

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
CỦA BỆNH NHÂN KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG BẰNG PHÁC ĐỒ
ANTAGONIST VỚI DELTA-FOLLITROPIN (REKOVELLE)**

**Lê Thị Kim Như^{1*}, Dương Đình Hiếu², Trịnh Thế Sơn²
Trần Văn Tuấn², Trịnh An Thiên²**

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân (BN) kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist với delta follitropin (rekovelle). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu, mô tả cắt ngang trên 71 phụ nữ vô sinh điều trị vô sinh tại Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội từ tháng 8/2023 - 12/2024. **Kết quả:** Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $36,31 \pm 4,58$. Đa số trường hợp (78,9%) là vô sinh thứ phát (vô sinh II), 21,1% là vô sinh nguyên phát (vô sinh I). Thời gian vô sinh từ 1 - 14 năm, với 70,4% < 5 năm. Trong đó, 81,7% BN đã làm IVF (thụ tinh trong ống nghiệm) từ 1 - 2 lần. Chỉ số khối cơ thể (body mass index - BMI) của BN là 21,78 (20,48 - 22,89), giá trị AMH (hormone antimüllerian) là 1,33 (0,81 - 2,34) ng/mL. Giá trị AMH phụ thuộc theo nhóm tuổi, FSH (hormone kích thích nang trứng) từ 3,01 - 17,1 mIU/mL trong khi LH (luteinizing hormone) từ 2,46 - 11,48 mIU/mL. BN có số lượng nang AFC (siêu âm đếm nang trứng thứ cấp) > 5 nang là 84,5%, < 5 nang là 15,5%. Niêm mạc tử cung ngày 2 chu kỳ kinh của các BN < 8mm chiếm đa số (80,3%), từ 8 - 12mm là 18,3% và > 12mm là 1,4%. **Kết luận:** Đánh giá đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của BN sử dụng phác đồ antagonist với delta follitropin (rekovelle), làm cơ sở cho các bước nghiên cứu và đánh giá tiếp theo trong nghiên cứu trên BN vô sinh sử dụng phác đồ.

Từ khóa: Buồng trứng; Phác đồ Antagonist; Delta follitropin (rekovelle).

¹Học viện Quân y

²Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Lê Thị Kim Như (Nhulehvy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 21/3/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/4/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1265>

CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS UNDERGOING OVARIAN STIMULATION USING THE ANTAGONIST PROTOCOL WITH DELTA-FOLLITROPIN (REKOVELLE)

Abstract

Objectives: To evaluate the clinical and paraclinical characteristics of patients undergoing ovarian stimulation with an antagonist protocol using delta follitropin (rekovelle). **Methods:** A retrospective, prospective, cross-sectional descriptive study was conducted on 71 infertile couples treated at the Military Institute of Clinical Embryology and Histology from August 2023 to December 2024. **Results:** The mean age of the study subjects was 36.31 ± 4.58 years. The majority (78.9%) presented with secondary infertility, while the remaining (21.1%) had primary infertility. Infertility duration ranged from 1 - 14 years, with 70.4% experiencing infertility for less than 5 years. 81.7% of patients had undergone 1 - 2 previous IVF cycles. The mean BMI (body mass index) was 21.78 (20.48 - 22.89), and the mean AMH (hormone antimüllerian) level was 1.33 (0.81 - 2.34) ng/mL. AMH levels correlated with age. FSH (follicle-stimulating hormone) levels ranged from 3.01 - 17.1 mIU/mL, while LH (luteinizing hormone) levels ranged from 2.46 - 11.48 mIU/mL. 84.5% of patients had an antral follicle count (AFC) of more than 5 follicles, while 15.5% had an AFC of less than 5 follicles. Endometrial thickness on cycle day 2 was less than 8mm in the majority (80.3%) of patients, 8 - 12mm in 18.3%, and > 12mm in 1.4% of patients. **Conclusion:** This study evaluated patients' clinical and paraclinical characteristics using an antagonist protocol with delta follitropin (rekovelle). These findings provide a basis for further research and evaluation in infertile patients using this protocol.

Keywords: Ovarian; Protocol Antagonist; Delta follitropin (rekovelle).

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hormone kích thích nang trứng ở người được sản xuất bởi thùy trước tuyến yên và đóng vai trò quan trọng trong duy trì sự phát triển, chọn lọc và vượt trội của nang trứng. Trong điều trị thụ tinh ống nghiệm, kích thích buồng trứng là bước quan trọng, thông qua sử dụng FSH ngoại sinh nhằm tạo điều

kiện cho nhiều nang noãn phát triển trong một chu kỳ kinh nguyệt [1].

