

CÁC PHÁC ĐỒ KÍCH THÍCH BUỒNG TRÚNG CƠ BẢN TRONG THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

BS. Phùng Huy Tuân

IVF Vạn Hạnh & Phòng khám Ngọc Lan

GIỚI THIỆU

Thành công của thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) phụ thuộc nhiều yếu tố, trong đó số lượng và chất lượng nang noãn chiếm vai trò rất quan trọng. Tỉ lệ thành công trong các chu kỳ điều trị sẽ tăng lên khi có kích thích buồng trứng (KTBT). Để một chu kỳ TTTON đạt hiệu quả, số lượng nang noãn trưởng thành cần đạt được khi KTBT khoảng 10-12 nang. Hai phác đồ KTBT thường được sử dụng trong TTTON là phác đồ GnRH agonist (phác đồ dài – down-regulation) và phác đồ GnRH antagonist.

VAI TRÒ CỦA GONADOTROPIN TRONG KÍCH THÍCH BUỒNG TRÚNG

FSH và LH có nguồn gốc từ tuyến yên, được tổng hợp chế tiết bởi một loại tế bào và chịu ảnh hưởng của GnRH. Mỗi hormone này chứa 2 tiểu đơn vị: tiểu đơn vị alpha giống nhau và tiểu đơn vị beta đặc trưng cho từng loại.

FSH và LH có vai trò quan trọng trong sự phát triển của nang noãn. Trong giai đoạn đầu của quá trình chiêu mộ nang noãn hay còn gọi là giai đoạn tiền hốc của nang

Bảng 1. Một số loại gonadotropin hiện có tại Việt Nam

Nhóm gonadotropin	Tên thương mại	Hãng sản xuất
hMG	Menogon 75IU	Ferring
	IVF M 75IU -150IU	LG
hMG tinh khiết	Menopur 75IU	Ferring
FSH tinh khiết cao	Fostimon 75IU	IBSA
FSH recombinant	Gonal F 75IU - 225IU - 300IU	Merck Serono
	Puregon 50IU - 100IU - 300IU - 600IU	MSD
FSH và LH recombinant	Follitrope 150IU - 225IU - 300IU	LG
Corifollitropin alfa	Pergoveris 150IU FSH + 75IU LH	Merck Serono
	Elonva 100µg - 150µg	MSD

noãn không phụ thuộc vào kích thích của gonadotropin. Khi hình thành hốc có đường kính khoảng 0,25cm, các nang noãn bắt đầu chịu tác động trực tiếp và phụ thuộc FSH. FSH tác động trực tiếp lên tế bào hạt, thúc đẩy sự phát triển và biệt hóa tế bào hạt bao gồm hoạt động của hệ thống thơm hóa trong tế bào hạt và sinh tổng hợp estrogen trong nang noãn phát triển. Khi nang noãn phát triển, FSH kích thích hình thành thụ thể LH trên tế bào hạt, làm nang trưởng thành nhạy cảm hơn với FSH và LH. Nang noãn có tế bào hạt đáp ứng nhất với FSH (có ngưỡng FSH thấp nhất) trở thành nang noãn đầu tiên có khả năng tiết estrogen, từ đó phản hồi âm lên tuyến yên ức chế FSH. FSH có thời gian bán hủy trong huyết thanh là 149 phút (từ 59 phút đến 250 phút) dài gấp 5 lần so với LH. Vì thời gian bán hủy dài, FSH không thể tăng hay giảm nhanh như LH.

LH tác động lên tế bào hạt thông qua thụ thể LH, đảm bảo tạo androgen trong suốt pha nang noãn. Androgen có vai trò lớn trong hoạt động thơm hóa, góp phần tạo estradiol cho tế bào hạt. LH điều khiển trực tiếp chức năng của tế bào hạt thông qua các thụ thể đặc biệt, những thụ thể này xuất hiện dần dần làm các nang noãn trưởng thành đáp ứng tốt hơn với FSH và LH. Ngoài ra, LH còn có vai trò trong sự phát triển của nang noãn vượt trội và sự thoái hóa của những nang nhỏ hơn. Nang noãn nhạy cảm nhất với FSH ở đầu chu kỳ là nang noãn đầu tiên tạo estrogen và có thụ thể LH trên tế bào hạt. Nhờ những thụ thể này và

khả năng đáp ứng với nồng độ thấp của FSH mà nang vượt trội vẫn có thể phát triển trong khi những nang nhỏ hơn thì không. Đỉnh LH giữa chu kỳ làm phóng noãn và hoàng thể hóa (Bảng 1).

