

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TR- ỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

RADSAPHO BUA SAYKHAM

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ HAI PHÁC ĐỒ KÍCH THÍCH
BUỒNG TRỨNG Ở NHỮNG BỆNH NHÂN ĐÁP ỨNG
KÉM TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG**

Chuyên ngành : SẢN KHOA

Mã số : 62.72.13.01

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2013

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. PGS.TS. NGUYỄN VIỆT TIẾN

2. TS. PHẠM THỊ HOA HỒNG

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường
học tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi.....giờ.....ngày.....tháng.....năm.....

Có thể tìm hiểu luận án tại

- Thư viện Đại học Y Hà Nội.
- Thư viện Quốc gia.
- Thư viện Thông tin Y học Trung ương.
- Thư viện Bệnh viện Phụ Sản Trung ương.

**NHỮNG CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ
CÓ LIÊN QUAN ĐẾN NỘI DUNG LUẬN ÁN**

1. **Radsapho Bua SayKham, Nguyễn Việt Tiễn (2010)**, "*Nghiên cứu ảnh hưởng của đồng điều trị hệ trục sinh sản của estrol, estradiol, estriol trong nh÷ng tr-êng hìp kích thích buồng trứng bằng GnRH*", T¹p chí Y học thực hành, số 12 (798), tr. 23 - 25.

2. **Radsapho Bua SayKham, Nguyễn Việt Tiễn (2011)**, "*Nghiên cứu ảnh hưởng của hai ph.ç ảnh kích thích buồng trứng ở nh÷ng bệnh nhân đ.ç ợng kém tái bệnh viêm Phô s¶n Trung ñng tở 2009 - 12/2011*", T¹p chí Y học thực hành, số 12 (797), tr. 45 - 47.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vô sinh là một vấn đề nhận được nhiều quan tâm trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Theo tổ chức y tế thế giới quyền được sinh sản là quyền bình đẳng của mỗi con người. Quyền này được khẳng định tại Hội nghị Cairo năm 1994 và đưa vào hành động ở tất cả các quốc gia trên toàn cầu.

Dân số Việt nam đến cuối năm 2010 xấp xỉ 87 triệu người, tăng 1,05% so với năm 2009 . Điều này đã làm cho Việt Nam đối mặt với tình trạng bùng nổ dân số và hậu quả là sẽ gia tăng mọi nhu cầu của xã hội mà đặc biệt là nhu cầu về việc làm, giáo dục và chăm sóc y tế. Song bên cạnh đó tình trạng hiếm muộn con ở Việt Nam cũng đang là vấn đề đặc biệt đáng quan tâm vì có khoảng 15% các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh đẻ bị vô sinh và nhu cầu điều trị để mang lại hạnh phúc cho họ ngày càng nhiều và cấp bách. Việc điều trị thành công cho những cặp vợ chồng mang ý nghĩa nhân đạo và khoa học của chương trình chăm sóc sức khỏe sinh sản, thực hiện một trong những nội dung quan trọng của chiến lược dân số Việt Nam giai đoạn 2001 - 2010 [32], [38], [44], [46], [61].

Năm 1976, John Hunter thực hiện thành công trường hợp thụ tinh nhân tạo đầu tiên. Vào cuối thế kỷ XX, các tiến bộ trong lĩnh vực nội tiết sinh sản và nam học đã hỗ trợ tích cực cho việc chẩn đoán và điều trị vô sinh. Sự ra đời của Louis Bronw năm 1978, cá thể đầu tiên được sinh ra thành công của kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm là một bước đột phá trong điều trị vô sinh, mang lại nhiều hy vọng và niềm vui cho các cặp vợ chồng bị vô sinh. Kể từ đó đến nay kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm đã phát triển rất nhiều và tỷ lệ kết quả điều trị càng ngày càng được cải thiện. Song song với sự phát triển của kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm là các kỹ thuật liên quan đặc biệt là kích thích buồng trứng - một trong những tiến bộ chính trong điều trị vô sinh ở nửa sau thế kỷ 20 [31], [38], [45], [49], [61].

