

## Kích thích DouStim: cập nhật bằng chứng mới từ ESHRE

Đặng Tuấn Anh<sup>1</sup>, Lê Hoàng<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bệnh viện đa khoa Tâm Anh

doi: 10.46755/vjog.2023.2.1607

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Đặng Tuấn Anh, email: anhdt@tamanhhospital.vn

Nhận bài (received): 20/4/2023 - Chấp nhận đăng (accepted): 20/5/2023.

### Tóm tắt

Kích thích buồng trứng kép (DuoStim), ban đầu chỉ được đề xuất để bảo tồn khả năng sinh sản khẩn cấp ở bệnh nhân ung thư, nhưng hiện nay ngày càng được sử dụng nhiều trong thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) trên lâm sàng, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có đáp ứng kém (POR), tuổi cao dự trữ buồng trứng giảm hay có chỉ định làm xét nghiệm di truyền tiền cấy ghép mà tạo được ít phôi. Nhờ vào lý thuyết mới về sóng tuyển dụng nang noãn, các nang noãn được chiêu mộ liên tục bởi các làn sóng tuyển mộ khác nhau, trong cùng một chu kỳ có hai đến ba làn sóng chiêu mộ, cho phép có thể thu được nhiều tế bào noãn hơn trong một chu kỳ IVF. Việc áp dụng thành công giao thức kích thích buồng trứng ở giai đoạn hoàng thể đã thúc đẩy nghiên cứu về DuoStim (kích thích cả giai đoạn nang trứng - FPS và hoàng thể - LPS) trong một chu kỳ kinh nguyệt để tối đa hóa số lượng tế bào noãn và phôi trong thời gian ngắn nhất có thể. Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh khả năng tạo phôi nang nguyên bội thu được ở pha FPS và LPS là tương tự nhau khi được trigger bằng hCG. Hơn nữa, DuoStim có thể giảm bớt căng thẳng về tinh thần và cảm xúc cho những phụ nữ có tiền lượng xấu không lấy được trứng trong FPS. Do đó, DuoStim được coi là một phác đồ đầy hứa hẹn cho những người đáp ứng buồng trứng kém hay tạo được ít phôi mà có chỉ định sàng lọc phôi tiền làm tổ sẽ có nhiều cơ hội hơn để thu được thêm các tế bào noãn và phôi nang trong một chu kỳ kinh nguyệt. Bằng chứng mới từ ESHRE về phác đồ DuoStim cho thấy tổng số tế bào noãn MII và số phôi chất lượng tốt ở bệnh nhân POR không có sự khác biệt so với hai chu kỳ IVF liên tiếp. Nhưng kích thích buồng trứng trong pha hoàng thể hiệu quả hơn kích thích pha nang noãn khi dùng Progesterin để ức chế đỉnh LH trên bệnh nhân POR. Người bệnh có chỉ định làm xét nghiệm di truyền tiền cấy ghép cho các bệnh đơn bội và xét nghiệm thể dị bội (PGT-M/A) mà trước đó chỉ thu được ≤5 phôi nang, phác đồ DuoStim có thể sẽ mang lại nhiều lợi ích hơn.

**Từ khóa:** đáp ứng buồng trứng kém, kích thích buồng trứng, DuoStim, phôi nang nguyên bội, IVF, PGT.

## Stimulation DouStim: New Evidence Update from ESHRE

Dang Tuan Anh<sup>1</sup>, Le Hoang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tam Anh General Hospital

### Abstract

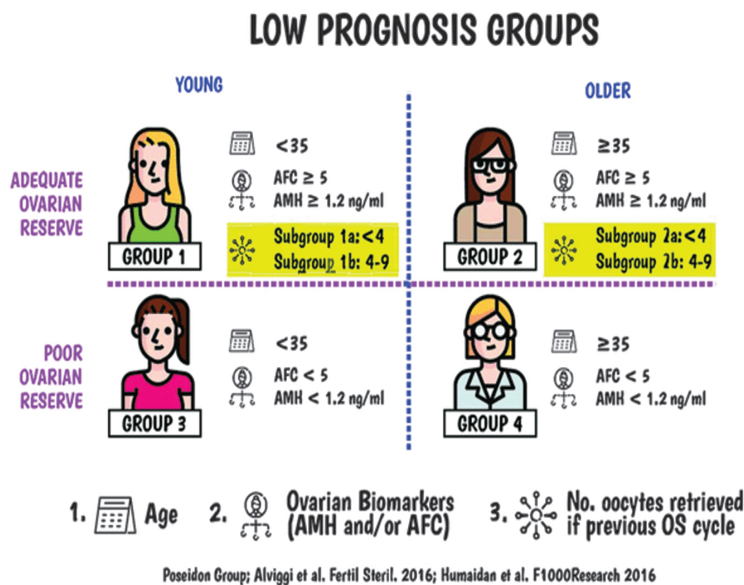
Dual ovarian stimulation (DuoStim), initially proposed for fertility preservation in cancer patients, is now increasingly used in clinical in vitro fertilization (IVF), particularly in patients with poor ovarian response (POR), diminished ovarian reserve due to advanced age, or those indicated for preimplantation genetic testing with limited available embryos. Based on the new theory of follicular wave recruitment, follicles are continuously recruited by different waves of recruitment during the same cycle, with two to three recruitment waves occurring, allowing for a higher number of mature oocytes to be obtained in one IVF cycle. The successful application of ovarian stimulation protocols during the luteal phase has prompted research on DuoStim (stimulation during both the follicular phase - FPS, and the luteal phase - LPS) in a menstrual cycle to maximize the number of mature oocytes and embryos in the shortest possible time. Recent studies have demonstrated that the ability to generate blastocysts from oocytes obtained in both the FPS and LPS phases is similar when triggered with hCG. Furthermore, DuoStim may reduce psychological stress and emotional burden for women who have a poor prognosis and fail to retrieve oocytes during the FPS. Therefore, DuoStim is considered a promising protocol for patients with poor ovarian response or limited available embryos, as it provides more opportunities to obtain additional mature oocytes and blastocysts in one menstrual cycle. New evidence from ESHRE regarding the DuoStim protocol shows no difference in the total number of mature MII oocytes and good-quality embryos in POR patients compared to two consecutive IVF cycles. However, ovarian stimulation during the luteal phase is more effective than stimulation during the follicular phase when using Progesterin to suppress the LH peak in POR patients. Patients indicated for preimplantation genetic testing for monogenic disorders and aneuploidy testing (PGT-M/A), who previously obtained ≤5 blastocysts, may benefit more from the DuoStim protocol.