Trong số các hormone ngoại sinh kích thích buồng trứng, alpha follitropin và beta follitropin là các FSH tái tổ hợp thường được sử dụng, hiệu quả đã được nghiên cứu kiểm chứng trên lâm sàng [2]. Tuy nhiên, delta follitropin đang nổi lên như phương án thay thế đầy hứa

hẹn nhằm tăng hiệu quả điều trị, giảm nguy cơ quá kích buồng trứng. Delta follitropin (rekovelle [ferring]) bản chất là một loại hormone tái tổ hợp được bào chế từ dòng tế bào võng mạc của thai nhi người (PER.C6). Chính sự khác biệt này dẫn đến delta follitropin có cấu hình glycosyl hóa riêng biệt và hàm lượng acid sialic tổng thể cao hơn so với các sản phẩm recombinant FSH (rFSH) khác [3].

Delta follitropin cung cấp phương pháp tiếp cận mới, định liều dựa trên cân nặng cơ thể và dự trữ buồng trứng. So sánh hiệu quả và độ an toàn của delta follitropin liều cá thể hóa dựa trên AMH huyết thanh và cân nặng, với liều dùng alfa follitropin thông thường để kích thích buồng trứng ở những phụ nữ đang thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm. Kết quả cho thấy hiệu quả điều trị của delta follitropin tương tự và an toàn hơn so với kích thích buồng trứng thông thường. Một số thử nghiệm lâm sàng khác cho thấy delta follitropin không kém hơn đã được tiến hành ở các khu vực địa lý khác nhau với kết cục chính là lượng noãn thu được, tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ thai diễn tiến [4, 5].

Đến nay, delta follitropin vẫn đang được coi là tác nhân kích thích buồng trứng tiềm năng và nhận được nhiều sự quan tâm. Do đó, nghiên cứu được tiến hành nhằm: *Đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của BN kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist*

với delta-follitropin (rekovelle) tại Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 71 phụ nữ vô sinh điều trị vô sinh tại Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội từ tháng 8/2023 - 12/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: Điều trị thụ tinh trong ống nghiệm kích thích buồng trứng bằng delta follitropin (rekovelle [ferring]); BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN rối loạn nội tiết tuyến giáp, u tuyến yên, u vùng dưới đồi; BN có u vú, u buồng trứng, u xơ tử cung, dị dạng cơ quan sinh dục; các trường hợp hiến noãn, lưu noãn.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu, mô tả cắt ngang.

* *Cỡ mẫu nghiên cứu*: 71 phụ nữ vô sinh phù hợp tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

* *Phương pháp thu thập số liệu*: Thu thập số liệu trên bệnh án điều trị và những BN tới khám mới tại Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội.

* *Chỉ số, biến số trong nghiên cứu*: Tuổi BN; thời gian vô sinh; loại vô sinh (vô sinh I, vô sinh II); BMI. Xét nghiệm nội tiết sinh sản và đánh giá dự trữ buồng trứng vào ngày 2 chu kỳ kinh: FSH, LH, E2, AMH, AFC.

* *Xử lý số liệu:* Bảng phần mềm SPSS 22.0. Các thuật toán được sử dụng trong nghiên cứu gồm kiểm định Chi-square, kiểm định phân phối chuẩn. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Kết quả được phân tích và trình bày dưới dạng bảng tần số, tỷ lệ phần trăm.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo Quyết định số 3509/QĐ-HVQY ngày 23/8/2024. Số liệu nghiên cứu được Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Kết quả về đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.

Chỉ tiêu nghiên cứu	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi		
< 35	26	36,6
≥ 35	45	63,4
$\bar{X} \pm SD$	36,31 $\pm$ 4,58	
Loại vô sinh		
Vô sinh I	15	21,1
Vô sinh II	56	78,9
Thời gian vô sinh		
≤ 5 năm	50	70,4
> 5 năm	21	29,6
Trung vị (Q1 - Q3)	4 (1 - 6)	
Số lần đã làm IVF		
1 - 2 lần	58	81,7
> 2 lần	13	18,3
$\bar{X} \pm SD$	1,54 $\pm$ 0,89	
BMI		
< 18,5	3	4,2
18,5 - 24,9	58	81,7
> 25	10	14,1
Trung vị (Q1 - Q3)	21,78 (20,48 - 22,89)	
Min - Max	17,90 - 28,65	

Tuổi trung bình của BN tham gia nghiên cứu là $36,31 \pm 4,58$. Trong đó, BN nhỏ tuổi nhất là 28, lớn nhất là 45. Nhóm tuổi ≥ 35 chiếm tỷ lệ vượt trội (63,4%). Nhóm tuổi < 35 chỉ chiếm 36,6%. Trong các đối tượng nghiên cứu, tỷ lệ BN vô sinh II chiếm 78,9%, nhiều gấp 3,7 lần số BN vô sinh I là 21,1%. Số năm vô sinh tối thiểu là 1 năm và BN vô sinh lâu nhất là 14 năm. Trong đó, nhóm BN có thời gian vô sinh < 5 năm chiếm 70,4%, BN vô sinh > 5 năm chiếm 29,6%. Tất cả BN đã từng làm IVF ít nhất 1 lần, nhiều nhất là 4 lần. Tỷ lệ BN đã làm IVF từ 1 - 2 lần là 81,7%. BMI của đối tượng nghiên cứu phân phối không chuẩn với trung vị là 21,78 (20,48 - 22,89) kg/m^2 .

