

KÍCH THÍCH PHÓNG NOÃN TRONG SUY SỚM BUÔNG TRỨNG

Nguyễn Thành Khiêm^(*)

Mục tiêu: Thăm dò điều trị vô sinh cho những bệnh nhân có suy sớm buồng trứng bằng estrogen. **Phương pháp:** Báo cáo loạt ca, gồm 7 trường hợp suy sớm buồng trứng bằng cách cho mỗi chu kỳ uống Ovestin 1mg × 14 ngày rồi thuốc tránh thai Regulon 1 viên × 12 ngày. Sau mỗi chu kỳ, bệnh nhân sẽ hành kinh. Nếu đã từng hành kinh mà lại mất kinh thì là có thai, khám lại ngay để dùng estrogen và progesteron giữ thai. **Kết quả:** 3 trong 7 trường hợp đã có thai và 4 trường hợp còn lại đã bỏ nửa chừng sau khi dùng thuốc được 3-7 vòng, không có thai. **Kết luận:** Việc dùng estriol dài ngày từ 8 đến 9 vòng kinh nhân tạo như trên đã đủ giúp cho nang noãn của những người suy sớm buồng trứng trở nên đủ đáp ứng với FSH nội sinh ở nồng độ rất cao.

Abstract

Ovulation induction in a woman with premature ovarian failure

Objective: To explore efficacy of estrogen in treating infertility due to premature ovarian failure. **Methods:** Case-report including 07 case of premature ovarian failure taking ovestin 1mg per day for 14 days, followed by Regulon 1 tab per day for 12 days. After each cycle, the women regularly menstruated. In case of lack of menstrual bleeding of any cycle, the diagnostic of pregnancy may be established. Results: 3 women got pregnant after 8 or 9 cycles of treatment and gave birth to 3 healthy babies. The four other women who had early dropped out of the study after 3 to 7 cycles of treatment did not get conception. **Conclusion:** Long use of estriol from 8 to 9 artificial menstrual cycles helps follicles of premature ovarian failure to respond intrinsic FSH with very high levels.

^(*)Trường Đại học Y Hà Nội

Đặt vấn đề

Điều trị vô sinh bằng thuốc kích thích phát triển nang noãn như FSH liều cao cho

những trường hợp suy sớm buồng trứng hiện nay hầu như không còn dùng nữa vì không kết quả mà được thay thế bằng

phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm với noãn xin của người khác. Tuy nhiên, phương pháp này cũng phức tạp và tốn kém, ngoài khả năng chịu đựng của không ít người bệnh.

Vì những lý do trên, tôi thăm dò điều trị vô sinh cho những bệnh nhân có suy sớm buồng trứng bằng estrogen, hy vọng có thể áp dụng được dễ dàng và kinh tế hơn.

Tổng quan tài liệu

Trong y văn thế giới, chưa thấy có tác giả nào sử dụng estrogen để hỗ trợ cho phát triển nang noãn trong điều trị vô sinh, đặc biệt trong những trường hợp suy sớm buồng trứng.

Ở Việt Nam, mới có Nguyễn Khắc Liêu và cộng sự^[1] năm 2001 cho thấy estriol có khả năng tạo nang noãn trội trong những trường hợp vô sinh do kém phóng noãn và Nguyễn Thành Khiêm^[2] năm 2008 nghiên cứu, cho thấy những trường hợp vô sinh dùng estriol rồi GnRHa, năm 2009 nghiên cứu trên những người vô sinh dùng estriol rồi estradiol cùng với GnRHa^[3] có tác dụng phát triển nang noãn nhiều hơn một cách

có ý nghĩa thống kê so với những trường hợp chỉ dùng GnRHa đơn thuần.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 7 phụ nữ có tuổi từ 25t đến 39t tới khám vì bị suy sớm buồng trứng và vô sinh, trong đó có 2 trường hợp đã có 1 con và 5 trường hợp vô sinh nguyên phát.

Dựa vào đặc điểm hàm lượng estrogen rất thấp và FSH, LH rất cao trong máu của những người bệnh, chúng tôi chủ trương dùng phác đồ điều trị có estrogen, progesterin và không có FSH, LH.

Cụ thể, chúng tôi cho những vòng kinh nhân tạo gồm Ovestin (biệt dược của estriol) 1 mg/ ngày × 14 ngày, sau đó dùng thuốc tránh thai viên kết hợp Regulon mỗi ngày 1 viên × 12 ngày. Sau khi uống hết 26 ngày thuốc, nghỉ, đợi hành kinh. Khi bắt đầu hành kinh, lại uống ngay vòng kinh nhân tạo tiếp theo. Tiếp tục uống như thế, cứ 3 tháng một lần đến siêu âm theo dõi sau khi hết giai đoạn Ovestin. Sau mỗi vòng, nếu không thấy hành kinh thì đến thăm lại ngay để giữ thai, vì nghi có thai.