**Keywords:** poor ovarian response, ovarian stimulation, DuoStim, blastocysts, IVF, PGT.

## 1. TỔNG QUAN

Những bước tiến và phát triển mới trong thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) như tiêm tinh trùng vào bào tương trứng (ICSI), nuôi cấy phôi nang, chuyển phôi đơn (SET), bảo quản lạnh và xét nghiệm di truyền tiền làm tổ PGT là những tiến bộ quan trọng trong thực hành lâm sàng giúp cải thiện tỷ lệ thành công cho các cặp vợ chồng vô sinh. Tuy nhiên, các chiến lược quản lý và điều trị mới vẫn chưa thực sự mang đến nhiều lợi ích cho nhóm bệnh nhân có tiên lượng xấu, đáp ứng buồng trứng kém (POR), người bệnh có chỉ định làm sàng lọc tiền làm tổ trước chuyển phôi mà chỉ tạo được rất ít phôi trong khi chi phí sàng lọc rất lớn [1]. Đặc biệt, đáp ứng kém với kích thích buồng trứng là một vấn đề thường gặp, gây khó khăn cho cả các bác sĩ lâm sàng và bệnh nhân, ảnh hưởng đến 9 - 24%

phụ nữ vô sinh [2]. Theo các nghiên cứu Briggs năm 2015, Drakopoulos năm 2016 chứng minh rằng thể kết quả của IVF/ICSI sẽ được cải thiện khi số lượng tế bào trứng thu được tăng, đặc biệt là tỷ lệ thai sinh sống (LBR), nhất là đối với những người bệnh tiên lượng xấu tuổi cao hoặc đáp ứng buồng trứng kém [3-5]. Ngoài ra, tỷ lệ phôi nang nguyên bội trung bình trên mỗi tế bào noãn MII là khoảng 10% đối với phụ nữ ở độ tuổi 41 - 42 và 5% đối với phụ nữ trên 42 tuổi, cho thấy rằng người bệnh cao tuổi cần ít nhất 10 tế bào noãn MII để tạo ra một phôi nang nguyên bội đối với phụ nữ ở độ tuổi 41 - 42 tuổi, và 20 tế bào noãn MII là cần thiết cho phụ nữ trên 42 tuổi [6]. Do đó, tối đa hóa số lượng tế bào noãn cho những phụ nữ có tiên lượng xấu trong thời gian ngắn nhất hoặc trong một chu kỳ kinh có thể là điều then chốt.



Hình 1. Phân loại POSEIDON trên bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém [7].

Chính vì vậy, nhóm POSEIDON đã nhấn mạnh tầm quan trọng của việc điều chỉnh quá trình kích thích buồng trứng dựa trên cơ hội để mỗi người bệnh có được phôi nang nguyên bội là mục tiêu chính mới của kích thích buồng trứng có kiểm soát trong IVF. Sau đó, nhóm POSEIDON đã giới thiệu khái niệm “phản ứng dưới mức tối ưu” cụ thể là ở nhóm 3 và 4 lần lượt được đại diện từ những phụ nữ dưới 35 tuổi hoặc trên 35 tuổi, với dự trữ buồng trứng bị suy giảm (AFC < 5 và AMH < 1,2 ng/ml) [7]. Ngoài ra, PGT là một chiến lược chặn tiền làm tổ trước khi chuyển phôi (PGT-M chẩn đoán xác định các phôi nang không mang gen bệnh trong một nhóm phôi được tạo ra từ các cặp vợ chồng bị các rối loạn đơn gen hoặc PGT-A nhằm loại bỏ các phôi có bất thường về NST) để mang đến một thai kỳ an toàn. Tuy nhiên khi PGT được chỉ định ở những bệnh nhân có tiên lượng xấu và/hoặc bệnh nhân tuổi cao có thể là một thách thức rất lớn do khả năng tạo phôi nang trên nhóm bệnh nhân này rất kém trong một

