

**ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**Đào Lan Hương**

**Nghiên cứu hiệu quả của phác đồ ngăn/ hMG và phác đồ  
ngăn/rFSH để xử trí buồng trứng đáp ứng kém trong  
thụ tinh ống nghiệm**

Chuyên ngành: Sản phụ khoa

Mã số : 62720131

Nghiên cứu sinh: Đào Lan Hương

Người hướng dẫn: PGS.TS.Nguyễn Việt Tiến

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự ra đời của Luise Brown vào năm 1978 tại Anh bằng phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm đã mở đầu cho phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm và đánh dấu một bước ngoặt lớn trong điều trị vô sinh, mang lại hạnh phúc được làm cha làm mẹ cho các cặp vợ chồng hiếm muộn trên toàn thế giới.

Một trong các quy trình quan trọng của thụ tinh trong ống nghiệm là khâu kích thích buồng trứng. Dưới tác động của thuốc kích thích buồng trứng, khoảng 80% các chu kỳ có đáp ứng buồng trứng phù hợp, 5-10% có xu hướng quá kích buồng trứng, nhưng có khoảng 10-20% buồng trứng đáp ứng kém hoặc hoàn toàn không đáp ứng [1]. Tỷ lệ buồng trứng đáp ứng kém trong thụ tinh ống nghiệm xảy ra vào khoảng 9 – 24% [2]. Hậu quả làm giảm số noãn thu được, giảm số phôi chuyên, giảm tỷ lệ thành công và làm tăng chi phí điều trị.

Cải thiện tỷ lệ có thai lâm sàng ở nhóm bệnh nhân này là một nhiệm vụ vô cùng khó khăn đối với những người thực hiện kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Ngoài việc cải tiến kỹ thuật trong Labo để tăng tỷ lệ làm tổ của phôi, các thay đổi trong phác đồ kích thích buồng trứng cũng rất được quan tâm nhằm mục đích thu được nhiều noãn tốt trước khi đi đến giải pháp cuối cùng là thụ tinh trong ống nghiệm xin noãn [2].

Sự ức chế tuyến yên của phác đồ ngắn không như phác đồ dài, không gây ức chế tuyến yên quá mức nên được ưu tiên sử dụng cho nhóm buồng trứng đáp ứng kém [3]. Ngoài ra, những bằng chứng thực nghiệm và lâm sàng chứng tỏ vai trò của LH trong sự phát triển nang noãn tối ưu, trưởng thành hoàn toàn nang noãn và gây phóng noãn [4]. Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng bổ sung LH cho nhóm buồng trứng đáp ứng kém làm tăng tỷ lệ thành công của các chu kỳ thụ tinh ống nghiệm trên nhóm bệnh nhân này [5],[6]. Tuy nhiên các nghiên cứu khác nhau đưa ra những kết quả khác nhau do cách lựa

chọn đối tượng nghiên cứu, thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu khác nhau nên vẫn chưa thống nhất được phương pháp nào thực sự hiệu quả.

Trung tâm Hỗ trợ sinh sản- Bệnh viện phụ sản Trung ương là một trung tâm thụ tinh ống nghiệm lớn nhất miền Bắc. Tỷ lệ buồng trứng đáp ứng kém ở nhóm dùng phác đồ dài là 21% [7]. Phác đồ ngắn kết hợp với FSH tái tổ hợp (rFSH) hoặc phác đồ ngắn bổ sung LH là những lựa chọn đầu tay với nhóm bệnh nhân có tiền sử hoặc có nguy cơ đáp ứng kém [8]. LH có thể là LH tái tổ hợp, cũng có thể từ hMG (Human Menopausal Gonadotropin). Trên thị trường hiện nay không có chế phẩm LH tái tổ hợp đơn thuần mà chỉ có chế phẩm FSH kết hợp với LH tái tổ hợp theo tỷ lệ 2:1 có giá thành cao. hMG có tỷ lệ giữa FSH và LH là 1:1 với giá thành rẻ hơn. Vì vậy LH có trong hMG là một lựa chọn khi cần phải bổ sung LH. Tuy nhiên việc sử dụng LH có trong hMG cũng còn nhiều tranh cãi và còn phụ thuộc vào kinh nghiệm riêng của từng bác sỹ. Hiệu quả của hMG với nhóm buồng trứng đáp ứng kém sẽ ra sao? Bổ sung LH có làm tăng nguy cơ hoàng thể hoá sớm không? LH có ảnh hưởng đến niêm mạc tử cung và tỷ lệ có thai như thế nào? Sự kết hợp giữa phác đồ ngắn với hMG (phác đồ ngắn/hMG) có thực sự hiệu quả như phác đồ ngắn với rFSH (phác đồ ngắn/rFSH)?