VAI TRÒ CỦA GnRH AGONIST VÀ GnRH ANTAGONIST

GnRH có cấu trúc là một chuỗi polypeptide gồm 10 acid amin, được tổng hợp ở vùng dưới đồi, vận chuyển dọc theo sợi trực đến synapse và phóng thích thành nhịp vào hệ thống mao mạch của hệ cửa tuyến yên. Sự phóng thích theo nhịp này thay đổi tùy từng giai đoạn phát triển nang noãn, cuối pha nang noãn 71 phút/lần, cuối pha hoàng thể 216 phút/lần. Vì thời gian bán hủy quá ngắn (khoảng vài phút), không thể đo lường GnRH trong máu. GnRH gắn kết chọn lọc với các thụ thể đặc hiệu tại thùy trước tuyến yên, hoạt hóa hệ thống truyền tin nội bào, tạo chất truyền tin thứ 2, từ đó kích hoạt tạo cAMP, giải phóng calcium, tất cả hiện tượng trên sẽ kích thích tuyến yên sinh tổng hợp và chế tiết LH và FSH.

Cơ chế tác động của GnRH agonist

Các chất này được tạo nên bằng cách thay một hoặc hai acid amin (thường ở vị trí thứ 6 và thứ 10) bằng acid amin khác hay với các phân tử phức tạp hơn. Các chất GnRH agonist (GnRHa) có ái tính mạnh hơn với các thụ

thể của GnRH, có thời gian bán hủy dài hơn (80 phút) và có hoạt tính sinh học mạnh hơn GnRH từ 50 đến 100 lần.

Khi mới sử dụng GnRHa có tác dụng “flare-up” làm tăng tiết các gonadotropin từ tuyến yên. Sử dụng GnRHa liên tục sau 10-14 ngày sẽ dẫn đến tác dụng “down-regulation”, các thụ thể của GnRH mất đi và tác dụng trở hóa, do đó các GnRHa không thể gắn kết với các thụ thể. Từ đó, FSH và LH giảm và cuối cùng là loại trừ sự chế tiết FSH và LH từ tuyến yên do tuyến yên trở hóa với các kích thích của GnRHa. Tuy nhiên, sự chế tiết FSH và LH nội sinh sẽ trở lại như cũ khi ngưng sử dụng GnRHa.

Cơ chế tác động của GnRH antagonist

GnRH antagonist (GnRHant) cạnh tranh gắn kết với thụ thể GnRH, gây ra tác dụng ức chế có hồi phục lên sự chế tiết gonadotropin. GnRHant khi vào cơ thể gây ức chế ngay tuyến yên, không có tác dụng flare-up và hiện tượng mất thụ thể không xảy ra. GnRHant ức chế sự chế tiết LH và phòng ngừa đindh LH sớm. So với GnRHa, GnRHant cần một lượng thuốc lớn hơn để tạo ra tác dụng ức chế tuyến yên. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu đã cho thấy GnRHant có nhiều ưu điểm hơn so với GnRHa trong KTTB như: rút ngắn thời gian tiêm thuốc, giảm lượng gonadotropin sử dụng, tránh hình thành nang chúc năng, tạo sự tiện lợi hơn cho bệnh nhân nhưng vẫn duy trì được tỉ lệ có thai (Bảng 2).

Bảng 2. Các thuốc GnRH đồng vận và đối vận đang được sử dụng

		Tên thương mại	Đường sử dụng
GnRH agonist	Buserelin	Suprefact	Tiêm dưới da
	Goserelin	Zoladex	Tiêm dưới da
	Leuprorelin	Prostap SR	Tiêm dưới da
	Naferelin	Synarel	Xịt mũi
	Triptorelin	Diphereline	Tiêm dưới da
GnRH antagonist	Ganirelix	Orgalutran	Tiêm dưới da
	Cetorelix	Cetrotide	Tiêm dưới da

Phác đồ GnRH agonist (Phác đồ down-regulation)

