượng phân bố chuẩn và Mann-Whitney U test cho biến định lượng không phân bố chuẩn. Các phép kiểm định, so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu được tư vấn về quy trình, lợi ích và các nguy cơ khi tham gia nghiên cứu can thiệp. Bệnh nhân

đồng ý sẽ kí giấy chấp thuận tham gia nghiên cứu (ICF) và có thể dừng tham gia nghiên cứu bất cứ lúc nào.

Nghiên cứu đã được thông qua hội đồng đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội mã số IRB-VN01.001/IRB00003121/FWA00004148 thông qua ngày 23/3/2023, được sự chấp thuận lãnh đạo Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Quốc Gia, Ban giám Đốc bệnh viện Phụ Sản Trung ương

III. KẾT QUẢ**1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu và biến thể gen FSHR**

Từ tháng 3/2023 tới tháng 3/2024, tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Quốc gia, có 60 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu. Đối với biến thể Rs6165, có 32 bệnh nhân có alen G, trong đó có 6 bệnh nhân có kiểu gen đồng hợp tử GG, chiếm tỷ lệ 10,00%. Đối với biến thể Rs6166, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 28 trường hợp có alen G, trong đó số trường hợp có kiểu gen GG là 5, chiếm 8,33% tổng số bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

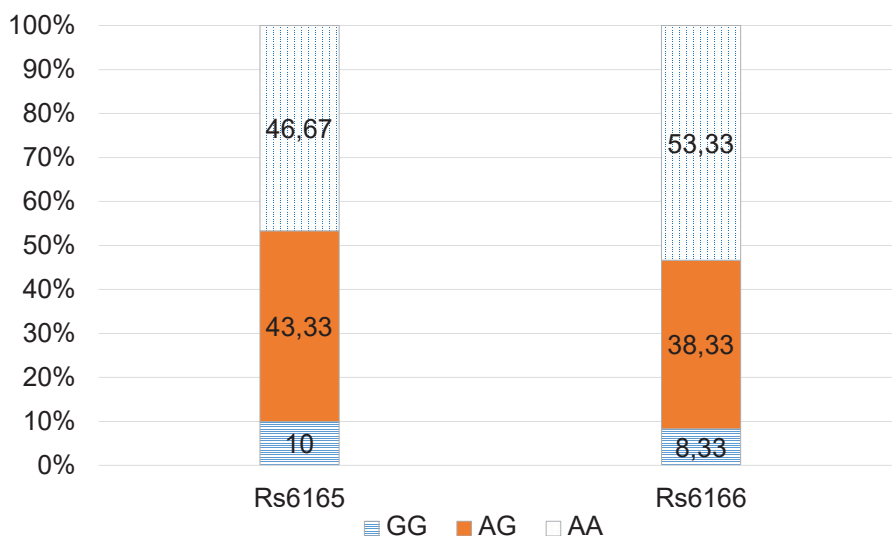
Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu và biến thể gen Rs6165, Rs6166

	Đặc điểm	AA	GA	GG
Tuổi	Chung		35,50 ± 4,41	
	Rs6165	34,30 ± 5,22	36,36 ± 3,39	36,67 ± 1,75
	Rs6166	34,16 ± 5,00	37,74 ± 3,92	36,20 ± 1,48
Thời gian vô sinh	Chung		4,26 ± 3,63	
	Rs6165	6,04 ± 4,25	5,15 ± 3,86	3,00 ± 2,53
	Rs6166	6,34 ± 4,23	4,83 ± 3,88	3,40 ± 2,61
BMI	Chung		21,47 ± 2,51	
	Rs6165	22,01 ± 2,34	20,90 ± 2,21	22,06 ± 3,38
	Rs6166	21,53 ± 2,10	21,24 ± 2,61	22,19 ± 3,41
AFC	Chung		7,25 ± 3,37	
	Rs6165	6,93 ± 2,48	7,36 ± 2,81	8,14 ± 7,15
	Rs6166	6,87 ± 2,39	7,43 ± 2,89	8,5 ± 7,77

