

**HỘI PHỤ SẢN KHOA VÀ SINH ĐẼ CÓ KẾ HOẠCH VIỆT NAM
(VINAGOFPA)**

CHI HỘI Y HỌC SINH SẢN VIỆT NAM (VSRM)

HƯỚNG DẪN THỰC HÀNH LÂM SÀNG

BỔ SUNG LH

TRONG KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG

THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

Phiên bản 1.0

Ngày 16 tháng 04 năm 2012

ĐẠI CƯƠNG

Sinh lý phát triển nang noãn ở buồng trứng cần cả 2 loại gonadotrophin FSH và LH. FSH cần thiết cho quá trình chiêu mộ và phát triển nang noãn cũng như kích thích hoạt động của men thơm hóa, thúc đẩy quá trình tổng hợp estrogen trong tế bào hạt. Ngoài ra, LH cũng có vai trò quan trọng trong sinh lý phát triển nang noãn (Hillier, 2001).

Vai trò LH trong sự phát triển nang noãn chu kỳ tự nhiên

- LH kích thích sự tổng hợp androgen ở tế bào vỏ, được vận chuyển qua tế bào hạt, là tiền chất tổng hợp estrogen ở tế bào hạt.
- Làm buồng trứng tăng nhạy cảm với FSH
- Trưởng thành noãn
- Phóng noãn
- Gia tăng khả năng hoàng thể hóa của nang noãn khi tiếp xúc với hCG
- Thụ thể LH còn được tìm thấy trên nội mạc tử cung (NMTC), do đó, có khả năng LH có vai trò trong quá trình làm tổ của phôi (Shemesh, 2001).

Khái niệm về cửa sổ LH trong kích thích buồng trứng thụ tinh trong ống nghiệm

- LH thấp <1,2 mIU/ml: sự phát triển nang noãn bị giảm, giảm tổng hợp hormone steroid, không có sự trưởng thành noãn hoàn toàn, tỉ lệ có thai thấp (Lahoud và cs., 2006; O’Dea và cs., 2008).
- LH cao >5 mIU/ml: thụ thể LH bị mất đi do quá trình điều hòa giảm thụ thể, ức chế sự tăng trưởng của tế bào hạt. Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) đưa đến tỉ lệ thụ tinh kém, làm tổ kém và tỉ lệ có thai kém (Shoham, 2002; Tesarik và Mendoza, 2002; Stanger và Yovich, 2005).
- 1,2 mIU/ml < LH <5 mIU/ml: sự phát triển nang noãn tối ưu và trưởng thành noãn hoàn toàn.

Các phác đồ kích thích buồng trứng (KTBT) trong TTTON đều ức chế LH nội sinh, do đó, về mặt lý thuyết, một số trường hợp cần bổ sung LH. Thực tế, có khoảng 10-12% người bệnh đáp ứng không phù hợp với các phác đồ KTBT hiện sử dụng, được cho là do thiếu LH (Hill và cs., 2012). Vì vậy, bổ sung LH trong KTBT TTTON là cần thiết và được áp dụng ở rất

hiều trung tâm TTTON. Tuy nhiên, trong thực tế, đối tượng nào có ích lợi từ bổ sung LH và cách bổ sung LH như thế nào là các vấn đề còn được tranh luận rất nhiều. Gần đây, các chuyên gia châu Á-Thái Bình Dương đã đưa ra đồng thuận về bổ sung LH trong KTBT TTTON dựa trên các chứng cứ y học hiện có (Wong và cs., 2011). Hướng dẫn lâm sàng trong bổ sung LH trong KTBT TTTON này được xây dựng dựa trên đồng thuận của các chuyên gia châu Á-Thái Bình Dương nhằm có các hướng dẫn cụ thể cho các bác sĩ trong thực hành lâm sàng.

HIỆU QUẢ CỦA BỔ SUNG LH TRONG KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG THỤ TINH TRONG ống NGHIỆM

Chúng tôi tóm lược một số nghiên cứu có thiết kế chặt chẽ trong đánh giá hiệu quả của bổ sung LH trong KTBT TTTON. Cho đến nay, có 5 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng (RCT) và 4 phân tích gộp (meta-analysis) được thực hiện về vấn đề này.

Kết quả từ 4 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng ghi nhận bổ sung LH giúp tăng tỉ lệ làm tổ của phôi ở bệnh nhân ≥ 35 tuổi (Bosch và cs., 2011; Humaidan và cs., 2004; Marrs và cs., 2004; Mattoras và cs., 2009). Tuy nhiên, một nghiên cứu lại không ghi nhận điều này (Fabregues và cs., 2006).