Trên thực nghiệm người ta quan sát thấy có những vòng kinh trong đó niêm mạc chỉ có một thì, không có giai đoạn chế tiết, đó là những vòng kinh

không phóng noãn cũng là nguyên nhân không nhỏ gây vô sinh. Ở Việt Nam từ năm 1967 đã bắt đầu ứng dụng kích thích phóng noãn cho những bệnh nhân vô sinh không phóng noãn. Các thuốc kích thích phóng noãn được sử dụng là các hormon sinh dục nữ, hormon hướng sinh dục nữ (HMG, hCG, clomiphen citrat...). Với sự phát triển của các thuốc kích thích cũng như các phác đồ kích thích buồng trứng nhằm đưa lại kết quả của thụ tinh trong ống nghiệm ngày càng được cải thiện [3], [7], [15], [9], [13], [18], [26], [21], [28], [36], [39], [47].

Nếu như kích thích buồng trứng thành công sẽ mang một ý nghĩa đặc biệt quan trọng trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản thì đáp ứng kém với kích thích buồng trứng đang là một khó khăn và tăng nguy cơ thất bại trong thụ tinh ống nghiệm.

Khả năng đáp ứng của buồng trứng với các thuốc kích thích buồng trứng giảm dần khi tuổi bệnh nhân tăng lên. Tuy nhiên vẫn có một số bệnh nhân trẻ tuổi cũng có tình trạng buồng trứng không đáp ứng với điều trị kích thích buồng trứng. Bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng không phải là nhóm đồng nhất.

Hiện nay có một số phác đồ kích thích buồng trứng được sử dụng trong thụ tinh trong ống nghiệm. Do đó việc tìm hiểu hiệu quả và tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân có buồng trứng đáp ứng kém với các phác đồ kích thích buồng trứng khác nhau để góp phần quan trọng trong việc đưa ra phác đồ điều trị phù hợp hiệu quả nhất nhằm tăng tỷ lệ thành công và giảm các đáp ứng bất thường của buồng trứng trong việc sử dụng các thuốc kích thích, chính vì những lý do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: ***"Đánh giá hiệu quả hai phác đồ kích thích buồng trứng ở những bệnh nhân đáp ứng kém trên bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương"*** với các mục tiêu sau:

- 1. Đánh giá kết quả hai phác đồ kích thích buồng trứng ở những bệnh nhân đáp ứng kém trong thụ tinh ống nghiệm.**
- 2. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả của hai phác đồ kích thích buồng trứng ở những bệnh nhân đáp ứng kém trong thụ tinh ống nghiệm.**

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ VÔ SINH

1.1.1. Khái niệm về vô sinh

Vô sinh là tình trạng một cặp vợ chồng không có thai sau một năm chung sống, giao hợp bình thường, không sử dụng các biện pháp tránh thai nào (WHO 1999) [102], [149]. Đối với những trường hợp mà người vợ trên 35 tuổi thì thời gian này chỉ khoảng 6 tháng đã được đánh giá là vô sinh.

Vô sinh nguyên phát, còn gọi là vô sinh I: là tình trạng vô sinh ở những cặp vợ chồng mà người vợ chưa có thai lần nào.

Vô sinh thứ phát còn gọi là vô sinh II: là tình trạng vô sinh ở những cặp vợ chồng mà người vợ đã từng có thai trước đó.

Vô sinh được hiểu được hiểu là các trường hợp vô sinh do người vợ. Vô sinh nam là các trường hợp vô sinh do người chồng. Có một tỉ lệ không nhỏ là các trường hợp vô sinh không rõ căn nguyên, đó là trường hợp vô sinh mà không tìm thấy các nguyên nhân gây vô sinh ở cả vợ và chồng.

Các nguyên nhân dẫn đến vô sinh do nữ thường gặp như là các bệnh lý do vòi tử cung (tắc vòi tử cung, ứ dịch, ứ nước, giãn loa vòi tử cung....), rối loạn chức năng buồng trứng (buồng trứng đa nang, rối loạn chức năng phóng noãn, suy chức năng buồng trứng...), lạc nội mạc tử cung, các bệnh lý viêm nhiễm vùng tiểu khung.