	Đặc điểm	AA	GA	GG
AMH	Chung		0,69 ± 0,30	
	Rs6165	0,72 ± 0,31	0,67 ± 0,29	0,81 ± 0,18
	Rs6166	0,69 ± 0,30	0,69 ± 0,30	0,87 ± 0,13
FSH	Chung		8,54 ± 2,96	
	Rs6165	8,58 ± 3,13	8,46 ± 3,10	8,34 ± 1,97
	Rs6166	8,60 ± 3,11	8,47 ± 3,08	8,03 ± 2,04
LH	Chung		5,32 ± 2,92	
	Rs6165	4,85 ± 2,91	5,25 ± 2,47	5,82 ± 1,85
	Rs6166	4,78 ± 2,73	8,03 ± 2,04	5,96 ± 2,03

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm chung: tuổi, thời gian vô sinh, BMI, số nang thứ cấp cũng như các xét nghiệm

nội tiết (AMH, FSH, LH) giữa các nhóm mang kiểu gen AA, AG, GG của biến thể Rs6165 và Rs6166.



Biểu đồ 1. Tần suất allele ở 2 biến thể Rs6165 và Rs6166

Bảng 2. Đặc điểm chu kỳ kích thích buồng trứng

		AA+GA	GG	p
Tổng liều	Rs6165	1815,00 ± 508,43	1537,50 ± 492,00	> 0,05
FSH	Rs6166	1818,00 ± 505,00	1981,00 ± 584,00	> 0,05
Thời gian	Rs6165	9,72 ± 1,48	8,67 ± 1,00	0,04
KTBT	Rs6166	7,02 ± 2,29	8,40 ± 1,14	0,02

Nghiên cứu ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tổng liều FSH đã sử dụng trong chu kì KTBT giữa 2 nhóm kiểu gen AA+GA và GG ở cả hai biến thể Rs6165 và Rs6166. Tuy nhiên, ở biến thể Rs6165, thời gian KTBT ở nhóm AA+GA là $9,72 \pm 1,48$ ngày,

dài hơn so với nhóm GG là $8,67 \pm 1,00$ ngày. Đối với biến thể Rs6166, thời gian KTBT ở nhóm AA+GA ngắn hơn so với nhóm GG ($7,02 \pm 2,29$ ngày so với $8,40 \pm 1,14$ ngày). Sự khác biệt về thời gian KTBT giữa 2 nhóm ở 2 biến thể có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

2. Kết quả kích thích buồng trứng bằng phác đồ kích thích nhẹ

Bảng 3. Kết quả kích thích buồng trứng bằng phác đồ kích thích nhẹ

		AA+GA	GG	p
Số noãn thu được	Chung		$4,88 \pm 2,86$	
	Rs6165	$5,06 \pm 2,30$	$3,38 \pm 2,32$	0,06
	Rs6166	$5,11 \pm 2,91$	$3,00 \pm 1,22$	0,001
Số noãn trưởng thành MII	Chung		$3,34 \pm 2,56$	
	Rs6165	$3,34 \pm 2,63$	$3,00 \pm 2,32$	0,37
	Rs6166	$3,49 \pm 2,64$	$2,20 \pm 1,10$	0,03
Noãn thu được/nang thứ cấp (FOI)	Chung		$0,73 \pm 0,42$	
	Rs6165	$0,77 \pm 0,39$	$0,51 \pm 0,21$	0,01
	Rs6166	$0,76 \pm 0,42$	$0,41 \pm 0,22$	0,002
Noãn trưởng thành/nang thứ cấp	Chung		$0,5 \pm 0,37$	
	Rs6165	$0,53 \pm 0,37$	$0,32 \pm 0,18$	0,02
	Rs6166	$0,52 \pm 0,38$	$0,32 \pm 0,18$	0,03
Số phôi ngày 3	Chung		$3,02 \pm 2,32$	
	Rs6165	$0,75 \pm 0,34$	$0,59 \pm 0,33$	0,22
	Rs6166	$0,71 \pm 0,34$	$0,61 \pm 0,34$	0,07
		AA	AG+GG	p
Noãn > 14mm / nang thứ cấp (FORT)	Chung		$0,66 \pm 0,34$	
	Rs6165	$0,77 \pm 0,34$	$0,60 \pm 0,31$	0,03
	Rs6166	$0,08 \pm 0,55$	$0,55 \pm 0,26$	0,13

Số noãn thu được trung bình $4,88 \pm 2,86$, trong đó số noãn trưởng thành MII $3,34 \pm 2,56$ và số phôi ngày 3 trung bình $3,02 \pm 2,32$. Trong nghiên cứu có 1 trường hợp phải hủy chu kỳ do không đáp ứng và 2 trường hợp chọc hút không có noãn.

