

M2BPGi cũng có sự tăng dần theo mức độ nặng của bệnh theo phân loại BCLN, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Theo hiểu biết của chúng tôi, đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam đánh giá về mối liên quan của nồng độ M2BPGi với tình trạng điều trị, số lượng khối u và mối liên quan của nồng độ M2BPGi giữa các giai đoạn bệnh theo phân loại BCLN ở bệnh nhân UTBMTBG. Nghiên cứu này sẽ cung cấp dữ liệu cho nhiều nghiên cứu sau này về nồng độ M2BPGi ở bệnh nhân UTBMTBG. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu còn nhỏ và bệnh nhân chưa đa dạng, vì vậy, chúng tôi nghĩ rằng cần có những nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn để làm rõ vai trò của M2BPGi trong tiên lượng bệnh và theo dõi đáp ứng điều trị ở bệnh nhân UTBMTBG.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ M2BPGi ở nhóm UTBMTBG thấp hơn nhóm xơ gan. Ở bệnh nhân UTBMTBG, nồng độ M2BPGi ở nhóm chưa điều trị cao hơn ở nhóm đã điều trị và nhóm có từ 2 khối u trở lên cao hơn nhóm có 1 khối u.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin cảm ơn Viện nghiên cứu và đào tạo Tiêu hóa Gan mật – Phòng khám Hoàng Long và Bệnh viện đa khoa tỉnh Tuyên Quang về sự giúp đỡ trong nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **704-viet-nam-fact-sheets.pdf**. Accessed April 5, 2023. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/>

- populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf
2. **Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, et al.** A serum "sweet-doughnut" protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis. *Sci Rep.* 2013;3:1065. doi:10.1038/srep01065
3. **Kim SU, Heo JY, Kim BK, et al.** Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein predicts the risk of HBV-related liver cancer development. *Liver Int.* 2017;37(6):879-887. doi:10.1111/liv.13341
4. **Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, et al.** Elevated serum levels of Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. *Hepatology.* 2014;60(5):1563-1570. doi:10.1002/hep.27305
5. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan năm 2020: tr.12-13.
6. **Nguyễn Công Long và Lưu Thị Minh Diệp.** Đánh giá giai đoạn ung thư biểu mô tế bào gan theo phân loại Barcelona và một số yếu tố liên quan đến nguyên nhân ung thư gan tại Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí y học Việt Nam.* Tập 514(2)-2022:tr.174-177.
7. **Long NC, Khanh NV.** Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư biểu mô tế bào gan ở bệnh nhân trẻ tuổi. *Journal of 108 - Clinical Medicine and Pharmacy.* Published online May 5, 2022. doi:10.52389/ydls.v17i3.1178
8. **Liều ĐQ, Anh TN.** Giá trị của điểm GALAD trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan. *Journal of 108 - Clinical Medicine and Pharmacy.* Published online 2022. doi:10.52389/ydls.v17iDB.1263
9. **Jun T, Hsu YC, Ogawa S, et al.** Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer as a Hepatocellular Carcinoma Marker in Patients With Chronic Hepatitis B or C Infection. *Hepatology Commun.* 2019;3(4):493-503. doi:10.1002/hep4.1321

SO SÁNH PHÁC ĐỒ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG NHẸ BẰNG CLOMIPHENE CITRATE 100 MG VÀ 150 MG KẾT HỢP FSH TRÊN BỆNH NHÂN LÀM IVF GIẢM DỰ TRỮ BUỒNG TRỨNG TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Thị Cúc¹, Nguyễn Thành Luân²,
Đỗ Xuân Vinh³, Hồ Sỹ Hùng⁴

TÓM TẮT

Nghiên cứu hồi cứu trên nhóm bệnh nhân làm IVF giảm dự trữ buồng trứng, được kích thích buồng trứng (KTBT) bằng phác đồ nhẹ, từ tháng 12/2020 đến

tháng 01/2023 tại Bệnh viện Phụ sản trung ương (BVPSTU) nhằm so sánh kết quả thu noãn và tạo phôi ở 2 nhóm (nhóm I: liều Clomiphene Citrate 100mg/ngày kết hợp FSH 150UI – 225UI; nhóm II: liều Clomiphene Citrate 150mg/ngày kết hợp FSH 150UI – 225UI). Kết quả cho thấy: Tổng liều FSH của nhóm I là 1538,51 ± 332,43UI; nhóm II là 1603,02 ± 331,83UI. Số noãn thu được và số noãn MII của nhóm I (5,68 ± 4,92 và 4,47 ± 3,95) cao hơn của nhóm II (4,78 ± 2,69 và 3,18 ± 2,16). Sự khác biệt về số phôi thu được giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Như vậy, KTBT nhẹ là cách tiếp cận tiềm năng dành cho bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng. Trong đó, sử dụng liều Clomiphene Citrate 100 mg/ngày và 150 mg/ngày cho kết quả tương tự nhau.