Để trả lời những câu hỏi trên, nhằm tìm ra phác đồ kích thích buồng trứng có hiệu quả đối với nhóm buồng trứng đáp ứng kém trong thụ tinh ống nghiệm chúng tôi tiến hành nghiên cứu:

***“Nghiên cứu hiệu quả của phác đồ ngắn/hMG và phác đồ ngắn/rFSH để xử trí buồng trứng đáp ứng kém trong thụ tinh trong ống nghiệm”*** với các mục tiêu sau:

- 1. Đánh giá hiệu quả của phác đồ ngắn/hMG và phác đồ ngắn/rFSH để xử trí buồng trứng đáp ứng kém trong thụ tinh trong ống nghiệm tại bệnh viện Phụ sản Trung ương.***
- 2. Phân tích một số yếu tố liên quan đến kết quả kích thích buồng trứng - thụ tinh trong ống nghiệm của hai phác đồ này.***

# CHƯƠNG 1

## TỔNG QUAN

### 1.1. KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG TRONG THỤ TINH ỒNG NGHIỆM

#### 1.1.1. Sinh lý sự điều hoà hoạt động sinh dục nữ

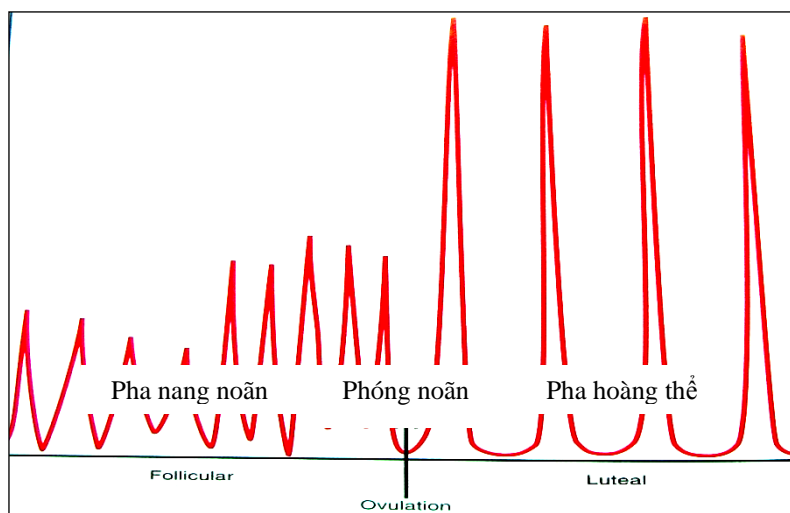
Để có thuốc và phác đồ kích thích phù hợp với sinh lý của người phụ nữ, các nhà khoa học đã dựa trên nguyên lý sự điều hoà hoạt động sinh dục nữ, sinh lý phát triển nang noãn và noãn của buồng trứng trong chu kỳ kinh nguyệt.

##### 1.1.1.1. Vùng dưới đồi

Sinh lý sinh sản nữ được điều hoà bởi trục dưới đồi-tuyến yên-buồng trứng. Vùng dưới đồi là một cấu trúc thuộc não trung gian, nằm quanh não thất ba và nằm chính giữa hệ thống viền (limbic). Vùng dưới đồi chế tiết ra GnRH là một decapeptid gồm 10 acid amin Pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub> [9], [10].

Tác dụng của GnRH là kích thích tế bào thùy trước tuyến yên bài tiết FSH và LH. Vắng mặt GnRH hoặc nếu đưa GnRH vào máu liên tục đến tuyến yên thì cả FSH và LH đều không được bài tiết [10].

Nhịp bài tiết GnRH trong pha nang noãn là 1 giờ, trong pha hoàng thể là 2-3 giờ. Sự bài tiết gonadotropins bình thường cần sự bài tiết GnRH theo tần số và biên độ phù hợp [11].



**Hình 1.1: Sự bài tiết GnRH theo nhịp trong pha nang noãn và pha hoàng thể [11]**

#### **1.1.1.2. Tuyến yên**

Tuyến yên là một tuyến nhỏ đường kính khoảng 1cm, nặng từ 0,5- 1g. Tuyến yên nằm trong hố yên của xương bướm thuộc nền sọ. Tuyến yên gồm thùy trước và thùy sau. FSH và LH được bài tiết từ thùy trước của tuyến yên. Bản chất hóa học của FSH và LH đều là glycoprotein. FSH kích thích các nang noãn phát triển. LH phối hợp với FSH làm nang noãn phát triển tới chín, gây phóng noãn, kích thích những tế bào hạt và lớp vỏ còn lại phát triển thành hoàng thể, kích thích lớp tế bào hạt của nang noãn và hoàng thể bài tiết estrogen và progesteron [9].