Đối với biến thể Rs6165, chỉ số FOI, tỷ lệ

noãn trưởng thành/ nang thứ cấp cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm kiểu gen AA+GA với $p < 0,05$. Chỉ số FORT ở nhóm kiểu gen AA là $0,77 \pm 0,34$, cao hơn so với nhóm GA+GG là $0,06 \pm 0,31$. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về số noãn thu được cũng như số noãn trưởng thành MII ($p > 0,05$).

Đối với biến thể Rs6166, các chỉ số về số noãn thu được, số noãn trưởng thành MII, tỷ lệ noãn thu được/nang thứ cấp, tỷ lệ noãn trưởng thành/nang thứ cấp đều cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm kiểu gen AA+GA với $p < 0,05$. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về tỷ lệ noãn > 14 mm/nang thứ cấp giữa 2 nhóm kiểu gen có và không mang biến thể đáp ứng buồng trứng kém.

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm biến thể gen Rs6165 và Rs6166 ở bệnh nhân Poseidon nhóm 3, 4

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt về các đặc điểm cơ bản như tuổi, BMI, AMH, FSH, LH và AFC giữa các nhóm gen AA, AG, GG của cả 2 biến thể Rs6165 và Rs6166. Điều này giúp đồng nhất đối tượng nghiên cứu và giúp cho sự so sánh kết quả kích thích buồng trứng nhẹ giữa các nhóm thêm ý nghĩa.

Nghiên cứu ghi nhận tần suất xuất hiện alen GG của Rs6166 là 8,33% tương đương với kết quả nghiên cứu của Mã Phạm Quế Mai và cộng sự (2019) là 9,5%, tiến hành trên 200 bệnh nhân đáp ứng cận tối ưu.⁸ Biến thể Rs6165 ở nghiên cứu này có tần suất xuất hiện là 10%, thấp hơn so với nghiên cứu của Ana Raquel Neves và cộng sự (2023) là 15,8% với Rs6165 (kiểu gen GG) và 34,8% với Rs6166 (kiểu gen GG), khi thực hiện trên 368 bệnh nhân Châu Âu và Châu Á dự trữ buồng trứng bình thường.⁹ Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê này là do sự khác biệt của đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi tuyển chọn các bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém nhóm Poseidon 3, 4, trong khi nghiên cứu của Neves AR tiến hành trên bệnh nhân đáp ứng buồng trứng bình thường. Thêm vào đó, tần suất xuất hiện của biến thể này ở các chủng tộc người châu Âu và châu Á là khác nhau.⁹

Mặc dù, nồng độ FSH nền trung bình ở nhóm alen GG Rs6166 là tương đương với 2 nhóm alen AA, AG, nhưng thời gian KTBT cũng như tổng liều FSH cần thiết của nhóm này lại cao hơn 2 nhóm còn lại $8,40 \pm 1,14$ so với $7,02 \pm 2,29$ ($p = 0,002$). Điều này cho thấy nhóm alen GG Rs6166 có liên quan với những trường hợp đáp ứng buồng trứng kém. Đặc biệt, số noãn trưởng thành (MII) thu được ở nhóm alen GG Rs6166 trong nghiên cứu này là thấp hơn đáng kể so với nhóm alen AA và GA với $p < 0,05$. Kết quả này cũng tương tự như kết quả của các nghiên cứu trên thế giới như trong nghiên cứu phân tích tổng hợp của Hu và cộng sự (2024), nhóm alen GG có nồng độ FSH cơ bản cao hơn và tổng liều FSH trung bình cần dùng để KTBT cao hơn các nhóm khác.¹⁰ Nguyên nhân lý giải do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi có thể chưa đủ lớn nên chưa thấy sự khác biệt này.

2. Kết quả thụ tinh ống nghiệm của bệnh nhân Poseidon nhóm 3, 4

Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Cúc và cộng sự tiến hành trên 104 bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém Poseidon nhóm 3, 4 được kích thích nhẹ buồng trứng tại trung tâm Hỗ trợ sinh sản Quốc gia Bệnh viện Phụ Sản Trung ương, số noãn thu được $5,9 \pm 4,3$, trong đó số noãn MII $4,1 \pm 3,0$ và tổng số phôi thu được $3,31 \pm 2,4$. Kết quả nghiên cứu này tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Các bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém Poseidon nhóm 3, 4 có số nang cơ sở ban đầu thấp, khi kích thích buồng trứng bằng phác đồ kích thích nhẹ vừa sử dụng Clomiphen citrate để kích thích tạo Gonadotropin nội sinh, vừa bổ sung gonadotropin ngoại sinh liều thấp (không quá 225 UI/ngày) có tác dụng làm tăng số lượng các nang noãn vượt trội mà thân thiện và tiết kiệm chi phí.² Điều này cũng được khẳng định trong nghiên cứu của Youssef và cộng sự (2018) với kết luận KTBT nhẹ không tốt hơn KTBT thông