¹Bệnh viện Đa khoa Quốc tế VINMEC Phú Quốc

²Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương

³Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội

⁴Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Cúc

Email: thucuc20021992@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.7.2024

Ngày phản biện khoa học: 10.9.2024

Ngày duyệt bài: 8.10.2024

Từ khóa: Giảm dự trữ buồng trứng, kích thích buồng trứng nhẹ, Clomiphene citrate

SUMMARY

COMPARISON OF MILD OVARIAN STIMULATION BY CLOMIPHENCITRATE 100 MG AND 150 MG COMBINED WITH FSH IN IVF PATIENTS WITH DIMINISHED OVARIAN RESERVE AT THE NATIONAL OBSTETRICS HOSPITAL

A retrospective study on diminished ovarian reserve patients, undergoing mild ovarian stimulation, from August 2020 to August 2022 at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology to investigate the oocytes and embryos in 2 groups (group 1: dose of Clomiphene Citrate 100mg/day combined with FSH 150UI - 225UI; group 2: dose of Clomiphene Citrate 150mg/day combined with FSH 150UI - 225UI). The results showed that total FSH dose of group I was $1538,51 \pm 332,43$ UI; group II was $1603,02 \pm 331,83$ UI. The number of obtained oocytes and MII oocytes of group I ($5,68 \pm 4,92$ and $4,47 \pm 3,95$) were higher than those of group II ($4,78 \pm 2,69$ và $3,18 \pm 2,16$). The total number of embryos obtained from group I was $3,41 \pm 2,80$, which was higher than that of group II, $2,90 \pm 1,58$. The difference in the number of obtained embryos between the 2 groups was not significant statistic ($p > 0.05$). Thus, mild ovarian stimulation is a potential approach for patients with diminished ovarian reserve. In which, using doses of Clomiphene Citrate 100 mg/day and 150 mg/day gave similar results. **Keywords:** Diminished ovarian reserve, mild stimulation, Clomiphene citrate

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kích thích buồng trứng nhẹ trong TTON được định nghĩa là một qui trình trong đó buồng trứng được kích thích bằng gonadotropin liều thấp (150 - 225 IU/ngày) và / hoặc kết hợp với thuốc uống như Clomiphene Citrate hoặc chất ức chế aromatase hay chỉ thuốc uống¹. Clomiphene Citrate có tác dụng cạnh tranh với hormone estrogen, kích thích tuyến yên bài tiết LH và FSH, chúng hiệp đồng tác động vào thời kỳ đầu phát triển nang noãn giúp phát triển nang noãn tốt hơn so với việc chỉ bổ sung FSH như các phác đồ kích thích thông thường. Dự trữ buồng trứng (DTBT) là khái niệm mô tả số lượng các nang noãn còn lại ở buồng trứng. Giảm DTBT là tình trạng suy giảm số lượng noãn, thường gặp ở phụ nữ trên 35 tuổi. Đây là một trong những nguyên nhân chính dẫn đến vô sinh ở phụ nữ lớn tuổi.²

Hiện nay, một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy phác đồ KTBT nhẹ ở bệnh nhân suy giảm DTBT có hiệu quả cũng không kém so với phác đồ kích thích liều thông thường. Tại Việt Nam, việc sử dụng phác đồ KTBT nhẹ cho bệnh nhân suy giảm dự trữ buồng trứng cũng đã có

đề tài nghiên cứu, tuy nhiên các nghiên cứu riêng biệt về việc về sử dụng Clomiphene Citrate kết hợp với FSH còn chưa nhiều. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu về "So sánh phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ bằng Clomiphene citrate 100 mg và 150 mg kết hợp FSH trên bệnh nhân làm IVF giảm dự trữ buồng trứng tại bệnh viện phụ sản Trung Ương. Với mục tiêu: So sánh kết quả thu noãn và tạo phôi ở bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng làm thụ tinh trong ống nghiệm được kích thích buồng trứng nhẹ bằng Clomiphene Citrate 100mg và 150mg phối hợp FSH tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Các bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng được kích thích buồng trứng bằng phác đồ KTBT nhẹ từ tháng 12/2021 đến tháng 01/2023, thỏa mãn tiêu chuẩn.