2. Kết quả về đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Phân loại xét nghiệm hormone AMH.

AMH	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
$< 1,2 \text{ ng/mL}$	32	45,1
$\geq 1,2 \text{ ng/mL}$	39	54,9
Trung vị (Q1 - Q3)	1,33(0,81 - 2,34)	
Min - Max	0,239 - 2,34	

Giá trị xét nghiệm AMH của BN nghiên cứu phân phối không chuẩn với trung vị là 1,33 (0,81 - 2,34) ng/mL .

Bảng 3. Mối quan hệ giữa giá trị xét nghiệm AMH và nhóm tuổi.

Tuổi	AMH $< 1,2 \text{ ng/mL}$	AMH $\geq 1,2 \text{ ng/mL}$	p
< 35	5 (7,0%)	21 (29,6%)	0,001
≥ 35	27 (38,0%)	18 (25,4%)	

Nghiên cứu trên 71 BN quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$) về tỷ lệ AMH $< 1,2 \text{ ng/mL}$ giữa hai nhóm tuổi: < 35 tuổi (7,0%) và ≥ 35 tuổi (38,0%). Cụ thể, tỷ lệ AMH thấp hơn đáng kể ở nhóm BN > 35 tuổi.

Bảng 4. Xét nghiệm đánh giá dự trữ buồng trứng ngày 2 chu kỳ kinh.

Hormone cơ bản	$\bar{X} \pm SD/\text{Trung vị (Q1 - Q3)}$	Thấp nhất	Cao nhất
FSH (mIU/mL)	7,09 (6,01 - 8,56)	3,01	17,1
LH (mIU/mL)	$5,40 \pm 1,83$	2,46	11,8
E2 (pg/mL)	$35,28 \pm 11,05$	15,8	63,9

FSH phân phối không chuẩn (trung vị 7,09 mIU/mL, khoảng biến thiên 6,01 - 8,56 mIU/mL, thấp nhất 3,01 mIU/mL, cao nhất 17,1 mIU/mL). LH ($5,40 \pm 1,83$ mIU/mL) và E2 ($35,28 \pm 11,05$ pg/mL) phân phối chuẩn.

Bảng 5. Phân loại theo số nang AFC.

AFC	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
< 5 nang	11	15,5
≥ 5 nang	60	84,5
Trung vị (Q1 - Q3)	8 (5 - 12)	
Min - Max	2 - 27	

BN có số lượng nang AFC > 5 có tỷ lệ là 84,5%.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi gồm 71 phụ nữ vô sinh trong độ tuổi từ 28 - 45 phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ của nghiên cứu. Tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là $36,31 \pm 4,58$ năm. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Irene Gazzo và CS (2024), tuổi của các đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm delta follitropin là $34,22 \pm 4,05$ năm [6]; cũng như nghiên cứu của Manuel Fernández Sánchez và CS (2022)

với độ tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là $35,6 \pm 3,3$ năm [7]. Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu này là $36,31 \pm 4,58$ năm, phản ánh thực tế đáng lưu ý trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản là sự tăng số lượng của phụ nữ tìm đến các phương pháp điều trị vô sinh ở độ tuổi cao hơn. Đây là một nhóm dân số đặc biệt, vì ở độ tuổi này, khả năng sinh sản tự nhiên đã giảm đáng kể do suy giảm chất lượng và số lượng noãn, cùng với tăng nguy cơ các vấn đề về sức khỏe sinh sản khác như hội chứng giảm dự trữ trứng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 58 đối tượng nghiên cứu có chỉ số BMI trong giới hạn bình thường (81,7%), 3 trường hợp có BMI < 18,5 kg/m² (4,2%) và 10 trường hợp có BMI > 25 kg/m² (14,1%). Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hà và CS (2024) với tỷ lệ BN có BMI bình thường là 81,97%, BN có BMI < 18,5 kg/m² là 4,92% và BN có BMI > 25 kg/m² là 13,11% [8].