#### **1.1.1.3. Buồng trứng**

##### **\* Sự hình thành của buồng trứng:**

Vào tuần thứ 8 của thời kỳ phôi thai, buồng trứng được hình thành do quá trình biệt hoá của tuyến sinh dục trung tính. Các nang noãn nguyên thủy được hình thành từ các dây sinh dục vỏ của tuyến sinh dục trung tính. Mỗi nang noãn nguyên thủy gồm có noãn bào I đang ngừng ở cuối giai đoạn tiền kỳ I và một hàng tế bào nang dẹt vây xung quanh. Buồng trứng có rất nhiều nang noãn nguyên thủy, số lượng nang noãn này giảm rất nhanh theo thời gian. Ở tuần thứ 30 của thai nhi, cả 2 buồng trứng có khoảng 6.000.000 nang

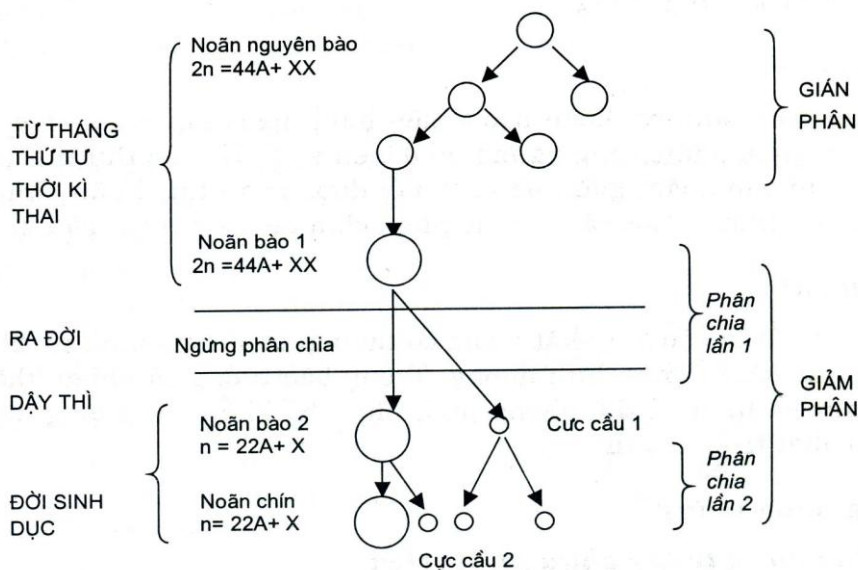
noãn nguyên thủy, đến tuổi dậy thì chỉ còn khoảng 40.000 nang. Trong suốt thời kỳ sinh sản (30 năm) chỉ có khoảng 400 – 500 nang này phát triển tới chín và phóng noãn hàng tháng. Số còn lại bị thoái hoá [12].

**\* Sự hình thành và phát triển của dòng noãn (Oogenesis):**

Sự phát triển của noãn là sự hình thành, lớn lên và trưởng thành của noãn. Quá trình này bắt đầu từ rất sớm trong bào thai và chấm dứt vào tuổi mãn kinh của người phụ nữ, gồm có 4 giai đoạn:

- Nguồn gốc ngoài cơ quan sinh dục của tế bào mầm nguyên thủy và sự di chuyển các tế bào mầm vào cơ quan sinh dục.
- Sự gia tăng số lượng các tế bào mầm bằng gián phân.
- Sự giảm chất liệu di truyền bằng giảm phân.
- Sự trưởng thành về cấu trúc và chức năng của noãn.

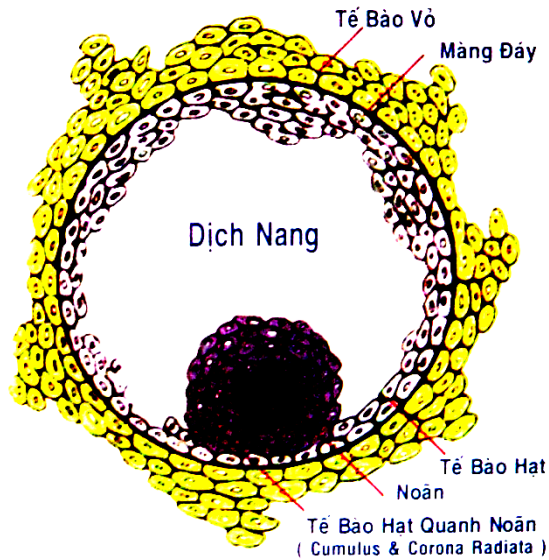
Những noãn chứa trong các nang noãn là những tế bào sinh dục gọi là dòng noãn. Từ đầu dòng đến cuối dòng có: noãn nguyên bào, noãn bào 1, noãn bào 2 và noãn chín [12], [13].



