

## ĐẠI CƯƠNG

Hội chứng buồng trứng đa nang – HCBTĐN (PCOS: polycystic ovarian syndrome) là rối loạn nội tiết và chuyển hóa phổ biến, xảy ra trong khoảng 5-10% phụ nữ trong độ tuổi sinh sản (Thessaloniki consensus, 2008). Người mắc HCBTĐN có nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau, quan trọng nhất bao gồm rối loạn phóng noãn, các dấu hiệu cường androgen và hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm. Các biểu hiện thay đổi rất nhiều giữa các cá thể, chủng tộc và vùng miền khác nhau. Trên từng cá thể, biểu hiện của HCBTĐN cũng có thể thay đổi tùy theo các giai đoạn khác nhau của cuộc sống.

Các nghiên cứu về HCBTĐN trên thế giới khá nhiều, tuy nhiên, các tiêu chuẩn chẩn đoán cũng như chiến lược điều trị được sử dụng trong các nghiên cứu rất khác nhau làm cho sự hiểu biết về hội chứng này càng phức tạp hơn. Gần đây, các chuyên gia Châu Âu, Mỹ, Châu Á-Thái Bình Dương đã tổ chức hội nghị đồng thuận về tiêu chuẩn chẩn đoán và chiến lược điều trị hiếm muộn cho các người mắc HCBTĐN dựa trên các bằng chứng y học hiện có.

Hướng dẫn lâm sàng này được thực hiện chủ yếu dựa trên đồng thuận của các chuyên gia thế giới về tiêu chuẩn chẩn đoán (Rotterdam consensus, 2003) và chiến lược điều trị hiếm muộn (Thessaloniki, 2007) với một số bổ sung dựa trên các nghiên cứu về HCBTĐN ở người Việt Nam và một số chứng cứ mới nhất trên y văn thế giới về HCBTĐN.

# MỘT SỐ THUẬT NGỮ

Buồng trứng đa nang (BTĐN) trên siêu âm: là buồng trứng có sự hiện diện của  $\geq 12$  nang noãn có kích thước 2-9mm trên một mặt cắt và/ hay tăng thể tích buồng trứng ( $>10\text{mL}$ ).

Hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN) là tập hợp các triệu chứng liên quan đến hội chứng như rối loạn phóng noãn, cường androgen, BTĐN trên siêu âm.

Gây phóng noãn (ovulation induction): gây phóng đơn noãn.

Kích thích buồng trứng (controlled ovarian stimulation hay ovarian stimulation): là kích thích sự phát triển đa noãn bằng cách sử dụng thuốc để làm tăng FSH nội sinh hay FSH ngoại sinh.

Đề kháng với clomiphene citrate được định nghĩa là những bệnh nhân không phóng noãn sau 3-6 chu kỳ điều trị với clomiphene citrate.

## TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Hội chứng buồng trứng đa nang là một tập hợp của nhiều triệu chứng, do đó, không có một tiêu chuẩn đơn lẻ nào có đủ giá trị cho chẩn đoán lâm sàng. Các rối loạn hay bệnh lý khác có thể có các triệu chứng giống HCBTĐN cần được loại trừ như tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh, các loại u chế tiết androgen, hội chứng Cushing...

Hội chứng buồng trứng đa nang được chẩn đoán khi người bệnh có 2 trong 3 tiêu chuẩn:

- (1) Rối loạn phóng noãn hay không phóng noãn
- (2) Cường androgen được chẩn đoán bằng các dấu hiệu lâm sàng và/hay cận lâm sàng
- (3) Hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm

### Chẩn đoán rối loạn phóng noãn

Rối loạn phóng noãn được chẩn đoán trên lâm sàng thông qua các biểu hiện của rối loạn kinh nguyệt. Rối loạn kinh nguyệt thường theo kiểu kinh thưa (chu kỳ kinh nguyệt >35 ngày hay có kinh <8 lần/năm) hay vô kinh (không có kinh >6 tháng), hoặc vòng kinh ngắn (khoảng cách giữa 2 lần hành kinh <24 ngày).