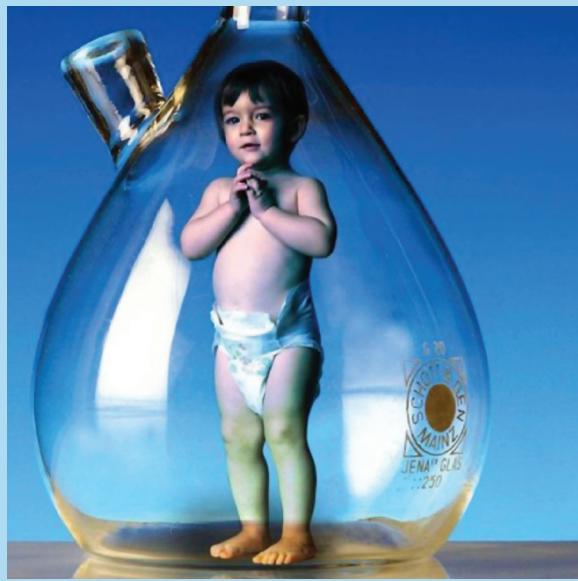
Sử dụng phối hợp giữa GnRHa và gonadotropin. Khi tiêm vào cơ thể, GnRHa ban đầu sẽ có tác dụng flare-up, tăng tiết FSH và LH trong thời gian ngắn. Tuy nhiên sau đó nếu cho liên tục, GnRHa làm giảm dần chức năng và số lượng các thụ thể của GnRH ở tế bào dẫn đến việc tuyến yên giảm đáp ứng với GnRH và giảm tiết FSH, LH (tác dụng down-regulation). Hiệu quả quan trọng của việc sử dụng GnRHa là ngăn chặn sự xuất hiện đindh LH sớm và hạn chế các tác dụng không mong muốn của LH nội sinh trong khi kích thích buồng trứng.

Ưu điểm

- Các nang noãn phát triển đồng bộ.
- Giảm tối thiểu nồng độ LH nội sinh gây ảnh hưởng lên chất lượng nang noãn.
- Tránh sự xuất hiện đindh LH sớm và hiện tượng hoàng thể hóa sớm.
- Ngăn ngừa rụng trứng sớm.
- Chủ động trong việc chọn thời điểm tiêm hCG.

Khuyết điểm

- Phác đồ kéo dài 4-5 tuần.
- Bệnh nhân tiêm thuốc dài ngày.
- Số ngày sử dụng FSH nhiều hơn, do đó lượng gonadotropin ngoại sinh nhiều hơn, làm tăng chi phí điều trị.



Phương pháp tiến hành

- Bệnh nhân được tiêm GnRHa trong 14 ngày từ ngày 21 vòng kinh hoặc ngày 1 của chu kỳ.
- Sau 14 ngày thử LH và E2 để kiểm tra xem đã đạt hiệu quả down-regulation chưa.
- Khi đã đạt hiệu quả down-regulation ($LH < 5 \text{ IU/ml}$ và $E2 < 50 \text{ pg/ml}$), cho FSH ngoại sinh kích thích buồng trứng.
- Liều FSH thay đổi từ 100-300IU, tùy thuộc vào tuổi, nội tiết cơ bản, AFC, BMI.
- Theo dõi sự phát triển nang noãn và độ dày nội mạc tử cung trên siêu âm và định lượng nội tiết LH, E2.
- Điều chỉnh liều FSH tùy thuộc vào số lượng nang phát triển và nồng độ E2.
- hCG khi có ít nhất 3 nang lớn nhất có đường kính $\geq 18 \text{ mm}$.
- Chọc hút trứng được thực hiện 34-36 giờ sau hCG.

Phác đồ antagonist

Các GnRHant có cấu trúc tương tự GnRH nhưng nhiều vị trí acid amin thay đổi, có tác dụng ức chế cạnh tranh với GnRH tại thụ thể gây ức chế tức thì hoạt động của

tuyến yên dẫn đến sự chế tiết FSH và LH nội sinh bị ức chế ngay lập tức. Cơ chế này giúp kiểm soát được LH khi KTBT. Khi phối hợp với FSH để KTBT, GnRHant được bắt đầu khi có nguy cơ xuất hiện đỉnh LH.

Ưu điểm

- KTBT sử dụng GnRHant giống với chu kỳ sinh lý hơn.
- Không có hiện tượng hình thành nang chúc nang.
- Rút ngắn thời gian kích thích buồng trứng.
- Lượng thuốc ít hơn cũng như thời gian tiêm thuốc ít hơn so với phác đồ down-regulation.
- Ít nguy cơ quá kích buồng trứng hơn so với phác đồ down-regulation.

Khuyết điểm

- Sự phát triển các nang noãn có thể không đồng bộ.
- Nguy cơ có đỉnh LH sớm có thể tăng.
- Số lượng trứng thu được có khuynh hướng thấp hơn.

Phương pháp tiến hành

- Bệnh nhân bắt đầu được tiêm FSH vào ngày 2 đến ngày 4 của chu kỳ kinh.
- Liều FSH thay đổi từ 100-300 IU/ngày, tùy thuộc vào tuổi, nội tiết cơ bản, AFC, BMI.
- Bổ sung GnRHant 0,25 mg/ngày vào ngày 5 của FSH (phác đồ cố định) hoặc khi có ít nhất 1 nang $\geq 14 \text{ mm}$ (phác đồ linh động).
- Theo dõi sự phát triển nang noãn trên siêu âm và định lượng nội tiết LH, E2.
- Điều chỉnh liều FSH tùy thuộc vào số lượng nang phát triển và nồng độ E2.
- hCG khi có ít nhất 2 nang lớn nhất có đường kính $\geq 17 \text{ mm}$.
- Chọc hút trứng được thực hiện 34-36 giờ sau hCG.