Tiêu chuẩn lựa chọn. Bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng theo tiêu chí POSEIDON nhóm 3,4³:

+ Số nang thứ cấp ≤ 5 nang và/hoặc AMH $\leq 1,2$ ng/ml

+ Được kích thích buồng trứng bằng phác đồ KTBT nhẹ, thuốc uống Clomiphene Citrat liều 100 mg/ngày hoặc 150mg/ngày, FSH liều dùng 150-225IU/ngày.

+ Hồ sơ có đầy đủ thông tin nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp hiến noãn.

- Bệnh lý mãn tính, bệnh gan, thận

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian lấy số liệu: Từ tháng 12/2021 đến 01/ 2023.

- Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm hỗ trợ sinh sản Quốc gia, Bệnh viện Phụ sản Trung Ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu. Nghiên cứu mô tả hồi cứu, khảo sát bệnh án của các bệnh nhân điều trị thụ tinh trong ống nghiệm KTBT bằng Clomiphene Citrate (CC) 100 hoặc 150mg kết hợp FSH 150- 225 IU/ ngày tại Bệnh viện Phụ sản trung ương.

2.2.2. Cỡ mẫu

$$n_2 \geq \frac{[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta}\sqrt{p_1(1-p_1)p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1-p_2)^2}$$

$$n_1 = r \times n_2; N_{\text{tổng}} \geq n_1 + n_2$$

Trong đó:

• Chọn $\alpha = 0,05 \Rightarrow Z_{\alpha/2} = 1,96; \beta = 0,2 \Rightarrow$

$$Z_{1-\beta} = 0,84$$

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

• với p_1 là tỷ lệ thụ tinh/bệnh nhân dùng CC 100mg kết hợp FSH 150-225 IU;

P_2 là tỷ lệ thụ tinh/bệnh nhân dùng CC 150mg kết hợp FSH 150-225 IU (cần xử vào kết quả về tỉ lệ thụ tinh của nghiên cứu Vũ Văn Tâm và Cs (2017)⁴.

Chọn $p_1=0,304$ và $p_2=0,298 \rightarrow n_1 + n_2 \geq 95$.
Ta có cỡ mẫu của cả 2 nhóm là 95

- Chúng tôi chọn 95 bệnh nhân.

2.2.3. Phác đồ KTBT nhẹ

- Bệnh nhân được đánh giá dự trữ buồng trứng vào ngày 2-4 chu kỳ.

- Cho uống 100 hoặc 150mg Clomiphen Citrate từ ngày 2-4 của chu kỳ. Đồng thời tiêm dưới da FSH liều 150-225 IU/ngày

- Ngày thứ 6 KTBT, siêu âm đường âm đạo đánh giá nang noãn, và dùng GnRH antagonist (Orgalutran hoặc Cetrotide)

- Siêu âm tiếp theo vào ngày 8 KTBT, đồng thời xét nghiệm LH và E2

- Tiêm trưởng thành noãn rhCG (Ovitrell) khi có ít nhất 2 nang đạt 17 mm

- Chọc hút noãn sau mũi tiêm rhCG 34-36 giờ.

- Noãn được thụ tinh với tinh trùng bằng phương pháp ICSI.

- Đánh giá thụ tinh sau ICSI 18 giờ, phôi tạo thành được đánh giá chất lượng theo tiêu chuẩn đồng thuận Alpha 2011.

- Đông phôi ngày 3. Các tiêu chuẩn đánh giá liên quan tới nghiên cứu

Đánh giá noãn, phôi theo tiêu chuẩn đồng thuận Alpha 2011⁵. Tháng 12/2012, chi hội Y học sinh sản Việt Nam (VSRM) đã ban hành "Đồng thuận đánh giá và phân loại noãn, phôi trong hỗ trợ sinh sản"⁶. Theo đó, chất lượng phôi giai đoạn phân chia được chia làm 3 cấp độ: Tốt (độ 1), trung bình (độ 2) và xấu (độ 3) dựa vào các tiêu chí số lượng và độ đồng đều của các phôi bào; tỷ lệ phân mảnh bào tương; tình trạng đa nhân của các phôi bào.