Các nguyên nhân dẫn đến vô sinh nam thường là các bất thường về mặt số lượng cũng như chất lượng tinh trùng như là bất thường về mặt hình thái tinh trùng (bất thường đầu, bất thường phần cổ, bất thường phần đuôi tinh trùng); các bất thường do không có tinh trùng trong tinh dịch (do tắc ống dẫn tinh, do không có khả năng sinh tinh....). Ngoài ra các vô sinh do nam còn gặp là rối loạn về tình dục, rối loạn xuất tinh, không có khả năng cương cứng....

1.1.2. Tình hình vô sinh trên thế giới và ở Việt Nam

**** Tình hình vô sinh trên thế giới***

Theo một nghiên cứu được Tổ chức Y tế thế giới tiến hành năm 1985 thì tỉ lệ vô sinh trên thế giới trung bình là khoảng 10% đến 20%. Có những nước, những khu vực tỉ lệ này có thể lên tới 30% đến 40% trong đó nhóm vô sinh biết rõ nguyên nhân chiếm tỉ lệ khoảng 80% còn lại 20% vô sinh không rõ nguyên nhân. Trong số các cặp vô sinh biết rõ nguyên nhân thì tỉ lệ vô sinh do nữ chiếm 40%, vô sinh do nam chiếm 40%, còn lại 20% là vô sinh do cả nam lẫn nữ [38], [42], [47], [102], [149].

**** Tình hình vô sinh ở Việt Nam***

Tại Việt Nam theo Nguyễn Thị Xiêm và CS (2002) tỷ lệ vô sinh trên toàn quốc khoảng 15% [64]. Tỉ lệ này dao động theo mỗi nghiên cứu của từng tác giả, nhưng trung bình khoảng 10 - 15%. Số liệu này có những biến động ở những nghiên cứu khác nhau và cũng chỉ phản ánh phần nào con số thực về tỉ lệ vô sinh ở nước ta. Như vậy, mặc dù là một quốc gia có biểu đồ tăng dân số trẻ nhưng ước tính trên cả nước có khoảng 1 triệu cặp vợ chồng ở độ tuổi sinh sản bị vô sinh.

Xét về đặc điểm phân bố của nguyên nhân dẫn đến vô sinh theo các tác giả nghiên cứu đưa ra các kết quả khác nhau. Theo nghiên cứu của Trần Thị Trung Chiến, Trần Văn Hanh, Phạm Gia Khánh và CS thì nguyên nhân gây vô sinh do nam chiếm khoảng 40,8% trong số các trường hợp vô sinh. Một số nghiên cứu khác của Nguyễn Khắc Liêu và CS và CS (2003) được thực hiện trên 1000 cặp vô sinh tại bệnh viện Phụ Sản Trung ương thì tỉ lệ vô sinh do nữ chiếm 54% và vô sinh do nam giới chiếm khoảng 36% còn lại 10% là vô sinh không rõ nguyên nhân [28], [29].

Những con số nêu trên cũng phần nào cho thấy thực trạng tình hình vô sinh không chỉ là vấn đề của y học, mà còn ảnh hưởng đến các mặt đời sống xã hội.

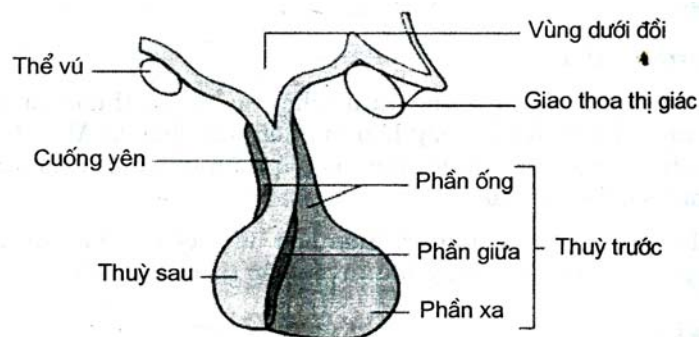
1.2. VAI TRỞ CỦA TRỘC: VÙNG DƯỚI ĐÔI - TUYẾN YÊN - BUÀNG TRỘNG

1.2.1. Vùng dưới đôi (Hypothalamus)

Vùng dưới đôi thuộc trung não, nằm quanh não thất 3 và nằm chính giữa hệ thống viền, tiết ra hormon giải phóng FSH và LH gọi là GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone). GnRH được giải phóng vào hệ thống mạch máu tới thùy trước tuyến yên qua sợi trục thần kinh và được bài tiết theo nhịp, cứ 1 đến 3 giờ GnRH được bài tiết một lần, mỗi lần kéo dài trong vài phút.