Hiện có 4 phân tích gộp so sánh 2 phác đồ KTBT: sử dụng FSH tái tổ hợp đơn thuần và FSH tái tổ hợp có bổ sung LH tái tổ hợp (Baruffi và cs., 2007; Kolibianakis và cs., 2007; Mochtar và cs., 2007; Oliveira và cs., 2007).

Bổ sung LH có ích lợi so với không bổ sung LH

- Số ngày KTBT ngắn hơn (Oliveira và cs., 2007).
- Số ống thuốc FSH tái tổ hợp cần sử dụng ít hơn (Oliveira và cs., 2007).
- Nồng độ estradiol cao hơn ở ngày tiêm hCG (Baruffi và cs., 2007; Oliveira và cs., 2007).
- Số noãn trưởng thành nhiều hơn ở những chu kỳ sử dụng phác đồ GnRH antagonist để KTBT (Baruffi và cs., 2007).
- Bổ sung LH giúp tăng tỉ lệ có thai ở người bệnh ≥ 35 tuổi (Mochtar và cs., 2007).
- Bổ sung LH giúp tăng tỉ lệ có thai ở người bệnh đáp ứng kém với KTBT (Mochtar và cs., 2007).

Bổ sung LH không khác biệt so với không bổ sung LH

Tỉ lệ làm tổ, tỉ lệ thai lâm sàng, tỉ lệ sảy thai và tỉ lệ trẻ sinh sống không khác biệt giữa nhóm bệnh nhân có hay không bổ sung LH.

Tuy nhiên, tổng số người bệnh gộp lại vẫn chưa đủ lớn để đưa đến kết luận. Hơn nữa, không có sự đồng nhất trong đặc điểm của người bệnh từ các nghiên cứu được gộp lại.

HƯỚNG DẪN LÂM SÀNG VỀ BỔ SUNG LH TRONG KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG THỤ TINH TRONG ống NGHIỆM

Đối tượng cần bổ sung LH

Dựa trên các bằng chứng y học hiện có, bổ sung LH có thể có ích lợi cho các đối tượng sau:

- Người bệnh suy buồng trứng trung tâm (nhóm 1 theo phân loại Không phóng noãn của Tổ chức Y tế Thế giới).
- Người bệnh có tiền sử đáp ứng kém với KTBT (<4 noãn với KTBT tiêu chuẩn, liều FSH tối thiểu 300 IU/ngày).
- Người bệnh có đáp ứng buồng trứng không tối ưu trong chu kỳ đang điều trị: ngày 6 của KTBT (không có nang noãn >10mm, E2<200 pg/ml, NMTC <6mm).
- Người bệnh ≥35 tuổi.

Loại LH bổ sung

LH có thể được bổ sung dưới 2 dạng: LH tái tổ hợp và LH trong hMG.

- LH tái tổ hợp là dạng LH ưu tiên khuyến cáo sử dụng vì tinh khiết, hoạt tính sinh học ổn định và định liều chính xác.
- LH trong hMG.