Trong nghiên cứu của chúng tôi khảo sát những bệnh nhân dùng KTBT nhẹ: Nhóm I: sử dụng phác đồ KTBT nhẹ với liều Clomiphen Citrate 100mg/ngày kết hợp FSH 150IU-225IU/ngày và nhóm II liều Clomiphen Citrate 150mg/ngày kết hợp với FSH 150IU-225IU/ngày ở phụ nữ giảm dự trữ buồng trứng

2.2.4. Quản lý và phân tích số liệu. Các số liệu và kết quả thu được được xử lý bằng máy vi tính, sử dụng phần mềm thống kê SPSS 20.0. Tính tỷ lệ, trị số trung bình, áp dụng test khi bình phương để so sánh 2 tỷ lệ, tính giá trị p. Những phép so sánh có $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu được sự cho phép của Trung tâm Hỗ trợ Sinh sản - Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

- Nghiên cứu quan sát trên các bệnh án của bệnh nhân đã được điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương nên không có can thiệp điều trị.

- Các thông tin về bệnh nhân sẽ được giữ bí mật chỉ phục vụ cho nghiên cứu.

- Danh sách bệnh nhân sẽ không được công bố tên đầy đủ, đảm bảo bí mật theo đúng qui định của pháp luật hiện hành.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thu được kết quả nghiên cứu của 95 bệnh nhân, trong đó nhóm I: 37 bệnh nhân; nhóm II: 58 bệnh nhân.

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

	Nhóm I (n=37)	Nhóm II (n=58)	p
Tuổi (X±SD)	35,49 ± 4,647	35,53 ± 4,566	0,134
Min-Max	24 - 43	26 - 44	
BMI (X±SD)	21,47 ± 1,90	21,34 ± 2,25	0,028
FSH (IU/l)	7,73 ± 2,77	8,86 ± 3,35	0,049
E2 (pg/ml)	57,75 ± 99,65	40,89 ± 47,45	0,971
AMH (ng/ml)	1,00 ± 0,65	0,90 ± 0,38	0,131
AFC (nang)	5,89 ± 2,72	6,93 ± 3,01	0,330

Nhận xét: Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu nhóm I, II lần lượt là: 35,49 ± 4,647 và 35,53 ± 4,566 tuổi. Chỉ số BMI nhóm I là 21,47 ± 1,90; nhóm II là 21,34 ± 2,25. Nồng độ hormone FSH nhóm I 7,73 ± 2,77 (IU/l); nhóm II 8,86 ± 3,35 (IU/l). Nồng độ E2 nhóm I 57,75 ± 99,65 pg/ml cao hơn so với nhóm II 40,5±46,7 pg/ml. Nồng độ AMH nhóm I, II lần lượt là 1,00 ± 0,65 và 0,90 ± 0,38 ng/ml. Số nang noãn thứ cấp AFC thu được nhóm I 5,89 ± 2,72 nang; nhóm II 6,93 ± 3,01 nang. Sự khác biệt BMI, nồng độ FSH có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$).

Bảng 2: Đặc điểm dùng FSH trong chu kỳ KTBT

Chỉ tiêu	Nhóm I (n=37)	Nhóm II (n=58)	p
Thời gian tiêm FSH (ngày)	9,65 ± 1,29	9,81 ± 1,36	0,953
Tổng liều FSH (IU)	1538,51 ± 332,43	1603,02 ± 331,83	0,725
Số trường hợp tăng liều FSH	6/37 (16,2%)	18/58 (31%)	0,147

Nhận xét: Thời gian tiêm FSH nhóm II cao hơn nhóm I (9,81 ± 1,36 ngày và 9,65 ± 1,29 ngày). Tổng liều FSH nhóm I là 1538,51 ± 332,43 IU cao hơn nhóm II là 1603,02 ± 331,83 IU. Số trường hợp tăng liều FSH nhóm I thấp hơn nhóm

II là 16,2% và 31 %. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Bảng 3. Số noãn chọc hút và tỷ lệ noãn trưởng thành