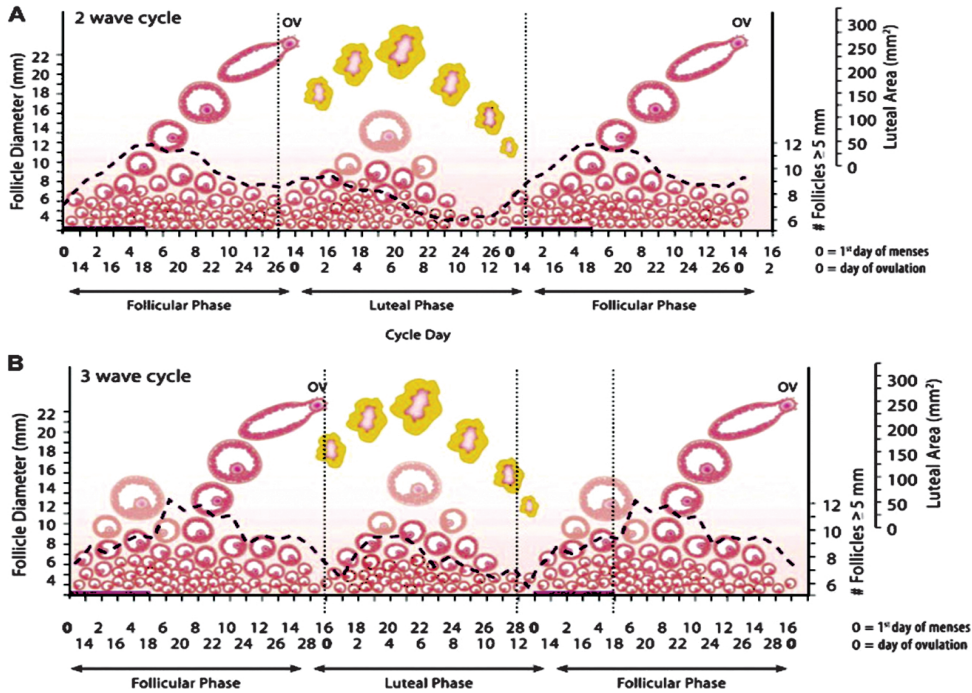
lần kích thích buồng trứng. Do đó, DuoStim có thể được đề xuất cho những cặp vợ chồng này để tối đa hóa cơ hội thành công của họ.

### Các lý thuyết về chiều mộ nang noãn

Theo lý thuyết cổ điển (lý thuyết tuyến rụng đơn) chỉ có một đoàn hệ nang noãn duy nhất được chiều mộ và phát triển trong giai đoạn nang trứng của chu kỳ buồng trứng sau khi thoái hóa hoàng thể. Tuy nhiên, lý thuyết này hiện không còn đúng nữa bởi các bằng chứng mới gần đây cho thấy có nhiều đợt chiều mộ và phát triển nang noãn trong chu kỳ buồng trứng ở nhiều loài động vật có vú. Theo một nghiên cứu của Baerwald năm 2003, tác giả theo dõi sự phát triển nang noãn của 50 phụ nữ khỏe mạnh trong độ tuổi sinh sản bằng siêu âm, cho thấy 68% có 2 đợt nang thứ cấp phát triển giữa 2 lần phóng noãn và 32% có 3 đợt nang thứ cấp phát triển giữa 2 lần phóng noãn [8]. Đến năm 2012, ông và cộng sự đã tổng hợp khoảng 200 bài nghiên cứu trên Pubmed

và đưa ra giả thuyết mới về tuyển chọn nang noãn bao gồm: (1) các nang noãn được chiêu mộ liên tục trong suốt chu kỳ kinh nguyệt; (2) các nang noãn được chiêu mộ bởi các làn sóng tuyển mộ khác nhau, trong cùng một chu kỳ có hai đến ba làn sóng tuyển mộ các nang noãn; (3) thường có một đợt tuyển mộ trong giai đoạn nang noãn, đợt thứ hai trong giai đoạn hoàng thể và đợt thứ ba trong giai đoạn nang noãn sớm của mỗi chu kỳ [9]. Tuy nhiên, các cơ chế tuyển dụng chính xác của nang

noãn vẫn chưa được hiểu rõ, một số yếu tố có thể ảnh hưởng đến quá trình chiêu mộ như các yếu tố nội tại của buồng trứng, nồng độ FSH, progesterone, các dấu hiệu viêm (ví dụ protein phản ứng C trong huyết thanh) đều có thể ảnh hưởng đến các chất điều hoà các xung sóng chiêu mộ nang noãn [9,10]. Từ góc độ lâm sàng, kiến thức ngày càng tăng về sóng chiêu mộ nang noãn ở người đã mở ra những lựa chọn mới cho kích thích buồng trứng để cải thiện kết quả của IVF.