### Chẩn đoán cường androgen

#### Lâm sàng

- (1) **Rậm lông** được xem là một chỉ điểm lâm sàng chính của cường androgen. Đa số các tác giả sử dụng thang điểm Ferriman -

Gallway cải tiến để đánh giá tình trạng rậm lông của người bệnh. Tuy nhiên, khi sử dụng “rậm lông” như một chỉ điểm của cường androgen, một số vấn đề cần được lưu ý như: (i) chưa có trị số tham khảo của dân số bình thường, (ii) đánh giá rậm lông vẫn khá chủ quan, (iii) trong thực hành lâm sàng, các bác sĩ ít khi sử dụng hệ thống đánh giá chuẩn Ferriman-Gallway và (iv) rậm lông thường ít biểu hiện ở phụ nữ gốc Đông Á so với các dân số khác.

- (2) **Mụn trứng cá** cũng được xem là một dấu hiệu của cường androgen, mặc dù, trong các nghiên cứu, tần suất chính xác của cường androgen ở những người bệnh có mụn trứng cá rất khác nhau, chủ yếu do chưa có sự thống nhất trong cách đánh giá mụn trứng cá.
- (3) **Hói đầu kiểu nam giới** cũng là một chỉ điểm của cường androgen, nhưng lại được nghiên cứu ít hơn các dấu hiệu khác. Ngoài ra, hói đầu đơn thuần có vẻ không đủ mạnh để chẩn đoán cường androgen, ngoại trừ ở các người bệnh có rối loạn phóng noãn.
- (4) **Béo phì** cũng là một biểu hiện lâm sàng của cường androgen, thường được đề cập ở người mắc HCBTĐN, nhất là ở khu vực Châu Âu và Mỹ. Béo phì ở người bị HCBTĐN thường theo kiểu trung tâm, được đánh giá bằng cách sử dụng chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index - BMI), chỉ số vòng bụng hay tỉ số eo hông (Waist-hip ratio - WHR). BMI  $>23 \text{ kg/m}^2$  được chẩn đoán thừa cân và  $>25 \text{ kg/m}^2$  được chẩn đoán béo phì. WHR  $>0,82-0,85$  hay chỉ số vòng bụng  $>80\text{cm}$  được xem là béo phì kiểu trung tâm (WHO, 2000).

### **Cận lâm sàng**

Chẩn đoán cường androgen trên cận lâm sàng được thực hiện bằng cách định lượng testosterone trong máu. Định lượng

testosterone toàn phần có độ nhạy kém trong chẩn đoán cường androgen. Định lượng testosterone tự do có giá trị dự báo cao hơn, nhưng có nhiều khó khăn trong phương pháp định lượng trực tiếp testosterone tự do. Do đó, hiện nay, chỉ số testosterone tự do (Free Testosterone Index - FTI) được khuyến cáo sử dụng để chẩn đoán cường androgen.

Công thức tính FTI như sau:

$$\text{FTI} = \text{Testosterone toàn phần} / \text{SHBG} \times 100$$

(SHBG: *Sex Hormone-Binding Globulin*)

FTI >6 được chẩn đoán là cường androgen.

## Chẩn đoán hình ảnh buồng trứng đa nang

Hình ảnh BTĐN được xem là một trong những tiêu chuẩn để chẩn đoán HCBTĐN. Dựa trên các bằng chứng y học hiện có, tiêu chuẩn siêu âm sau đây được xem là có đủ độ nhạy và độ đặc hiệu để chẩn đoán hình ảnh BTĐN: “Sự hiện diện của  $\geq 12$  nang noãn có kích thước 2-9mm trên một mặt cắt và/hay tăng thể tích buồng trứng ( $>10\text{mL}$ )”.

Một số lưu ý khi siêu âm đánh giá hình ảnh BTĐN:

- (1) Đặc điểm phân bố của các nang ở vùng ngoại vi buồng trứng, tăng thể tích và độ dày trên siêu âm của mô đệm buồng trứng không còn được quan tâm như trước đây. Chỉ một buồng trứng thỏa yêu cầu cũng đủ để chẩn đoán hình ảnh buồng trứng đa nang.
- (2) Người phụ nữ không sử dụng thuốc ngừa thai, thuốc kích thích buồng trứng 3 tháng trước đó.

- (3) Nếu có một nang >10mm trên buồng trứng, thực hiện siêu âm lại vào chu kỳ sau.
- (4) Thời điểm siêu âm vào ngày 3-5 ở những phụ nữ có chu kỳ kinh đều. Những phụ nữ có kinh thưa hay vô kinh có thể được siêu âm bất kỳ thời điểm nào hay vào ngày 3-5 sau khi gây ra huyết âm đạo bằng progestin.
- (5) Thể tích buồng trứng được tính bằng  $(0,5 \times \text{chiều dài} \times \text{chiều rộng} \times \text{độ dày})$ .
- (6) Một phụ nữ chỉ có hình ảnh BTĐN trên siêu âm mà không có rối loạn phóng noãn hay triệu chứng cường androgen (buồng trứng đa nang “không triệu chứng”) không nên được xem là có HCBTĐN cho đến khi có các biểu hiện lâm sàng khác.