Kết quả chọc hút noãn	Nhóm I (n=37)	Nhóm II (n=58)	P
Tổng số noãn	5,68±4,92	4,78±2,69	0,749
Số noãn MII	4,47±3,95	3,18±2,16	0,625
Tỷ lệ noãn trưởng thành (%)	74,94 ± 25,34	70,06 ± 31,02	0,404

Nhận xét: Tỷ lệ noãn trưởng thành trung bình ở nhóm I là 74,94 ± 25,34 cao hơn nhóm II là 70,06 ± 31,02. Sự khác biệt về tỷ lệ noãn trưởng thành trung bình giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

Bảng 4: Chất lượng phôi

Chất lượng phôi	Nhóm I (n=37)	Nhóm II (n=58)	P
Số phôi độ 1	2,60 ± 1,97	2,17 ± 1,26	0,11
Số phôi độ 2	1,81 ± 0,87	1,61 ± 0,85	0,11
Số phôi độ 3	2,50 ± 1,72	1,15 ± 0,35	0,039
Tổng số phôi	3,41 ± 2,80	2,90 ± 1,58	0,031

Nhận xét: Tổng số phôi thu được của nhóm I là 3,41 ± 2,80 cao hơn nhóm II là 2,90 ± 1,58. Có mối liên quan giữa số phôi độ 3 và tổng số phôi thu được giữa 2 nhóm trong nghiên cứu.

Bảng 5. Tỷ lệ hủy chu kỳ, tỷ lệ hủy phôi

Tỷ lệ	Nhóm I (n,%)	Nhóm II (n,%)	P
Tỷ lệ hủy chu kỳ	3/37(8,1%)	1/58(1,72%)	0,134
Tỷ lệ hủy phôi	4/126(3,17%)	4/168(2,38%)	0,785

Nhận xét: Tỷ lệ hủy chu kỳ kích thích buồng trứng ở nhóm I là 8,1% cao hơn ở nhóm II là 1,72%. Tỷ lệ hủy phôi của nhóm I và nhóm II lần lượt là 3,17% và 2,38%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu như: tuổi, số nang noãn thứ cấp (AFC), nồng độ AMH. Điều này giúp đồng nhất các đối tượng nghiên cứu và sự so sánh giữa 2 nhóm thêm ý nghĩa. Kết quả bảng 1 chỉ ra, tuổi trung bình của 2 nhóm lần lượt là 35,49 ± 4,647 tuổi và 35,53 ± 4,566 tuổi; tương đương với kết quả của tác giả Trịnh Thị Ngọc Yến⁷ tuổi trung bình là 36,3 ± 5,44 ở nhóm có giảm dự trữ buồng trứng. Tuổi là yếu tố xác định mạnh mẽ khả năng sinh sản trong chu kỳ tự nhiên và các chu kỳ hỗ trợ sinh sản, bởi tuổi là một trong những yếu tố tiên lượng dự trữ của buồng trứng. Tuy nhiên, tuổi không coi là nguyên nhân của vô sinh bởi tuổi thể hiện tình

trạng sinh lý hơn là tình trạng bệnh lý, do đó tuổi không cho phép kết luận về khả năng sinh sản hay dự trữ của buồng trứng trên từng bệnh nhân cụ thể⁸. Tỷ lệ bệnh nhân có BMI trong giới hạn bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất. BMI trung bình ở nhóm I, nhóm II lần lượt là 21,47 ± 1,90 và 21,34 ± 2,25. BMI không đánh giá được giảm 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, đa số BMI của bệnh nhân nằm trong khoảng từ 18,5 - 24,9 (91,9% ở nhóm I; 82,8% ở nhóm II). Sự khác biệt về BMI giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p = 0,028$ (bảng 1). Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng BMI tăng cần phải 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 lượng nang ≥ 14 mm vào ngày tiêm trưởng thành noãn⁹.