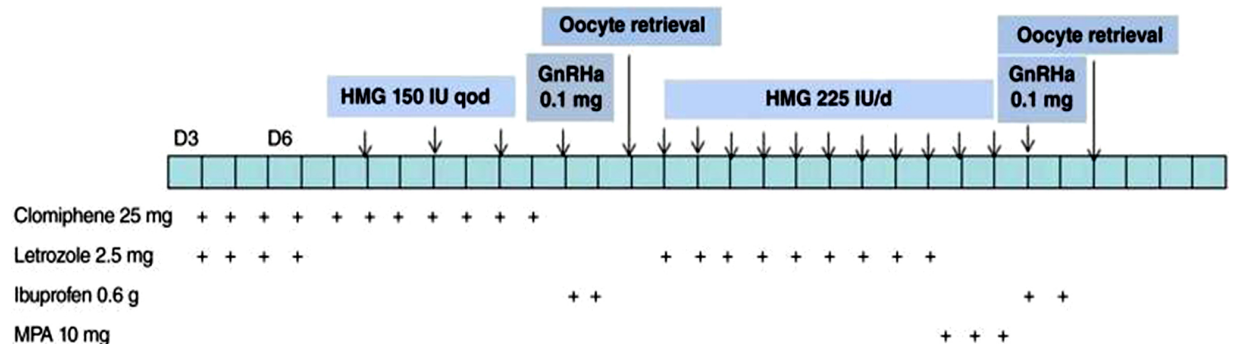


Hình 2. Lý thuyết mới về sự tuyển mộ nang noãn [9].

### Phác đồ Doustim

Nhờ lý thuyết mới về sự chiêu mộ nang noãn, một chiến lược kích thích buồng trứng mới đã được đề xuất đó là kích thích kép trong cùng một chu kỳ buồng trứng (DuoStim). Bằng cách kết hợp kích thích buồng trứng ở pha nang noãn thông thường (FPS) với kích thích pha hoàng thể (LPS), có thể được coi là một lựa chọn có giá trị ở những bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng và/hoặc tuổi mẹ cao để tối đa hóa số lượng tế bào trứng - phối thu được trong một chu kỳ buồng trứng nhất là

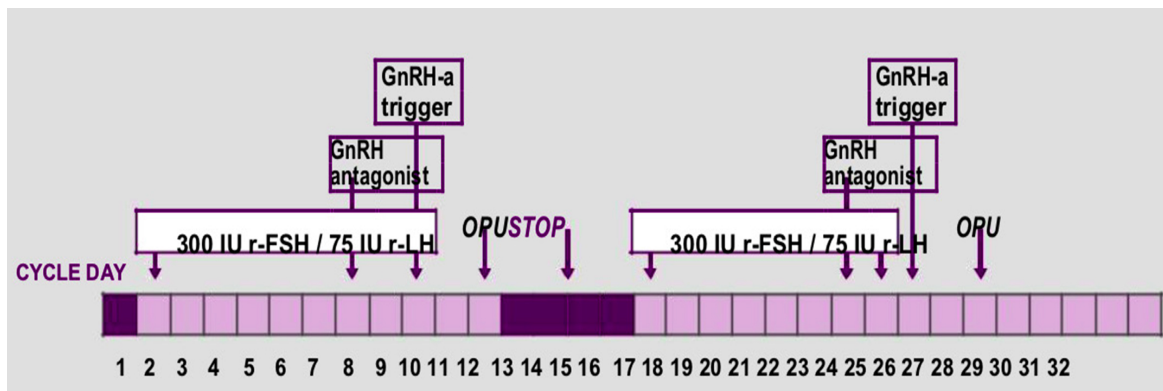
đối với những bệnh nhân tiên lượng xấu không thu thập tế bào trứng hoặc không tạo ra phôi đủ tiêu chuẩn sau FPS thông thường và bệnh nhân ung thư, những người cần khai thác tối đa dự trữ buồng trứng của họ trong một thời gian ngắn [11]. Tác giả đầu tiên đề xuất phác đồ kích thích kép được báo cáo bởi Kuang và cộng sự, nhóm nghiên cứu đã chỉ ra rằng noãn thu được ở cả FPS và LPS của cùng một chu kỳ buồng trứng có khả năng phát triển tương tự nhau [12].



Hình 3. Phác đồ kích thích kép trong giai đoạn nang trứng và hoàng thể của tác giả Kuang và cộng sự [12].

Vào năm 2016, Ubaldi và các cộng sự tiến hành nghiên cứu đánh giá hiệu quả của phác đồ DuoStim kết hợp với xét nghiệm di truyền tiền làm tổ (PGT-A) ở những bệnh nhân có tiền lượng kém, kết quả cho thấy phôi nang tạo ra ở pha hoàng thể có tỷ lệ lệch bội tương tự pha nang noãn [13]. Đến năm 2018, Alberto và Ubaldi tiến hành một nghiên cứu trên 310 bệnh nhân đáp ứng

buồng trứng kém dùng phác đồ DuoStim, các phôi nang tạo thành được xét nghiệm PGT-A để đánh giá sự lệch bội. Kết quả nghiên cứu này cho thấy việc áp dụng phác đồ DuoStim trong nhóm bệnh nhân này đã tăng cơ hội có được ít nhất một phôi nang nguyên bội trong một chu kỳ buồng trứng từ 42,3% lên 65,5% [11].



Hình 4. Phác đồ DuoStim của tác giả Ubaldi và cộng sự [11].

Trái ngược với phác đồ của Kuang, phác đồ DuoStim của tác giả Ubaldi dùng phác đồ antagonist với FSH liều cao tối đa cùng với LH tái tổ hợp ở cả FPS và LPS. Cơ sở lý luận của tác giả khi sử dụng phác đồ antagonist với FSH 300 IU/ngày cộng với LH 75 IU/ngày, thay vì áp dụng kích thích nhẹ, là để hạn chế nguy cơ hủy chu kỳ và có thể giảm thời gian mang thai bằng cách tối đa hóa số lượng tế bào noãn thu được mỗi lần kích thích buồng trứng.