Kết quả nghiên cứu

Bảng 1. Tình hình bệnh nhân trước điều trị

Mã số bệnh nhân	Tuổi	Số năm mất kinh	Loại vô sinh I,II	Kích thước nang noãn (mm)	Độ dày nội mạc tử cung (mm)	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	Prolactin mIU/L	Estradiol (pmol/L)	Progesteron (nmol/L)
1	33	1,5	I	4	4	52	30	168	<37	3,7
2	39	10	I	4	5	77	72	161	<37	3,2
3	35	2,5	II	4,5	4,5	102	30	172	<37	3,8

4	33	1,5	II	4.2	5	114	34	138	<37	3,2
5	32	2	II	4,5	4,7	76	42	187	<37	2,8
6	27	3	I	3,6	5,3	72	31	146	<37	3,4
7	25	5	I	3,5	4,5	83	49	251	<37	3,3

Trong tất cả 7 trường hợp nghiên cứu đều được làm siêu âm đường âm đạo để đo kích thước nang noãn và độ dày của nội mạc tử cung cho thấy nang noãn đều rất nhỏ, dưới 5 mm đường kính, nội mạc tử cung rất kém phát triển, chỉ được 5,3mm trở xuống. Qua định lượng bằng EIA (Enzyme-Immuno-Assay) thấy FSH và LH đều cao gấp 2 lần so với ở ngày phóng noãn bình thường,

hàm lượng estradiol và progesteron lại rất thấp, còn hàm lượng prolactin thì bình thường. Tất cả các thăm dò nói trên đều phù hợp với chẩn đoán xác định là suy sớm buồng trứng trên những người bệnh ở tuổi từ 25t đến 39t. Thời gian mất kinh kéo dài là 1,5 năm đến 10 năm. Có 3 trường hợp là vô sinh thứ phát còn 4 trường hợp chưa có thai lần nào.

Bảng 2. Tình hình sau điều trị

Mã số bệnh nhân	Số vòng điều trị	Kích thước nang noãn (mm)	Độ dày nội mạc tử cung (mm)	Không có thai	Có thai	Đẻ thường	Mổ đẻ	Con trai/gái	Trọng lượng con	Tuổi con hiện tại (năm)
1	3	5	6	*						
2	3	4,5	5	*						
3	9	22	11		*		*	gái	3700g	5,8
4	9	19	10		*		*	trai	3200g	4,9
5	6	5,5	6	*						
6	8	18	9		*	*		trai	3100g	4,5
7	6	6	6,5	*						

Bảng 2 cho thấy mọi người bệnh được điều trị từng đợt 3 tháng. Sau mỗi đợt, người bệnh được làm siêu âm để đo kích thước nang noãn lớn nhất và độ dày của nội mạc tử cung vào ngày cuối của giai đoạn dùng estradiol.

Kết quả cho thấy vào vòng thứ 3, vòng thứ 6 đều có nang noãn nhỏ ≤ 6 mm và nội mạc tử cung mỏng $\leq 6,5$ mm.

Có 1 trường hợp (số 6) không đến siêu âm vào cuối giai đoạn dùng estradiol của vòng điều trị thứ 8 vì không hẹn, mà chỉ đến khi chậm kinh, siêu âm thấy có hoàng thể ở buồng trứng với kích thước 18 mm và nội mạc tử cung dày 9 mm. Trường hợp này có thai, sinh con trai, nặng 3100g.

Một trường hợp (số 3) vào vòng thứ 9 thấy nang noãn được 19 mm kèm theo nội

mạc tử cung 10 mm, có thai, mỡ đẻ, con gái nặng 3700g và một trường hợp khác (số 4) cũng vào vòng thứ 9 có nang noãn 22 mm và nội mạc tử cung 11 mm, có thai, mỡ đẻ, con trai, nặng 3200g.

Bàn luận

Trong phác đồ điều trị, chúng tôi dùng estriol để có thể dùng sớm ngay khi bắt đầu hành kinh sau mỗi vòng kinh nhân tạo, mà không ảnh hưởng đến sự hành kinh, vì estriol là một estrogen có tác dụng rất yếu lên nội mạc tử cung. Liều estriol 1 mg mỗi ngày × 14 ngày là theo công trình nghiên cứu của Nguyễn Khắc Liêu và chúng tôi công bố năm 2001 [1], có khả năng *tạo nang noãn trội* trong vòng kinh.