Bảng 2, chỉ ra sự khác biệt số ngày tiêm FSH, tổng liều thuốc FSH không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$) giữa 2 nhóm I và II. Tổng liều FSH là yếu tố kết hợp giữa số ngày KTBT bằng FSH, liều FSH ban đầu và điều chỉnh liều trong quá trình theo dõi nang noãn. Tổng liều FSH không chỉ ảnh hưởng tới kết quả KTBT mà còn giúp đánh giá cho một chu kỳ KTBT. Tổng liều FSH càng cao, chi phí càng lớn. Đồng thời, số ngày bổ sung GnRH antagonist phụ thuộc kích thước nang noãn, ít hơn nhiều so với phác đồ liều cao đã giảm số mũi tiêm, giảm chi phí thuốc. Từ đó, giảm đáng kể đau đớn từ các mũi tiêm và chi phí cho một chu kỳ IVF¹⁰. Đây là một trong những mặt mạnh của phác đồ này so với các phác đồ KTBT hiện nay, nhất là khi chi phí cho việc điều trị vô sinh tại Việt Nam không được bảo hiểm thanh toán. Ở bảng 1, nồng độ hormone FSH nhóm I 7,73 ± 2,77 (IU/l); nhóm II 8,86 ± 3,35 (IU/l); sự khác biệt nồng độ FSH đầu chu kỳ của đối tượng nghiên cứu có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$). Tuy nhiên, không tìm thấy sự ảnh hưởng của nồng độ FSH đầu chu kỳ với số noãn thu được và khả năng tạo phôi của đối tượng nghiên cứu.

Theo kết quả nghiên cứu này, tổng số noãn thu được, số noãn MII, tỷ lệ noãn trưởng thành trung bình ở nhóm I (sử dụng liều CC 100 mg/ngày) cao hơn nhóm II (liều CC 150 mg/ngày). Trong đó, tỷ lệ noãn trưởng thành trung bình ở nhóm I là 74,94 ± 25,34%; nhóm II là 70,06 ± 31,0%. Kết quả này tương tự trong nghiên cứu của Vũ Văn Tâm⁴, Trịnh Thị Ngọc Yến⁷, tỷ lệ noãn trưởng thành trung bình khi sử dụng phác đồ KTBT nhẹ là 72,57%; 71,97 ±

27,91%. Số noãn MII thu được ở mỗi nhóm tương tự trong nghiên cứu của Trịnh Thị Ngọc Yến⁵ (3,92 ± 2,33 noãn). Tuy nhiên, trong thiết kế nghiên cứu của tác giả Trịnh Thị Ngọc Yến⁷, so sánh giữa 2 nhóm KTBT nhẹ và KTBT liều cao thì số noãn MII thu được ở nhóm KTBT nhẹ thấp hơn đáng kể so với nhóm KTBT liều cao. Noãn MII là những noãn đã trưởng thành, có khả năng thụ tinh với tinh trùng. Các noãn còn lại là những noãn chưa trưởng thành, và không có khả năng thụ tinh để tạo phôi. Việc sử dụng liều cao gonadotropin làm tăng số noãn MII nhưng đồng thời chiêu mộ cả những nang trứng ít tiềm năng, những nang trứng này cho những noãn chưa trưởng thành.

Từ kết quả về noãn thu được ở nhóm I cao hơn ở nhóm II (bảng 3) kéo theo số phôi độ 1,2,3 và tổng số phôi thu được ở nhóm I cao hơn số phôi thu được ở nhóm II. Số phôi thu được trung bình ở nhóm I là 3,41 ± 2,80 phôi; nhóm II là 2,90 ± 1,58 phôi. Tuy nhiên, số phôi độ 1 (phôi có chất lượng tốt) ở 2 nhóm tương đương nhau (2,60 ± 1,97 ở nhóm I và 2,17 ± 1,26 ở nhóm II). Như vậy, tuy số lượng noãn MII ở nhóm I cao hơn ở nhóm II, nhưng số lượng phôi độ 1 không được cải thiện đáng kể. Điều này có thể giải thích là số noãn MII thu được ở nhóm I có tăng, nhưng số noãn MII có chất lượng tốt không lớn hơn ở nhóm II, nên số phôi tiềm năng không tăng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Trịnh Thị Ngọc Yến⁷, số phôi thu được là 3,38 ± 1,99 phôi. Trong nghiên cứu của tác giả này, tổng số phôi thu được của nhóm KTBT nhẹ nhỏ hơn nhóm phác đồ liều cao (3,38 ± 1,99 phôi so với 4,08 ± 1,76 phôi; p < 0,05); nhưng không có sự khác biệt về số phôi tốt thu được giữa 2 phác đồ KTBT này. Những nghiên cứu gần đây cũng chỉ ra rằng không có mối liên quan giữa liều kích thích buồng trứng và tỷ lệ phôi đa bội.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ hủy chu kỳ kích thích buồng trứng (không đáp ứng với kích thích buồng trứng) ở nhóm I là 8,1% cao hơn ở nhóm II là 1,72%, (bảng 5). Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Vũ Văn Tâm⁴, có 8% số trường hợp không thu được noãn sau kích thích buồng trứng sử dụng phác đồ KTBT nhẹ. Những bệnh nhân này sẽ không tiếp tục KTBT và cũng không tiếp tục theo dõi. Mặc dù kết quả thu được về số noãn và phôi của 2 nhóm bệnh nhân khác biệt không có ý nghĩa thống kê; nhưng sự khác biệt về tỷ lệ hủy chu kỳ kích thích buồng trứng trong nghiên cứu của chúng tôi gợi ý đến việc cá thể hóa liều FSH cho