**Hình 1.2. Quá trình tạo noãn [12]**

**\* Cấu trúc của một nang noãn trưởng thành (nang de Graaf):**

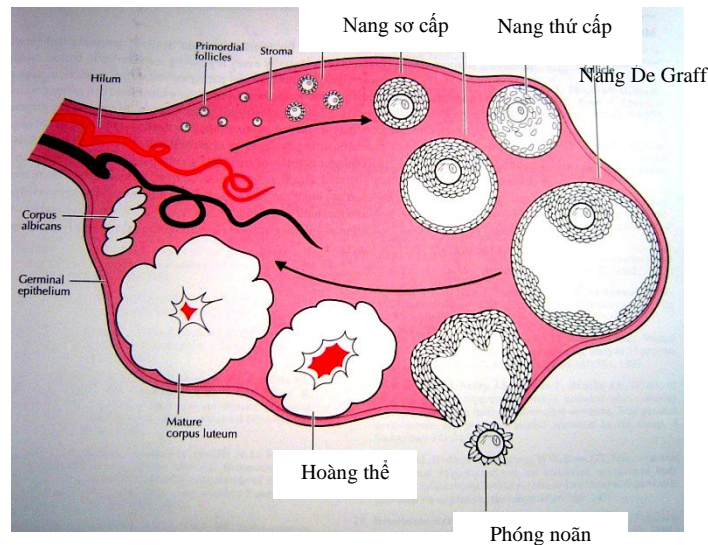
Cấu trúc của một nang de Graaf từ ngoài vào trong gồm tế bào vỏ ngoài, tế bào vỏ trong, hệ thống lưới mao mạch, màng đáy, lớp các tế bào hạt, khoang chứa dịch nang, noãn, các lớp tế bào hạt bao quanh noãn.



**Hình 1.3. Cấu trúc của nang noãn de Graaf [14]**

**\*Sự phát triển của nang noãn:**

Quá trình này bắt đầu từ sự phát triển của nang noãn nguyên thủy (primordial follicle), qua các giai đoạn nang sơ cấp (preantral follicle), nang noãn thứ cấp (antral follicle) và nang de Graaf. Một chu kỳ phát triển nang noãn trung bình kéo dài 85 ngày và thông thường chỉ có 1 nang de Graaf trưởng thành và phóng noãn trong một chu kỳ kinh [14].



**Hình 1.4. Sự phát triển của nang noãn [15]**

### 1.1.2. Cơ sở khoa học của kích thích buồng trứng

Mục đích của kích thích buồng trứng làm phát triển các nang noãn từ các nang nhỏ thành các nang noãn trưởng thành và sau đó hút được nhiều noãn có chất lượng tốt để làm thụ tinh trong ống nghiệm [16]. Cơ chế phát triển nang noãn và tăng hàm lượng estradiol trong quá trình phát triển nang noãn được hiểu biết qua khái niệm "ngưỡng FSH", "trần LH" và hệ thống hai tế bào, hai gonadotropins.

#### 1.1.2.1. “Ngưỡng” FSH (FSH threshold)

FSH đóng vai trò quan trọng trong quá trình tuyển mộ, chọn lọc và vượt trội của nang noãn. Một lượng nhất định FSH được bài tiết cần thiết để tạo nên sự phát triển của nang noãn gọi là ngưỡng “FSH”. “Ngưỡng” FSH không giống nhau đối với các nang noãn, cho nên để phát triển nhiều nang noãn thì lượng FSH phải vượt quá ngưỡng của các nang nhạy cảm ít nhất với FSH. Khái niệm về “ngưỡng” FSH cho thấy, sự tăng FSH trong giai đoạn đầu của chu kỳ là yếu tố then chốt trong quá trình tuyển mộ nang noãn. Duy trì hàm lượng FSH ở trên ngưỡng của các nang vượt trội cho đến giai đoạn nang noãn trưởng thành là yếu tố quan trọng của kích thích buồng trứng có kiểm soát [17].