thường về tỷ lệ có thai diễn tiến nhưng thời gian dùng thuốc ngắn hơn, giảm kinh phí hơn. Do đó, KTBT nhẹ nên được áp dụng cho phụ nữ giảm dự trữ buồng trứng làm IVF.¹¹

Biến thể Rs6165, chỉ số FOI, FORT, tỷ lệ noãn trưởng thành/ nang thứ cấp thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm kiểu gen GG so với AA+GA ($p < 0,05$). Biến thể Rs6166, các chỉ số về số noãn thu được, số noãn trưởng thành MII, chỉ số FOI, tỷ lệ noãn trưởng thành/ nang thứ cấp đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm kiểu gen GG so với AA+GA với $p < 0,05$. Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Hu và cộng sự (2024) đã kết luận alen G Rs6166 có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc bệnh POR, đặc biệt là ở dân số châu Á và alen G Rs6165 có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc bệnh POR, đặc biệt là ở người da trắng.¹² Giải thích cho điều này là do biến thể Rs6166 làm thay đổi acid amin từ serine (AGT) thành asparagine (AAT) nằm ở vùng nội bào, Rs6165 làm thay đổi acid amin threonine (ACT) thành alanin (GCT) nằm ở vùng bản lề protein miền ngoại bào. Hai biến thể này dẫn đến mất cân bằng liên kết mạnh, ảnh hưởng đến quá trình kết hợp của FSH với FSHR. Từ đó ảnh hưởng đến quá trình kích hoạt adenyl cyclase và tạo cAMP nội bào, ảnh hưởng đến các tín hiệu nội tiết tố đi vào tế bào, kích thích sự hình thành nang trứng, hình thành steroid trong buồng trứng, vì vậy ảnh hưởng đến đáp ứng của buồng trứng.¹³

Trong nghiên cứu có 1 trường hợp phải hủy chu kỳ do không đáp ứng, ngừng điều trị sau 7 ngày kích thích buồng trứng, bệnh nhân này 43 tuổi mang cả 2 gen GG của biến thể Rs6165 và Rs6166 và 2 trường hợp đều 36 tuổi chọc hút không có noãn, tuy nhiên hai trường hợp này mang kiểu gen AG của cả 2 biến thể Rs6165 và Rs6166. Ở các bệnh nhân này, có rất nhiều yếu tố tiên lượng đáp ứng kém buồng trứng như lớn tuổi, dự trữ buồng trứng thấp, nang thứ cấp

ít..., yếu tố về mang biến thể di truyền *FSHR* cũng góp phần để tiên lượng bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Tần suất xuất hiện alen GG của biến thể Rs6165 là 10%, của biến thể Rs6166 là 8,33%. Kích thích buồng trứng nhẹ, số noãn thu được trung bình $4,88 \pm 2,86$, số phôi ngày 3 trung bình $3,02 \pm 2,32$. Chỉ số FOI và số noãn trưởng thành/ số nang thứ cấp của kiểu gen GG ở cả 2 biến thể Rs6165 và Rs6166 đều thấp hơn so với kiểu gen AA+AG. Kiểu gen GG của biến thể gen Rs6165 và Rs6166 có xu hướng đáp ứng kém hơn khi kích thích buồng trứng nhẹ ở bệnh nhân Poseidon nhóm 3 và 4.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Cần nhắc làm xét nghiệm biến thể *FSHR* cho các bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém trong những trường hợp tiên lượng khó để lựa chọn phác đồ hoặc liều thuốc kích thích buồng trứng cho phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertility and Sterility*. 2016;105(6):1452-1453. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.02.005
2. Nguyễn Thị Cúc, Hoàng Quốc Huy, Trần Thị Thu Hằng, và cs. Kết quả kích thích buồng trứng nhẹ bằng Clomiphene Citrate kết hợp FSH trên bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm giảm dự trữ buồng trứng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2023;169(8):132-138. doi: 10.52852/tcncyh.v169i8.1822
3. 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.