Ngoài ra, còn rất nhiều các phác đồ DuoStim khác nhau được đề xuất bởi các tác giả khác nhau, qua đó cho thấy phác đồ này bước đầu có những kết quả rất đáng khích lệ và khả quan cho đến nay. Tuy nhiên, cho đến khi có bằng chứng đủ mạnh, phác đồ DuoStim được nhiều hiệp hội hỗ trợ sinh sản lớn khuyến cáo chỉ nên được áp dụng trên lâm sàng cho nhóm bệnh nhân có tiền lượng kém và/hoặc người bệnh không có nhiều thời gian để sinh con hoặc bảo tồn khả năng sinh sản. Đặc biệt ở Việt Nam, khi tiến hành kích thích DuoStim có thể là một gánh nặng cho người bệnh về chi phí, chính vì vậy đã có quan điểm dùng progestin để ức chế đỉnh LH thay cho antagonist do ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy progestin có thể là một phương pháp đáng tin cậy để ngăn ngừa sự gia tăng LH sớm trong quá trình kích thích buồng trứng [14]. Ngoài ra, các vấn đề về hiệu quả về số lượng noãn thu được khi dùng phác đồ DuoStim có thực sự cao hơn so với 2 chu kỳ kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist liên tiếp, ở người đáp ứng kém không, cũng như phác đồ DuoStim có thực sự mang lại lợi ích cho nhóm bệnh nhân cần tạo ra nhiều phôi nang để sàng lọc các bệnh lý đơn gen, hay người bệnh xin noãn hay không? Tất cả các vấn đề mới này đều được Hiệp hội Sinh sản và Phôi thai người Châu Âu (ESHRE) tổ

chức một phiên báo cáo và bàn luận về các bằng chứng mới nhất về các vấn đề này trong hội nghị thường niên lần thứ 38 của ESHRE năm 2022.

## 2. CÁC BẰNG CHỨNG MỚI TỪ ESHRE

### DuoStim có thực sự hiệu quả vượt trội hơn so với kích thích buồng trứng liên tiếp?

Tại Hội nghị ESHRE vừa qua tác giả Boudry báo cáo kết quả của một nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát (RCT) đa trung tâm gồm 46 bệnh nhân, có độ tuổi 25 - 40 có AMH  $\leq 1,5$  ng/mL, AFC  $\leq 6$  hoặc tiền sử thu được  $\leq 5$  tế bào trứng khi làm IVF trước đó [15]. Ở nhóm chứng, bệnh nhân chỉ trải qua một đợt kích thích buồng trứng và chọc hút noãn trong 1 chu kỳ nhưng tiến hành hai chu kỳ liên tiếp, còn ở nhóm can thiệp thì dùng phác đồ DuoStim. Kết quả cho thấy, hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm nền. Số lượng khối COC và tế bào noãn MII tích lũy là tương tự nhau ở nhóm chứng và nhóm DuoStim là  $5,3 \pm 2,7$  so với  $5,3 \pm 3,1$  [KTC 95%CI -1,7 - 1,7),  $p = 0,92$ ] và  $4,1 \pm 2,5$  so với  $4,3 \pm 2,7$  [KTC 95%CI (-1,7 - 1,3),  $p = 0,82$ ]. Số lượng phôi D3 chất lượng tốt cũng tương tự nhau giữa hai nhóm là  $3,0 \pm 2,0$  so với  $2,7 \pm 2$  với  $p = 0,63$ . Trong nhóm DuoStim, tỷ lệ hủy bỏ do không đủ đáp ứng với kích thích lần thứ hai là 39,1%. Qua báo cáo này tác giả nhấn mạnh, phác đồ DuoStim so với kích thích và chọc hút noãn hai lần liên tiếp nhau không vượt trội hơn về số lượng tế bào noãn MII và phôi D3 chất lượng tốt [15].

Vậy trên nhóm bệnh nhân đáp ứng kém (POR) thì sao? Tác giả Massin và cộng sự báo cáo kết quả của một nghiên cứu RTC ngẫu nhiên, đa trung tâm trên 88 phụ nữ POR theo tiêu chí Bologna (AFC  $\leq 5$  và/hoặc AMH  $\leq 1,2$  ng/ml và  $\leq 3$  tế bào trứng nếu IVF trước đó) được phân

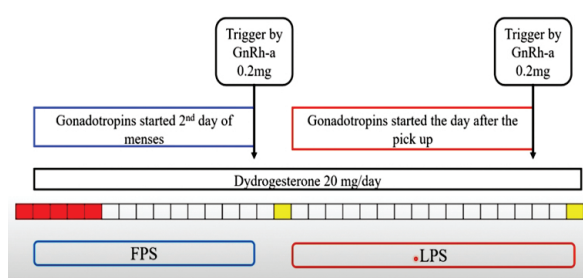


bố ngẫu nhiên, 44 bệnh nhân ở nhóm DuoStim (D) và 44 bệnh nhân ở nhóm kích thích bằng phác đồ antagonist liên tiếp (C) [16]. Ở nhóm D, các tế bào trứng được gộp lại và được thụ tinh sau lần chọc hút noãn thứ hai và trữ lạnh tất cả các phôi. Kết quả cho thấy, không có sự khác biệt giữa hai nhóm về đặc điểm nền, các dấu hiệu dự trữ buồng trứng (AFC, AMH) và các đặc điểm nội tiết. Số noãn trung bình thu được sau 2 lần kích thích buồng trứng không khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm D và C, lần lượt là  $5,0 \pm 3,4$  và  $4,6 \pm 3,4$  với  $p = 0,56$ . Số lượng noãn trưởng thành tích lũy trung bình không khác biệt về mặt thống kê là  $3,7 \pm 3,3$  ở nhóm D so với  $3,1 \pm 3,0$  ở nhóm C với  $p = 0,38$ , nhưng số phôi trung bình ở nhóm D thấp hơn đáng kể là  $0,8 \pm 1,3$  so với nhóm C là  $1,6 \pm 1,3$  với  $p < 0,01$ . Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống

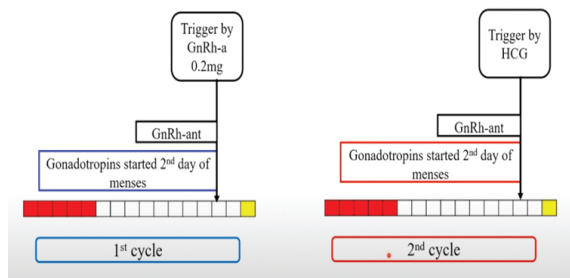
kê về số lượng tế bào trứng thu được trung bình mỗi chu kỳ ở chu kỳ 1 so với chu kỳ 2 ở cả nhóm D và C. Tỷ lệ có thai diễn tiến ở nhóm D 17,9% (7/39) không khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm C 29,3% (12/41), ( $p = 0,23$ ). Qua đó tác giả cho thấy, số lượng tế bào noãn MII và tổng số phôi tạo thành ở bệnh nhân POR dùng DuoStim là tương đương với hai chu kỳ IVF dùng phác đồ antagonist liên tiếp [16].

#### DuoStim dùng progesterin để ức chế đỉnh LH thay cho antagonist có thực sự hiệu quả ?

Để trả lời cho ý tưởng mới này tác giả Hussein và cộng sự tiến hành một nghiên cứu RCT năm 2022, trên 90 phụ nữ vô sinh có đáp ứng buồng trứng kém theo tiêu chuẩn Bologna [14], được chia thành hai nhóm:



Nhóm 1 gồm 45 bệnh nhân KTBT bằng DuoStim dùng progesterin để ức chế đỉnh LH. Chuyển phôi đã được lên kế hoạch trong một chu kỳ tiếp theo.



Nhóm 2 gồm 45 bệnh nhân được sử dụng phác đồ antagonist-GnRh linh hoạt trong 2 chu kỳ. Phôi nang tốt nhất từ một trong hai chu kỳ được chuyển vào chu kỳ thứ hai.

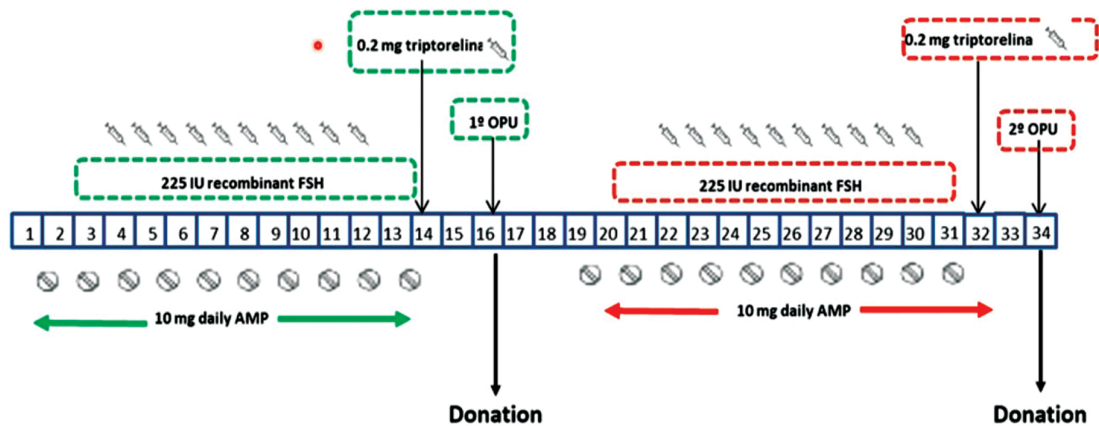
Hình 5. Phân chia nhóm bệnh nhân của tác giả Hussein và cộng sự

Kết quả khá bất ngờ cho thấy, Ở nhóm bệnh nhân dùng DuoStim ở pha hoàng thể so với pha nang noãn có số lượng tế bào noãn MII thu được cao hơn đáng kể (4 tế bào noãn so với 2 tế bào noãn với  $p = 0,001$ ), tỷ lệ thụ tinh cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,04$ ), số phôi thu được trung bình cao hơn (3 phôi so với 1 phôi với  $p < 0,001$ ). Tuy nhiên, số ngày kích thích buồng trứng ở pha hoàng thể với trung bình là 12 ngày dài hơn so với 10 ngày ở pha nang noãn với  $p = 0,002$ ). Khi phân tích dưới nhóm ở bệnh nhân đáp ứng kém theo tiêu chuẩn Poseidon 4 cho thấy số lượng tế bào noãn thu được cao hơn đáng kể sau khi kích thích kép có mồi progesterin so với sau hai đợt kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist linh hoạt (trung bình 12 tế bào noãn so với 10 tế bào noãn với  $p = 0,01$ ) [14]. Kết quả nghiên cứu này cho thấy dùng progesterin để ức chế đỉnh LH có thể là một lựa chọn tốt cho bệnh nhân POR dùng phác đồ DuoStim.