# MỘT SỐ VẤN ĐỀ KHÁC CỦA HỘI CHỨNG BUỒNG TRÚNG ĐA NANG

## Kháng Insulin

Kháng insulin có liên quan với những bất thường sinh sản ở phụ nữ HCBTĐN. Kháng insulin được định nghĩa là tình trạng giảm sử dụng glucose qua trung gian insulin. Tuy nhiên, chẩn đoán tình trạng kháng insulin vẫn còn gặp nhiều khó khăn về mặt phương pháp và hơn nữa, giá trị của dấu hiệu này trong thực hành lâm sàng vẫn còn nhiều bàn cãi. Ngoài ra, các chuyên gia đã đề nghị không cần sàng lọc tình trạng kháng insulin trong dân số chung cũng như trong dân số có nguy cơ cao vì dấu hiệu này ít có giá trị trong tiên đoán các biến cố lâm sàng (American Diabetic Association, 1998).

Tần suất giảm dung nạp đường và đái tháo đường type II khá cao ở người bệnh bị HCBTĐN có béo phì, do đó, khuyến cáo chỉ cần thực hiện test dung nạp đường huyết 75g ở những người bệnh HCBTĐN có béo phì.

Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hóa ở phụ nữ HCBTĐN (có 3 trong 5 tiêu chuẩn)

Yếu tố nguy cơ	Ngưỡng bất thường
1. Béo phì ở bụng (đo vòng eo)	>80cm
2. Triglycerides	≥150 mg/dL
3. HDL-C	<50 mg/dL
4. Huyết áp	≥130 / ≥85
5. Đường huyết lúc đói và 2 giờ sau làm test dung nạp đường	110-126 mg/dL và/hay glucose sau 2 giờ 140-199 mg/dL

## Tăng Luteinizing Hormone (LH)

Nồng độ tuyệt đối LH trong máu và tỉ số LH/FSH tăng đáng kể trong phụ nữ có HCBTĐN. Điều này do tăng tần số và biên độ của xung LH. Tuy nhiên, nồng độ LH trong máu có thể bị thay đổi do hiện tượng phóng noãn thỉnh thoảng có xảy ra (khi đó, phóng noãn sẽ làm giảm nồng độ LH tạm thời), bởi BMI (nồng độ LH thường cao hơn ở người mắc HCBTĐN và gầy) và loại xét nghiệm được sử dụng để định lượng LH. Ngoài ra, sự ảnh hưởng của LH trên khả năng sinh sản vẫn còn bàn cãi. Do đó, các chuyên gia đề nghị không cần đưa định lượng LH vào tiêu chuẩn chẩn đoán HCBTĐN.



## Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của người bệnh HCBTĐN người Việt Nam

Các nghiên cứu về HCBTĐN trên người Việt Nam rất ít. Tìm tài liệu thông qua mạng internet, các tạp chí chuyên ngành trong nước và ngoài nước, các kỷ yếu của các hội nghị chuyên ngành, chúng tôi tìm được 5 nghiên cứu liên quan đến đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị hiếm muộn ở người bệnh HCBTĐN Việt Nam. Trong đa số các nghiên cứu, HCBTĐN được chẩn đoán dựa trên tiêu chuẩn của đồng thuận Rotterdam, 2003.

Về đặc điểm lâm sàng-cận lâm sàng của người bệnh HCBTĐN Việt Nam, có một số ghi nhận như sau:

- (1) **Rối loạn kinh nguyệt:** kiểu kinh thưa xảy ra ở khoảng 62-90% người bệnh (Vương Thị Ngọc Lan và cs., 2009; Phạm Chí Kông và cs., 2009, Trần Thị Lợi và cs., 2008; Trần Thị Ngọc Hà và cs., 2007) và vô kinh ở 5-7% người bệnh (Vương Thị Ngọc Lan và cs., 2009; Phạm Chí Kông và cs., 2009).
- (2) **Hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm:** xảy ra 87-95% người bệnh (Vương Thị Ngọc Lan và cs., 2009; Phạm Chí Kông và cs., 2009; Trần Thị Lợi và cs., 2008).
- (3) **Cường androgen:** tần suất cường androgen được chẩn đoán qua lâm sàng hay cận lâm sàng ở người bệnh HCBTĐN Việt Nam có vẻ thấp hơn so với các chủng tộc khác như Châu Âu, Mỹ hay Nam Á.