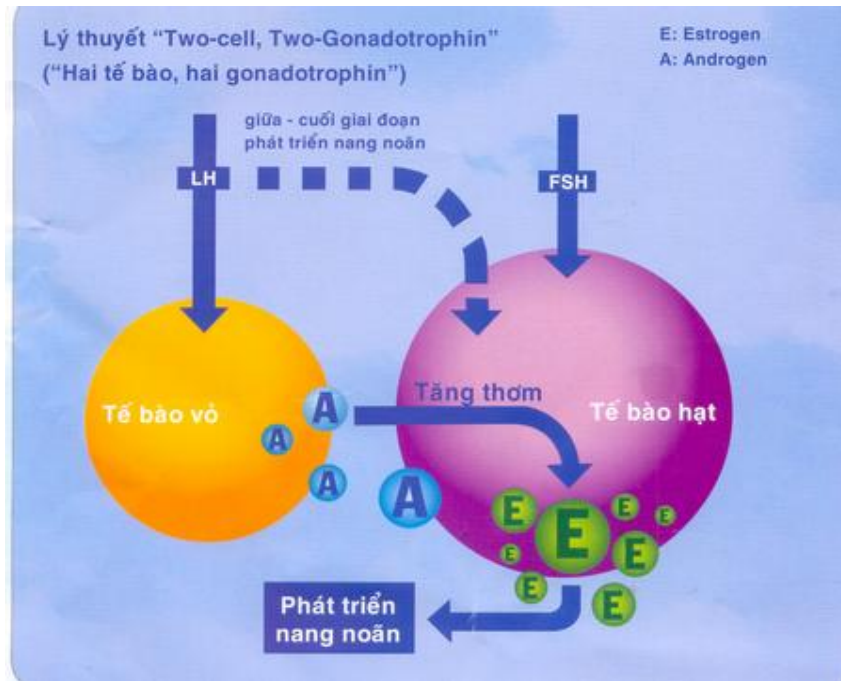
### ***1.1.2.2. “Trần” LH (LH ceiling)***

Các thụ thể LH có mặt ở trên các tế bào vỏ và xuất hiện trên tế bào hạt khi tế bào hạt được kích thích FSH đầy đủ. Sự phát triển này cho phép các tế bào hạt trưởng thành ở trong nang trước phóng noãn đáp ứng trực tiếp với LH. Những bằng chứng thực nghiệm và lâm sàng đã chứng tỏ rằng sự phát triển của nang noãn không cần đến LH nhưng LH có vai trò trưởng thành hoàn toàn nang noãn, noãn và gây phóng noãn [18], [19].

Mặc dù LH cần thiết cho việc tổng hợp estradiol và duy trì sự vượt trội của nang noãn, nhưng bằng chứng lâm sàng cho thấy, kích thích buồng trứng với hàm lượng LH quá mức sẽ ảnh hưởng không tốt đến sự phát triển bình thường của nang noãn. Tùy theo giai đoạn phát triển, LH vượt quá mức độ “trần” sẽ ức chế sự phát triển của tế bào hạt, khởi phát sự thoái hóa ở những nang chưa trưởng thành hoặc gây hoàng thể hóa sớm ở những nang trước phóng noãn [18], [19].

### ***1.1.2.3. Hệ thống hai tế bào, hai gonadotropins trong kích thích buồng trứng (two cells, two gonadotropins)***

Hai tế bào là tế bào hạt và tế bào vỏ. Hai gonadotropins là FSH và LH. FSH gắn với các thụ thể của nó trên tế bào hạt, kích thích sự phát triển của nang noãn và tạo nên sự hoạt động của enzym tạo vòng thơm (aromatase enzym). LH gắn với thụ thể của nó trên tế bào vỏ, kích thích tế bào vỏ sản xuất androgen. Dưới tác dụng của enzym tạo vòng thơm, androgen chuyển thành estradiol. Estrogen khởi phát đỉnh LH làm cho noãn trưởng thành, để gây phóng noãn, và phát triển hoàng thể [18].



Hình 1.5: Hệ thống hai tế bào, hai gonadotropins [20]

### 1.1.3. Khái niệm về “cửa sổ LH” trong kích thích buồng trứng

#### 1.1.3.1. Vai trò của LH trong một chu kỳ phát triển nang noãn tự nhiên

LH được tổng hợp bởi các tế bào hướng sinh dục ở thùy trước tuyến yên. Sự tiết LH bình thường phụ thuộc vào nhịp điệu chế tiết sinh học của GnRH, được cân bằng bởi cơ chế feedback âm và dương. Nồng độ estrogen cao ở pha nang noãn sẽ tạo feedback dương và nồng độ progesterone cao ở pha hoàng thể sẽ tạo feedback âm lên sự chế tiết LH. Như vậy, nếu nồng độ LH dưới mức tối thiểu cần thiết, thì nồng độ estrogen tổng hợp sẽ không đầy đủ cho sự phát triển của nang noãn và của niêm mạc tử cung [9].