Liều lượng và thời điểm bổ sung LH

- Người bệnh suy buồng trứng trung tâm: bổ sung 75IU LH/ngày vào FSH đang sử dụng.
- Người bệnh có tiền sử đáp ứng kém với KTBT hay người bệnh đáp ứng buồng trứng không tối ưu hay người bệnh ≥ 35 tuổi: bổ sung 75IU LH/ngày, có thể lên đến 150IU LH/ngày vào FSH đang sử dụng.
- Thời điểm bắt đầu bổ sung LH: ngày 1 hay ngày 6-8 của KTBT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Baruffi, R., Mauri, A.L., Petersen, C., Felipe, V., Martins, A., Cornicelli, J., Cavagna, M., Oliveira, J., Franco, J. (2007). Recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-antagonist protocol: a meta-analysis. *Reprod. BioMed. Online* 14, 14–25.
2. Bosch, E., Labarta, E., Crespo, J., Simoń, C., Remohí, J., Pellicer, A. (2011). Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an age-adjusted analysis. *Fertil. Steril.* 95, 1031–1036.
3. Fabregues, F., Creus, M., Penarrubia, J., Manau, D., Vanrell, J.A., Balasch, J. (2006). Effects of recombinant human luteinizing hormone supplementation on ovarian stimulation and the implantation rate in down-regulated women of advanced reproductive age. *Fertil. Steril.* 85, 925–931.
4. Filicori, M., Cognigni, A.E., Tabarelli C, Pocognoli, P., Taraborelli S, Spettoli D, Ciampaglia, W. (2002). Stimulation and growth of antral ovarian follicles by selective LH activity administration in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 87, 1156 – 1161.
5. Hill MJ, Levy G, Levens ED (2012). Does exogenous LH in ovarian stimulation improve assisted reproduction success? An appraisal of the literature. *RBM Online*, article in press.
6. Hillier, S.G. (2001). Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Mol. Cell. Endocrinol.* 179, 39–46.
7. Humaidan, P., Bungum, M., Bungum, L., Andersen, C.Y. (2004). Effects of recombinant LH supplementation in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and stimulation with recombinant FSH: an opening study. *Reprod. BioMed. Online* 8, 635–643.
8. Kolibianakis, E.M., Kalogeropoulou, L., Griesinger, G., Papanikolaou, E.G., Papadimas, J., Bontis, J., Tarlatzis, B.C. (2007). Among patients treated with FSH and GnRH analogues for in vitro fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 13, 445–452.
9. Lahoud, R., Al-Jefout, M., Tyler, J., Ryan, J., Driscoll, G. (2006). A relative reduction in mid-follicular LH concentrations during GnRH agonist IVF/ICSI cycles leads to lower live birth rates. *Hum. Reprod.* 21, 2645–2649.
10. Marrs, R., Meldrum, D., Muasher, S., Schoolcraft, W., Werlin, L., Kelly, E. (2004). Randomized trial to compare the effect of recombinant human FSH (follitropin alfa) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment. *Reprod. BioMed. Online* 8, 175–182.
11. Matorras, R., Prieto, B., Exposito, A., Mendoza, R., Crisol, L., Herranz, P., Burgues, S. (2009). Mid-follicular LH supplementation in women 35–39 years undergoing ICSI cycles: a randomized controlled study. *Reprod. BioMed. Online* 19, 879–887.
12. Menon KMJ, Nair AK, Wang L (2006). A novel post-transcriptional mechanism of regulation of LH receptor expression by an RNA binding protein from the ovary. *Molecular and Cell Endocrinology* 246: 135-141
13. Mochtar, M.H., Van Der, V., Ziech, M., Van Wely, M. (2007). Recombinant luteinizing hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst. Rev.* 18, CD005070.

14. O’dea, L., O’Brien, F., Currie, K., Hemsey, G. (2008). Follicular development induced by recombinant luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in anovulatory women with LH and FSH deficiency: evidence of a threshold effect. *Curr.Med. Res. Opin.* 24, 2785–2793.
15. Oliveira, J.B.A, Mauri, A.L., Petersen, C.G., Martins, A.M.C., Cornicelli, J., Cavanha, M., Pontes, A., Baruffi, R.L.R, Franco, J.G. (2007). Recombinant luteinizing hormone supplementation to recombinant follicle-stimulation hormone during induced ovarian stimulation in the GnRH-agonist protocol: a meta-analysis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 24, 67–75.
16. Shemesh, M. (2001). Actions of gonadotrophins on the uterus. *Reproduction* 121, 835–842.
17. Shoham, Z. (2002). The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation. *Fertil. Steril.* 77, 1170–1177.
18. Stanger, J.D., Yovich, J.L. (1985). Reduced in-vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing-hormone levels during the follicular phase. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 92, 385–393.
19. Tesarik, J., Mendoza, C. (2002). Effects of exogenous LH administration during ovarian stimulation of pituitary down-regulated young oocyte donors on oocyte yield and developmental competence. *Hum. Reprod.* 17, 3129–3137.
20. Wong PC, Qiao J, Ho C, Ramaraju GA, Wiweko B, Takehara Y, Nadkarni PV, Cheng LC, Chen HF, Suwajanakorn S, Vuong TNL (2011). Current opinion on use of luteinizing hormone supplementation in assisted reproduction therapy: an Asian perspective. *RMB Online* 23:81-90.

BAN BIÊN SOẠN

Ban chỉ đạo

PGS TS Nguyễn Việt Tiến

GS BS Nguyễn Thị Ngọc Phượng

Tổ biên soạn

TS Lê Hoàng

ThS Vương Thị Ngọc Lan

ThS Lê Phương Lan

ThS Hồ Mạnh Tường

BS Âu Nhật Luân

BS Phùng Huy Tuân

ThS Giang Huỳnh Như

ThS Hoàng Thị Diễm Tuyết

PGS TS Quãn Hoàng Lâm