### Lâm sàng

- **Rậm lông:** 20-43% khi chẩn đoán bằng các dấu hiệu như có ria mép, lông bụng và ngực (Phạm Chí Kông và cs., 2009; Trần Thị

Ngọc Hà và cs., 2007); khoảng 54% khi sử dụng thang điểm Ferriman Gallway (Trần Thị Lợi và cs., 2008).

- **Mụn trứng cá:** xảy ra trong 39-50% (Phạm Chí Kông và cs., 2009; Trần Thị Lợi và cs., 2008).
- **Hói đầu kiểu nam giới:** 0% (Trần Thị Ngọc Hà và cs., 2007).
- **Béo phì:** rất ít xảy ra trong người bệnh HCBTĐN Việt Nam. Chỉ số khối cơ thể BMI  $>23 \text{ kg/m}^2$  xảy ra trong khoảng 9-20% người bệnh (Vương Thị Ngọc Lan và cs., 2009; Phạm Chí Kông và cs., 2009; Trần Thị Ngọc Hà và cs., 2007). Đa số người bệnh HCBTĐN Việt Nam thuộc dạng trung bình hay gầy với BMI trung bình là  $20,7 \pm 2,3$  (Vương Thị Ngọc Lan và cs., 2009). Tỷ số eo/hông trung bình là  $0,82 \pm 0,05$  (Trần Thị Lợi và cs., 2008).

### **Cận lâm sàng**

Trong đa số các nghiên cứu, chẩn đoán cường androgen được thực hiện bằng cách định lượng testosterone toàn phần. Tỷ lệ người bệnh có tăng testosterone toàn phần ( $>3,5 \text{ nmol/l}$ ) dao động từ 35-45,5% (Vương Thị Ngọc Lan và cs., 2009; Phạm Chí Kông và cs., 2009; Trần Thị Ngọc Hà và cs., 2007). Chỉ có một nghiên cứu sử dụng chỉ số testosterone tự do (FTI) như là chỉ điểm của cường androgen trên cận lâm sàng cho thấy tỷ lệ người bệnh có tăng FTI ( $>5,9$ ) là 60,9% (Giang Huỳnh Như và cs., 2007).

## ĐIỀU TRỊ

Điều trị HCBTĐN tùy theo triệu chứng than phiền chính của người bệnh và mong muốn có con hay không của người bệnh.

### Nhóm người bệnh không mong muốn có thai

Các vấn đề sức khỏe chính của nhóm người bệnh này là rối loạn kinh nguyệt/vô kinh, cường androgen (rậm lông, béo phì, mụn trứng cá, hói đầu) và hội chứng chuyển hóa (tiểu đường, tăng lipid máu).

#### **(1) Điều trị rối loạn kinh nguyệt**

Điều trị rối loạn kinh nguyệt cho người bệnh HCBTĐN bằng cách sử dụng progestogen hay viên tránh thai kết hợp dạng uống có thành phần ethinyl estradiol và các loại progestogen có tính kháng androgen (cyproterone, drospirenone). Cách điều trị này giúp điều hòa kinh nguyệt, do đó, làm giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung.

Một số lưu ý khi điều trị rối loạn kinh nguyệt:

- Điều trị progestogen cần kéo dài tối thiểu 12 ngày để có hiệu quả giảm nguy cơ tăng sinh nội mạc tử cung hay ung thư nội mạc tử cung.
- Gây bong nội mạc tử cung bằng thuốc viên ngừa thai phối hợp không nên liên tục mà chỉ thực hiện mỗi 3-4 tháng một lần vì các lo ngại về tác động của thành phần ethinyl estradiol trên một cơ địa béo phì và rối loạn chuyển hóa của HCBTĐN.

#### **(2) Ngừa thai cho người bệnh HCBTĐN**

Những phụ nữ có HCBTĐN nhưng không mong muốn có thai không có chống chỉ định ngừa thai bằng bất kỳ biện pháp nào.

Tuy nhiên, một vài đặc điểm của HCBTĐN như béo phì và kháng insulin có thể là chống chỉ định đối với viên tránh thai kết hợp dạng uống (The Amsterdam ESHRE/ASRM Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome, 2012).