Trong nghiên cứu, 71 BN đều đã thực hiện hỗ trợ sinh sản IVF ít nhất 1 lần. Trong đó, 58 ca đã thực hiện từ 1 - 2 chu kỳ IVF (81,7%) và 13 ca đã thực hiện > 3 chu kỳ IVF (18,3%). Điều đó chứng tỏ các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có hiện tượng giảm đáp ứng với kích thích buồng trứng hoặc giảm dự trữ buồng trứng, làm chu kỳ IVF của BN bị hủy hoặc không có thai.

2. Đặc điểm cận lâm sàng

Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy hàm lượng AMH của các đối tượng nghiên cứu có trung vị là 1,33 (0,81 - 2,34) ng/mL. Trong đó, tỷ lệ BN có hàm lượng AMH < 1,2 ng/mL chiếm 45,1%, thể hiện ở tỷ lệ BN giảm dự trữ buồng trứng theo tác giả Poseidon gần tương đương với những BN khác [9].

Kết quả xét nghiệm FSH ngày 2 chu kỳ kinh của các đối tượng nghiên cứu phân phối không chuẩn với trung vị là 7,09 (6,01 - 8,56) mU/mL, tương đồng

với nghiên cứu của Oscar Barbosa Duarte-Filho và CS (2024) về kết quả xét nghiệm FSH của các đối tượng nghiên cứu có trung vị là 7,1 (5,9 - 8,9) mU/mL [10]. Điều đó cho thấy nồng độ FSH ngày 2 chu kỳ kinh của đa số các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đều trong giới hạn bình thường.

KẾT LUẬN

Đặc điểm lâm sàng: Tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu là 36,31 ± 4,58 năm, trong đó nhóm tuổi ≥ 35 chiếm tỷ lệ lớn nhất (63,4%). Các đối tượng nghiên cứu đều đã từng điều trị bằng IVF ít nhất 1 lần. Chỉ số BMI là 21,78 (20,48 - 22,89) kg/m², tỷ lệ BN có BMI bình thường chiếm ưu thế (81,7%).

Đặc điểm cận lâm sàng: Hàm lượng AMH có trung vị 1,33 (0,81 - 2,34) ng/mL, tỷ lệ BN có hàm lượng AMH < 1,2 ng/mL là 45,1%. Nồng độ FSH ngày 2 chu kỳ kinh phân phối không chuẩn với trung vị là 7,09 (6,01 - 8,56) mU/mL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bruce A White, Susan P Porterfield. Endocrine and reproductive physiology. 2017.
2. R Orvieto, R Nahum, J Rabinson, J Ashkenazi, EY Anteby, S Meltzer. Follitropin-alpha (Gonal-F) versus follitropin-beta (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: Is there any difference? *Fertil Steril*. 2009; 91(4):1522-1525.

3. Monica Lispi, Peter Humaidan, George R Bousfield, Thomas D'Hooghe, Alfredo Ulloa-Aguirre. Follicle-stimulating hormone biological products: Does potency predict clinical efficacy? *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24.
4. S Komiya, J Watanabe, T Terayama, K Kamijo, H Okada. Efficacy and safety of follitropin delta versus follitropin alpha/beta in infertility treatment: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Med Biol*. 2024; 23(1):e12573.
5. S Palomba, D Caserta, PE Levi-Setti, A Busnelli. Efficacy and safety of follitropin delta for ovarian stimulation in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: A systematic review with meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2024; 17(1):60.
6. I Gazzo, F Bovis, D Colia, F Sozzi, M Costa, P Anserini, et al. Algorithm vs clinical experience: Controlled ovarian stimulations with follitropin-delta and individualised doses of follitropin-alpha/beta. *Reprod Fertil*. 2024; 5(1).
7. Manuel Fernández Sánchez, Hana Višnová, Per Larsson, Claus Yding Andersen, Marco Filicori, Christophe Blockeel, et al. A randomized, controlled, first-in-patient trial of choriogonadotropin beta added to follitropin delta in women undergoing ovarian stimulation in a long GnRH agonist protocol. *Hum Reproduction*. 2022; 37:1161-1174.
8. Nguyễn Thị Hà, Nguyễn Thị Hải Vân, Nguyễn Thị Phương Trâm, Trịnh Thế Sơn, Hồ Sỹ Hùng. Đánh giá kết quả kích thích buồng trứng và tạo phôi bằng Follitropin Delta. *Tạp chí Phụ sản*. 2024; 22(4):137-140.
9. Poseidon group (patient-oriented strategies encompassing individualized oocyte number), Alviggi C, Andersen CY, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: From a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril*. 2016; 105(6):1452-1453.
10. Oscar Barbosa Duarte-Filho, Eduardo Hideki Miyadahira, Larissa Matsumoto, Lucas Yugo Shiguehara Yamakami, Renato Bussadori Tomioka, Sergio Podgaec. Follitropin delta combined with menotropin in patients at risk for poor ovarian response during in vitro fertilization cycles: A prospective controlled clinical study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2024; 22.