Tác dụng của GnRH là kích thích tế bào thùy trước tuyến yên bài tiết FSH và LH theo cơ chế GnRH gắn vào các thụ thể của tế bào thùy trước tuyến yên làm tăng tính thấm của màng tế bào đối với calci, khiến calci nội bào tăng lên và hoạt hoá các tiểu đơn vị của gonadotropin [13], [18]. Khi sử dụng GnRH liều cao hoặc liên tục kéo dài sẽ làm nghẽn kênh calci và dẫn đến làm giảm các thụ thể GnRH, do đó làm gián đoạn hoạt động của cả hệ thống. Vì vậy nếu thiếu GnRH hoặc nếu đưa GnRH liên tục vào máu thì cả FSH và LH đều không được bài tiết dẫn đến giảm nồng độ hai chất này trong máu. Đây là cơ sở của việc ức chế tuyến yên bằng GnRH agonist trong phác đồ dài [9], [13], [55].

1.2.2. Tuyến yên (Hypophysis)



Hình 1.1: Tuyến yên

Tuyến yên là một tuyến nhỏ nằm trong hố yên của xương bướm. Tuyến yên gồm 2 phần có nguồn gốc cấu tạo từ thời kỳ bào thai hoàn toàn khác nhau đó là thùy trước và thùy sau.

Thùy trước tuyến yên được cấu tạo bởi những tế bào có khả năng chế tiết nhiều loại hormon khác nhau, trong đó có các tế bào bài tiết hormon hướng sinh dục FSH và LH dưới tác dụng của GnRH [1], [13], [32], [36], [57], [39].

Mỗi hormon mang một đặc tính, tác dụng riêng nhưng có liên quan đến tác dụng hiệp lực:

* FSH: Có tác dụng: Kích thích các nang noãn của buồng trứng phát triển và trưởng thành, kích thích phát triển lớp tế bào hạt để từ đó tạo thành lớp vỏ của nang noãn.

* LH: Có tác dụng:

- Phối hợp với FSH làm phát triển nang noãn tiến tới trưởng thành.
- Phối hợp FSH gây hiện tượng phóng noãn.
- Kích thích tế bào hạt và lớp vỏ còn lại phát triển thành hoàng thể đồng thời duy trì sự tồn tại của hoàng thể.
- Kích thích lớp tế bào hạt của nang noãn và hoàng thể bài tiết progesteron và tiếp tục bài tiết estrogen [7], [15], [18], [65], [79].

1.2.3. Buồng trứng (Ovarian)

- Mỗi người phụ nữ có hai buồng trứng. Kích thước mỗi buồng trứng khoảng 2,5-5x2x1cm và nặng từ 4-8 gram. Buồng trứng có hai chức năng: chức năng ngoại tiết tạo ra các nang noãn và chức năng nội tiết tạo ra các hormon steroid sinh dục.

- Buồng trứng có rất nhiều nang noãn nguyên thủy. Ở tuần thứ 16-20 của thai nhi, buồng trứng có khoảng 6-7 triệu nang noãn nguyên thủy. Nhưng khi bé gái ra đời, số lượng các nang noãn giảm đi rất nhiều, chỉ còn khoảng 2 triệu nang noãn cho cả hai buồng trứng. Vào tuổi dậy thì, cả hai buồng trứng chỉ còn lại chừng 300.000 - 500.000 nang noãn. Tuy tốc độ giảm có chậm hơn, nhưng số lượng các nang noãn còn lại rất hạn chế. Sự giảm bớt số lượng các