đối tượng bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng theo tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu này để giảm tỷ lệ hủy chu kỳ kích thích buồng trứng.

Tỷ lệ hủy phôi là chất lượng phôi kém không đủ điều kiện để đông phôi. Tỷ lệ hủy phôi của nhóm I và nhóm II lần lượt là 3,17% và 2,38%, (bảng 5). P < 0,05 sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

V. KẾT LUẬN

KTBT nhẹ là cách tiếp cận tiềm năng dành cho bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng. Trong đó, sử dụng liều Clomiphene Citrate 100 mg/ngày và 150 mg/ngày cho kết quả tương tự nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 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
- Jirge PR.** Poor ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci.* 2016; 9(2): 63-69. DOI: 10.4103/0974-1208.183514.
- Nguyễn Đình Đông và cs.** Poseidon III, IV: Mild Or Antagonist? *Hosrem.* 2019.
- Vũ Văn Tâm, Đỗ Diễm Hương.** Nghiên cứu hiệu quả của phác đồ kích thích nhẹ buồng trứng trên bệnh nhân làm thụ tinh trong ống tại bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng, Tạp chí Phụ Sản. 2017;16(01): 169-172,
- ALPHA Scientists In Reproductive Medicine, ESHRE Special Interest Group Embryology.** Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Reprod Biomed Online.* 2011; 22(6):632-646. doi:10.1016/j.rbmo.2011.02.001
- Nguyễn Việt Tiến, Nguyễn Thị Ngọc Phượng và Cs** (2012). Đồng thuận phôi by HOSREM - Issuu. issuu.com/huynhhoa/docs/layout_dtp_7-12_2
- Trịnh Thị Ngọc Yến, Dương Tiến Tuna, Hồ Nàu Vê Minh.** (2022). 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*, 159(11), 132-139.
- Vương Thị Ngọc Lan** (2016). Giá Trị Các Xét Nghiệm AMH, FSH và AFC Dự Đoán Đáp Ứng Buồng Trứng Thụ Tinh Trong Ống Nghiệm, Đại Học Y Dược TP Hồ Chí Minh: TP Hồ Chí Minh
- Kriseman M, Mills C, Kovanci E, et al.** 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
- Polinder S, Heijnen EM, Macklon NS, Habbema JD,** (2008). Cost-effectiveness of a mild compared with a standard strategy for IVF: A randomized comparison using cumulative term live birth as the primary endpoint. *Hum Reprod;* 23(2): 316-23. DOI: 10.1093/humrep/dem372

MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG VÀ TÌNH TRẠNG KHÁNG THUỐC ANTIRETROVIRAL Ở NGƯỜI BỆNH NHIỄM HIV ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỐI TRUNG ƯƠNG NĂM 2022-2023

Nguyễn Thị Thu Hà¹, Nguyễn Ngọc Diệp¹,
Nguyễn Phương Thoa¹, Phạm Ngọc Thạch², Lê Văn Duyệt²

TÓM TẮT

Nghiên cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 400 người bệnh được chẩn đoán nhiễm HIV, đang được theo dõi, quản lý điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương từ năm 2022 đến 2023 nhằm mô tả một số đặc điểm cận lâm sàng của người nhiễm HIV đang được điều trị Antiretroviral tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương năm 2022-2023, trong đó đánh giá tình trạng kháng thuốc ở 45 người bệnh thất bại virus học, có kết quả xét nghiệm gen kháng thuốc. Kết quả hơn 50% người bệnh có số lượng tế bào CD4 \geq 500 (tế bào/mm³), chỉ có 1/4 do được tải lượng virus HIV. Có thất bại điều trị ở nhóm người nhiễm HIV kháng thuốc: 97,78% kháng với nhóm NNRTI; 93,33% kháng nhóm NRTI; 6,67% kháng nhóm PI. Cần tăng cường hỗ trợ xét nghiệm gene đột biến kháng thuốc, thực hiện xét nghiệm trước khi chuyển người bệnh sang phác đồ điều trị ARV bậc 2 nhằm hạn chế việc chuyển sang phác đồ bậc 2 không cần thiết.