Qua kết quả nghiên cứu, chúng tôi thấy những trường hợp dùng vòng kinh nhân tạo với Ovestin trong 14 ngày, tiếp theo là 12 ngày dùng Regulon đều có khả năng gây hành kinh khi ngừng thuốc, nên có thể hẹn khám sau mỗi đợt là 3 tháng, bệnh nhân đỡ phải đi lại nhiều lần. Theo y văn, một nang noãn nguyên thủy muốn trở thành một nang noãn chín đòi hỏi một thời gian là 3 tháng.

Những trường hợp có nang noãn nhỏ đều có nội mạc tử cung mỏng là điều dễ hiểu vì những nang noãn nhỏ này chưa sản sinh được bao nhiêu estradiol, còn estriol đưa vào thì tác dụng rất kém lên sự phát triển của nội mạc tử cung.

Trong những trường hợp có nang noãn lớn, từ 18 mm đường kính trở lên đều có nội mạc tử cung phát triển tốt, dày ≥ 9 mm. Chúng tôi cho rằng các nang noãn chín nói trên đã sản sinh được nhiều estradiol, nên đã có tác dụng tốt lên sự phát triển của nội mạc tử cung.

Kết quả cho thấy khi dùng chưa đủ 8 vòng kinh nhân tạo, kích thước của nang noãn và độ dày của nội mạc tử cung đều kém so với

yêu cầu để có thể dẫn tới thụ thai. Có lẽ vì thế, 4 bệnh nhân đã bỏ cuộc sau khi dùng thuốc được từ 3 đến 7 vòng kinh nhân tạo mà tình hình không cải thiện gì.

Chúng tôi nghĩ rằng, trong những trường hợp suy sớm buồng trứng, khả năng phát triển của các nang noãn đã rất kém đáp ứng với FSH do vốn thiếu estrogen lâu ngày nên đã đòi hỏi phải kích thích lâu dài hơn so với những phụ nữ bình thường khác.

Trong những trường hợp có thai, đã có phóng noãn là lẽ tự nhiên vì có phóng noãn mới có thể có thai được, nang noãn đã đủ chín do đã đáp ứng đủ với FSH nội sinh cao, cộng thêm với nồng độ LH nội sinh cao kích thích phóng noãn.

Nội mạc tử cung đã phát triển, cho phép phôi làm tổ do có tác dụng estrogen và progesteron của hoàng thể. Thuốc tránh thai Regulon chỉ định muộn vào nửa sau của vòng kinh nhân tạo đã không có tác dụng ngăn cản sự làm tổ của phôi. Việc dùng Regulon của chúng tôi chỉ nhằm mục đích gây hành kinh cho người bệnh yên tâm và tiện theo dõi sự kết thúc của mỗi vòng điều trị.

Kết luận

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 7 trường hợp khi dùng dưới 8 vòng kinh nhân tạo, các nang noãn của người suy sớm buồng trứng chưa đủ độ nhạy để đáp ứng với FSH nội sinh dù ở nồng độ cao.

Mặc dầu với số lượng nghiên cứu còn ít, nhưng chúng tôi thấy việc dùng estriol dài ngày từ 8 đến 9 vòng kinh nhân tạo như trên đã đủ giúp cho nang noãn của những người suy sớm buồng trứng trở nên đủ đáp ứng với FSH nội sinh ở nồng độ rất cao này, dẫn tới phát triển nang noãn, phóng noãn và có thai trên 3 trường hợp trong số 7 trường hợp nghiên cứu.

Với kết quả này, Nguyễn Khắc Liêu cho rằng rất đáng khích lệ. Trong hơn 40 năm hành nghề phụ khoa của ông, điều trị ít nhất 20 trường hợp suy sớm buồng trứng,

mỗi người dùng trên 20 ống Humegon tiêm (mỗi ống chứa 75 IU FSH và 75 IU LH) mà không đạt được một trường hợp nào nang noãn chín và phóng noãn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Khắc Liêu, Vũ Văn Tâm, Nguyễn Thị Mai Anh, Nguyễn Văn Học, Nguyễn Thành Khiêm (2001), "Nghiên cứu ảnh hưởng của estriol lên chế tiết chất nhầy cổ tử cung và phát triển nang noãn", Tạp chí Phụ Sản, số 2 năm 2001.
2. Nguyễn Thành Khiêm (2008), "Nghiên cứu tác dụng hỗ trợ sinh sản của estriol trong kích thích buồng trứng bằng GnRHa", Tạp chí Phụ Sản, số 2 năm 2008.
3. Nguyễn Thành Khiêm (2009), "Nghiên cứu tác dụng hỗ trợ sinh sản của estriol rồi estradiol trong kích thích buồng trứng bằng GnRHa", Tạp chí Phụ Sản, tập 7, số 3-4 / 2009.