4. Vũ Văn Tâm, Đỗ Diễm Hường. Nghiên cứu hiệu quả của phác đồ kích thích nhẹ buồng trứng trên bệnh nhân làm thụ tinh trong ống nghiệm tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng từ 1/2016 đến 6/2017. *Tạp chí Phụ sản*. 2018;16(1):169-172. doi:10.46755/vjog.2018.1.722

5. ESHRE. Ovarian stimulation for IVF/ICSI. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Published online September 10, 2019.

6. Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. The Follicle-Stimulating Hormone Receptor: Biochemistry, Molecular Biology, Physiology, and Pathophysiology. *Endocrine Reviews*. 1997;18(6):739-773. doi:10.1210/edrv.18.6.0320

7. Simoni M, Nieschlag E, Gromoll J. Isoforms and single nucleotide polymorphisms of the FSH receptor gene: implications for human reproduction. *Hum Reprod Update*. 2002;8(5):413-421. doi:10.1093/humupd/8.5.413

8. Mã Phạm Quế Mai, Lê Long Hồ, Phạm Thiều Quân, và cs. Mối tương quan giữa đa hình gen thụ thể FSH và đáp ứng kích thích buồng trứng cận tối ưu trên nhóm phụ nữ thực hiện IVF tại Việt Nam. *Tạp chí Phụ sản*. 2019;17(1). doi:10.46755/vjog.2019.1.598

9. Neves AR, Garcia S, Vuong LT, et al. Association between sequence variants in the FSHR gene and reproductive outcomes following IVF in predicted normoresponders. *Reproductive BioMedicine Online*. 2023;46(5):826-834. doi:10.1016/j.rbmo.2023.01.013

10. Alviggi C, Conforti A, Santi D, et al. Clinical relevance of genetic variants of gonadotrophins and their receptors in controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2018;24(5):599-614. doi:10.1093/humupd/dmy019

11. Youssef MA, van Wely M, Al-Inany H, et al. A mild ovarian stimulation strategy in women with poor ovarian reserve undergoing IVF: a multicenter randomized non-inferiority trial. *Hum Reprod*. 2017;32(1):112-118. doi:10.1093/humrep/dew282

12. Hu S, Jing Y, Fu Y, et al. Association of FSHR gene polymorphisms with poor ovarian response in patients undergoing IVF: A systematic review and meta-analysis. *Gene*. 2024;909:148314. doi:10.1016/j.gene.2024.148314

13. Simoni M, Casarini L. Mechanisms in endocrinology: Genetics of FSH action: a 2014-and-beyond view. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170(3):R91-R107. doi:10.1530/EJE-13-0624

Summary

FSHR GENE VARIANTS AND OUTCOMES OF MILD STIMULATION PROTOCOL IN POSEIDON GROUP 3 AND 4

A prospective intervention study was conducted on 60 patients with poor ovarian response Poseidon 3, 4, received mild ovarian stimulation, and tested for *FSHR* Rs6165, and Rs6166 gene variants to evaluate the results of ovarian stimulation. The results show that the frequency of GG genotype of Rs6165 is 10%, and Rs6166 is 8.3%. The average number of oocytes collected was 4.88 ± 2.86 , the average number of embryos on day 3 was 3.02 ± 2.32 . The ratio of retrieved oocytes/number of secondary follicles (FOI index) of the GG group of Rs6165 variant was 0.51 ± 0.21 , lower than the AA+AG group of 0.77 ± 0.39 ($p = 0.01$), similar to the Rs6166 variant, the FOI index of the GG group was 0.41 ± 0.22 , lower than the AA+AG group, 0.76 ± 0.42 ($p = 0.002$). The ratio of mature oocytes MII/number of secondary follicles was lower in the GG group in both Rs6165 and Rs6166 variants (0.32 ± 0.18 vs 0.53 ± 0.37), respectively ($p = 0.02$) and (0.32 ± 0.18 vs. 0.52 ± 0.38) ($p = 0.03$). Based on the result above the GG genotype of Rs6165 and Rs6166 variants tends to affect the results mild ovarian stimulation in Poseidon group 3 and 4 patients.

Keywords: Poseidon 3, 4, Mild stimulation, FSHR gene variants, Rs6165, Rs6166.