Theo dõi trong quá trình kích thích buồng trứng

Siêu âm và định lượng nội tiết cần được thực hiện trong quá trình KTTB, nhằm mục đích (1) xem hiệu quả down-regulation được chưa, (2) xác định liều đầu gonadotropin phù hợp, (3) theo dõi đáp ứng của buồng trứng và (4) xác định được thời điểm sử dụng hCG.

Siêu âm nang noãn

Siêu âm giúp đánh giá số lượng, kích thước và tốc độ phát triển của nang noãn để tối ưu hóa được sự đáp ứng của buồng trứng cũng như giảm thiểu được các nguy cơ biến chứng có thể xảy ra khi KTTB.

Đầu chu kỳ, đường kính nang noãn 2-5mm. Nang vượt trội được xác định vào ngày 6 hoặc 7 của vòng kinh với kích thước ≥12mm. Nang vượt trội phát triển trung bình 2 mm/ngày. Tỉ lệ trứng thu được và tỉ lệ thụ tinh tối ưu khi nang noãn có kích thước 14-22mm, số trứng thu được giảm khi nang trên 22mm.

Siêu âm khảo sát nội mạc tử cung

Đầu chu kỳ, nội mạc tử cung (NMTC) thường ≤5mm, độ dày tăng chậm trong vài ngày đầu của chu kỳ, tăng nhanh khoảng 1-2 mm/ngày vào 2 hay 3 ngày trước rụng trứng. Tỉ lệ có thai cao khi NMTC từ 10mm trở lên. Nguồn thấp nhất của độ dày NMTC để có thể có thai là khoảng 7mm và tỉ lệ có thai ít xảy ra khi NMTC dưới 7mm. NMTC có 3 dạng:

- **Dạng 1:** có hình hạt cà phê (3 đường tăng âm và 2 đường giảm âm) là hình ảnh đẹp nhất, thuận lợi cho việc làm tổ.
- **Dạng 2:** tăng âm toàn bộ, không có vùng giảm âm nào, là hình ảnh không thuận lợi cho làm tổ.
- **Dạng 3:** có 3 đường tăng âm, nhưng khác biệt với vùng giảm âm không rõ ràng, là dạng trung gian giữa dạng 1 và 2.

Xét nghiệm nội tiết

Định lượng LH, E2 và progesterone giúp đánh giá một cách tương đối về chất lượng nang noãn, phát hiện các bất thường trong quá trình phát triển nang noãn.

Nồng độ E2 tăng gấp ruồi hay gấp đôi ngày hôm trước báo hiệu nang noãn phát triển tốt. Nếu nồng độ E2 ít tăng có thể do chất lượng nang noãn kém, nang chín nồng có thể xảy ra hiện tượng hoàng thể hóa sớm. Sau down-regulation, E2<50 pg/ml, tác dụng down-regulation đã đạt. Nếu nồng độ E2 tăng cao, cần kiểm tra xem có nang chín nồng hoặc có thai tự nhiên hay không. Khi nồng độ E2>6.000 pg/ml, báo hiệu nguy cơ quá kích buồng trứng.

Nồng độ LH tăng gấp đôi so với nồng độ cơ bản của các ngày trước được xem là đỉnh LH và nếu xảy ra trước khi sử dụng hCG gây trưởng thành noãn được xem là đỉnh LH sớm. Do biên độ thấp và thời gian ngắn, đỉnh LH sớm thường không đủ để gây phóng noãn nhưng có thể gây nên hiện tượng hoàng thể hóa sớm làm giảm chất lượng noãn, từ đó giảm tỉ lệ thành công.

Progesterone trong pha nang noãn thường rất thấp <1 pg/ml, cuối pha nang noãn progesterone tăng nhẹ khoảng 1-1,2 pg/ml. Nếu nồng độ progesterone tăng cao >1,5 pg/ml thì có thể có hiện tượng hoàng thể hóa sớm.

Tài liệu tham khảo

1. Fritz MA và Speroff L (2011). Induction of ovulation. Clinical gynecology endocrinology and infertility. Fritz MA and Speroff L (eds). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 1293-1330.
2. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z (2009). Drugs used for controlled ovarian stimulation: clomiphene citrate, aromatase inhibitors, metformin, gonadotropins, gonadotropin-releasing hormone analogs, and recombinant gonadotropins. Textbook of assisted reproductive technologies., Vol 2., Third edition, Informa Healthcare, UK, 469-488.