#### Bệnh nhân có chỉ định xin noãn hoặc sàng lọc bệnh lý đơn gen có phải là chỉ định tốt DuoStim ?

Gần đây có một số tác giả đề xuất DuoStim cho bệnh nhân hiến noãn nhằm tối ưu hoá hiệu quả hiến

noãn. Tại hội nghị thường niên lần thứ 38 của ESHRE tác giả Palomino báo cáo một nghiên cứu trên 60 người hiến trứng, dùng phác đồ DuoStim để kích thích , ở cả pha nang noãn và pha hoàng thể để dùng medroxyprogesterone acetate (MPA) từ ngày kích thích đầu tiên để ức chế đỉnh LH sớm [17]. Kết quả nghiên cứu cho thấy, không có bất kỳ tai biến nào xảy ra trong quá trình làm nghiên cứu, mặc dù số lượng tế bào noãn và noãn MII trong pha nang trứng cao hơn so với pha hoàng thể là  $19,8 \pm 2,0$  so với  $13,3 \pm 2,2$  tế bào noãn với  $p < 0,001$  và  $16,4 \pm 1,8$  so với  $11,5 \pm 2,1$  noãn MII với  $p < 0,001$ , nhưng tỷ lệ phôi nang có thể sử dụng được là tương tự nhau với cùng tỷ lệ phôi đông lạnh ở cả hai giai đoạn kích thích là  $4,0 \pm 0,6$  so với  $4,4 \pm 0,8$  với  $p = 0,451$ . Không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa giai đoạn nang trứng và giai đoạn hoàng thể về tỷ lệ làm tổ là 69,8% so với 66,1% với  $p = 0,783$  cũng như tỷ lệ có thai lâm sàng là 71,2% so với 66,7% [17]. Kết quả đáng khích lệ này cho thấy, DuoStim cho phép tăng số lượng noãn hiến tặng, tối ưu hóa hiệu quả của nó trong khi vẫn duy trì sự an toàn của người hiến noãn.



**Hình 6.** Phác đồ DouStim của tác giả Palomino và cộng sự dùng medroxyprogesterone acetate để ức chế đỉnh LH trên người bệnh hiến noãn

PGT-M là kỹ thuật chẩn đoán tiền làm tổ trước khi chuyển phôi nhằm xác định các phôi nang bị các bệnh lý đơn gen di truyền từ bố mẹ. Khi PGT-M được tiến hành ở những bệnh nhân có tiền lượng xấu và/hoặc bệnh nhân tuổi mẹ cao (POR/AMA), có thể sẽ rất khó khăn do số lượng phôi tạo ra trên nhóm bệnh nhân này rất ít thường dưới 5 phôi nang, cũng như chi phí để tạo ra các marker sàng lọc là rất tốn kém và công phu. Trước đây, nhóm Poseidon tuyên bố rằng việc lấy đủ số lượng tế bào noãn để tạo ra  $\geq 1$  phôi nguyên bội nên được coi là mục tiêu chính của kích thích buồng trứng có kiểm soát (COS). Do đó, gần đây các tác giả bắt đầu đề xuất DuoStim cho những cặp vợ chồng này để tối đa hóa cơ hội thành công của họ. Nhóm nghiên cứu của tác giả Trabucco năm 2022 báo cáo tại ESHRE về loạt ca gồm 61 bệnh nhân có chỉ định dùng PGT-M/-A và thu được  $\leq 5$  phôi nang sau khi kích thích pha nang noãn được đề xuất bắt đầu kích thích ngay trong pha hoàng thể trong cùng một chu kỳ buồng trứng [18]. Kết quả cho thấy 36 (59%) bệnh nhân đã thu được  $\geq 1$  phôi nang có thể chuyển giao nhờ DuoStim. Đến nay, 57 (93%) chu kỳ đã được kết thúc và tỷ lệ sinh sống tích lũy (CLBR) là 37% (N = 21/57). Qua báo cáo này tác giả đề xuất, DuoStim mang lại nhiều lợi ích cho những bệnh nhân được chỉ định xét nghiệm di truyền tiền làm tổ mắc các bệnh đơn gen có chỉ định kích thích buồng trứng ở pha nang noãn.

### 3. KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

DuoStim là một chiến lược kích thích buồng trứng nên được cá nhân hóa ở những POR/tuổi mẹ cao hoặc có chỉ định PGT mà tiền sử tạo được rất ít phôi nang để tối đa hóa kết quả trong một khoảng thời gian ngắn. DuoStim không giúp cải thiện về tổng số tế bào noãn MII và số phôi chất lượng tốt ở POR so với hai chu kỳ IVF liên tiếp. Nhưng tăng số noãn hiến thu được cho người nhận noãn, nhằm tối ưu hóa hiệu quả của việc hiến noãn