Từ khóa: HIV, kháng thuốc, ARV, thất bại điều trị, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

SUMMARY

SOME CLINICAL CHARACTERISTICS AND THE STATE OF ANTIRETROVIRAL DRUG RESISTANCE IN HIV-INFECTED PATIENTS TREATED AT NATIONAL HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES IN 2022-2023

A cross-sectional descriptive study was conducted on 400 patients diagnosed with HIV, whom are being monitored and managed for treatment at the national hospital for tropical diseases (NHTD) from 2022 to 2023. The study aimed to describe some clinical characteristics of HIV-infected patients undergoing Antiretroviral treatment at the NHTD in 2022-2023, including an assessment of drug resistance in 45 patients with virological failure and drug resistance testing results. The study results showed that over 50% of patients had a CD4 cell count \geq 500 (cells/mm³), and only 1/4 of patients had measurable HIV viral load. Treatment failure was observed in the group of HIV-infected individuals with drug resistance, with 97.78% resistant to the NNRTI class, 93.33% resistant to the NRTI class, and 6.67% resistant to the PI class. It is necessary to enhance support for

mutation gene resistance testing and to conduct tests before transitioning patients to second-line ARV treatment regimens to limit unnecessary switches to second-line regimens.

Keywords: HIV, drug resistance, ARV, failure treatment, National hospital for tropical disease

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

HIV (Human Immunodeficiency Virus) là virus gây hội chứng suy giảm miễn dịch ở người. Trên thế giới, đến năm 2020, theo UNAIDS (chương trình phối hợp của Liên Hợp Quốc về HIV/AIDS), số người hiện đang sống chung với HIV khoảng 37,7 triệu người và khoảng 38 triệu người đã tử vong. Tại Việt Nam, theo Cục Phòng, chống HIV/AIDS đến 30/09/2021 có khoảng 212,769 người nhiễm HIV hiện đang còn sống và 108,849 người nhiễm HIV đã tử vong¹.

Đến hiện tại chưa có thuốc đặc trị loại bỏ hoàn toàn HIV, hiện dùng các thuốc Antiretroviral (ARV) ức chế sự nhân lên của HIV, kéo dài sự sống người bệnh tuy nhiên cần phải duy trì suốt đời, người bệnh phải đối mặt với nhiều thách thức như tuân thủ điều trị, tác dụng phụ của thuốc, đặc biệt là tình trạng kháng thuốc của HIV ngày càng tăng. Trong khi các hướng dẫn điều trị cho người bệnh thất bại điều trị cả phác đồ bậc 1 và bậc 2 còn rất hạn chế, nguồn lực rất eo hẹp^{2,3}. Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương là tuyến cuối thu dung, điều trị, quản lý người nhiễm HIV. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: "Một số đặc điểm cận lâm sàng và tình trạng kháng thuốc Antiretroviral ở người nhiễm HIV điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương năm 2022 - 2023" nhằm làm rõ một số đặc điểm cận lâm sàng, tình trạng HIV kháng thuốc để tìm hiểu nguyên nhân thất bại điều trị, đặc điểm đề kháng, từ đó đưa ra đề xuất các giải pháp phù hợp cho việc theo dõi, quản lý, điều trị ARV hiệu quả hơn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Người bệnh \geq 18 tuổi, được chẩn đoán nhiễm HIV theo quy định, đang quản lý điều trị, có đầy đủ hồ sơ tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, thời gian điều trị ARV phác đồ ban đầu từ 5 năm trở lên, có ít nhất 1 lần khám, xét nghiệm trong thời gian lấy hồ sơ nghiên cứu từ tháng 1/2022 – tháng 3/2023.

¹Trường Đại học Y tế Công cộng

²Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hà

Email: ntth1@huph.edu.vn

Ngày nhận bài: 30.7.2024

Ngày phản biện khoa học: 10.9.2024

Ngày duyệt bài: 8.10.2024