trong khi vẫn an toàn cho người hiến. KTBT ở pha hoàng thể mang lại hiệu quả hơn kích thích pha nang noãn khi dùng Progestin để ức chế đỉnh LH trên người bệnh POR. Bệnh nhân có chỉ định làm xét nghiệm di truyền tiền làm tổ PGT-M/A và tiền sử thu được  $\leq 5$  phôi nang, khi KTBT bằng phác đồ Doustim sẽ có thể mang lại nhiều lợi ích.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Liu Y, Jiang H, Du X, Huang J, Wang X, Hu Y, et al. Contribution of rescue in-vitro maturation versus double ovarian stimulation in ovarian stimulation cycles of poor-prognosis women. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Mar 16];40(4):511–7. Available from: <http://www.rbmojournal.com/article/S1472648319308569/fulltext>
2. Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, Rienzi L. Management of poor responders in IVF: is there anything new? *Biomed Res Int* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 16];2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25136579/>
3. Briggs R, Kovacs G, MacLachlan V, Motteram C, Gordon Baker HW. Can you ever collect too many oocytes? *Hum Reprod* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Mar 16];30(1):81–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25362088/>
4. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, Camus M, De Vos M, Tournaye H, et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? *Hum Reprod* [Internet]. 2016 May 24 [cited 2023 Mar 16];31(2):370–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26724797/>
5. 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* [Internet]. 2011 [cited 2023 Mar 16];26(7):1768–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21558332/>
6. Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi N, Rienzi L, Ubaldi FM. What is new in the management of poor ovarian response in IVF? *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Mar 16];30(3):155–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29664789/>
7. Esteves SC, Alviggi C, Humaidan P, Fischer R, Andersen CY, Conforti A, et al. The POSEIDON Criteria and Its Measure of Success Through the Eyes of Clinicians and Embryologists. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2019 Nov 20 [cited 2023 Mar 16];10:814. Available from: [/pmc/articles/PMC6880663/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/346880663/)
8. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil Steril* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2023 Mar 16];80(1):116–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12849812/>
9. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2012 Jan [cited 2023 Mar 16];18(1):73–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22068695/>
10. Clancy KBH, Baerwald AR, Pierson RA. Systemic inflammation is associated with ovarian follicular dynamics during the human menstrual cycle. *PLoS One* [Internet]. 2013 May 22 [cited 2023 Mar 16];8(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23717660/>
11. Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefucio R, Buffo L, Dusi L, et al. Double stimulation in the same ovarian cycle (DuoStim) to maximize the number of oocytes retrieved from poor prognosis patients: A multicenter experience and SWOT analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018 Jun 14 [cited 2023 Mar 16];9(JUN):317. Available from: [/pmc/articles/PMC6010525/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3010525/)
12. 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* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Mar 21];29(6):684–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444501/>
13. Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, Cimadomo D, Colamaria S, Alviggi C, et al. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertil Steril* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Mar 21];105(6):1488–1495.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27020168/>
14. Hussein A, Abdelrahman A, Elabd M, Gaafar S. O-071 In progestin primed double stimulation protocol: Is luteal phase stimulation more effective than follicular phase stimulation in poor responders? A randomized controlled study. *Hum Reprod* [Internet]. 2022 Jun 29 [cited 2023 Mar 21];37(Supplement\_1). Available from: [https://academic.oup.com/humrep/article/37/Supplement\\_1/deac104.085/6620291](https://academic.oup.com/humrep/article/37/Supplement_1/deac104.085/6620291)
15. Massin N, Chevalier N, Descat E, Pi Etin-Vialle C, Bry-Gauillard H, Issa A, et al. O-069 Does dual stimulation with continuous FSH administration increase the total number of metaphase II oocytes in poor responders? *Hum Reprod* [Internet]. 2022 Jun 29 [cited 2023 Mar 21];37(Supplement\_1). Available from: [https://academic.oup.com/humrep/article/37/Supplement\\_1/deac104.083/6620341](https://academic.oup.com/humrep/article/37/Supplement_1/deac104.083/6620341)
16. Massin N, Chevalier N, Descat E, Piétin-Vialle C, Bry-Gauillard H, Issa A, et al. O-068 The BISTIM study: first RCT comparing dual ovarian stimulation on the same cycle (DuoStim) vs 2 conventional ovarian stimulations in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod* [Internet]. 2022 Jun 29 [cited 2023 Mar 21];37(Supplement\_1). Available from: [https://academic.oup.com/humrep/article/37/Supplement\\_1/deac104.082/6619954](https://academic.oup.com/humrep/article/37/Supplement_1/deac104.082/6619954)
17. Cruz Palomino M, Henzenn E, Vergara V, Requena A. O-070 Double stimulation in egg donors: is an adequate strategy to optimize the gamete donation program? *Hum Reprod* [Internet]. 2022 Jun 29 [cited 2023 Mar 21];37(Supplement\_1). Available from: [https://academic.oup.com/humrep/article/37/Supplement\\_1/deac104.084/6620349](https://academic.oup.com/humrep/article/37/Supplement_1/deac104.084/6620349)
18. Trabucco E, Vaiarelli A, Cimadomo D, Innocenti F, Alfano S, Malagisi F, et al. O-072 Can preimplantation genetic testing for monogenic conditions represent an indication for DuoStim? A multicenter case series. *Hum Reprod* [Internet]. 2022 Jun 29 [cited 2023 Mar 21];37(Supplement\_1). Available from: [https://academic.oup.com/humrep/article/37/Supplement\\_1/deac104.086/6620290](https://academic.oup.com/humrep/article/37/Supplement_1/deac104.086/6620290)