## Nhóm người bệnh mong muốn có thai

Mục tiêu của hướng dẫn lâm sàng là các khuyến cáo cho các trường hợp mà HCBTĐN là nguyên nhân chính hoặc duy nhất gây vô sinh. Đối với các trường hợp có các nguyên nhân vô sinh phối hợp, hướng xử trí sẽ tùy từng trường hợp cụ thể.

Đối với nhóm người bệnh mong muốn có thai, điều trị chủ yếu là gây phóng noãn sao cho càng gần với tình trạng sinh lý càng tốt, nghĩa là gây phóng đơn noãn để tránh các nguy cơ hội chứng quá kích buồng trứng và đa thai.

### ***(1) Gây phóng noãn không dùng thuốc bằng cách giảm cân***

Chế độ ăn giảm năng lượng (giảm chất béo, tăng chất xơ) và tăng hoạt động cơ thể được khuyến cáo ở những người bệnh béo phì với hy vọng cải thiện tình trạng phóng noãn tự nhiên. Giảm cân 5% trọng lượng cơ thể có thể có ý nghĩa lâm sàng.

### ***(2) Clomiphene citrate (CC)***

Clomiphene citrate là lựa chọn đầu tay cho những phụ nữ HCBTĐN hiếm muộn, không có các yếu tố đi kèm khác như bất thường tinh trùng hay tổn thương, tắc ống dẫn trứng. Các yếu tố chính tiên lượng kết quả điều trị với CC là béo phì, cường androgen và tuổi của người phụ nữ. Đề kháng CC xảy ra trong 30% các người bệnh HCBTĐN.

*Liều sử dụng và thời gian điều trị*

Liều đầu của CC thường là 50 mg/ngày trong 5 ngày, bắt đầu từ ngày 2-5 của chu kỳ. Liều tối đa được khuyến cáo là 150 mg/ngày, không có bằng chứng y học cho thấy hiệu quả gây phóng noãn đạt được nếu sử dụng liều cao hơn. Thời gian điều trị nên giới hạn tối 6 chu kỳ gây phóng noãn, không bao giờ vượt quá 12 chu kỳ trong suốt cuộc đời sinh sản và cần có thời gian nghỉ giữa 3 chu kỳ kích thích buồng trứng liên tục. Nếu vẫn không có kết quả, nên cân nhắc sử dụng phương pháp khác gây phóng noãn như gonadotrophin hay nội soi đốt điểm buồng trứng đa nang.

### ***(3) Thuốc tăng nhạy cảm insulin - metformin***

Thuốc nhạy cảm insulin - metformin được sử dụng với mục đích phục hồi phóng noãn tự nhiên do tình trạng kháng insulin được cho là có vai trò trong việc gây không phóng noãn ở những người bệnh này. Tuy nhiên, theo các phân tích gộp, tỉ lệ phóng noãn và có thai của nhóm người bệnh sử dụng metformin không khác biệt so với nhóm dùng giả dược (Lord và cs., 2003; Tang và cs., 2010). Metformin dùng trước và trong chu kỳ hỗ trợ sinh sản không làm tăng tỉ lệ có thai và tỉ lệ trẻ sinh sống (Tso và cs., 2010).

Kháng insulin và rối loạn dung nạp đường thường xảy ra ở các người bệnh béo phì. Do đó, metformin được khuyến cáo sử dụng cho các người bệnh HCBTĐN béo phì và có kết quả test dung nạp đường bất thường. Metformin có tác dụng hỗ trợ giảm cân thông qua cơ chế tăng nhạy cảm insulin và giảm cường androgen.

Liều dùng: Metformin 500mg, 3 lần/ngày trong 1 tháng

Metformin 500mg, 2 lần/ngày trong 6 tháng

#### ***(4) Chất ức chế men thơm hóa***

Chất ức chế men thơm hóa, chủ yếu là Letrozole, chưa được công nhận là một loại thuốc sử dụng cho kích thích rụng trứng và cho những người mắc HCBTDN. Do đó, loại thuốc này không nên được sử dụng như lựa chọn đầu tay cho những người bệnh vô sinh có HCBTDN. Sự an toàn của thuốc cho thai chưa được chứng minh.

#### ***(5) Gây phóng noãn bằng gonadotropin***

Gây phóng noãn với gonadotrophin được xem là lựa chọn thứ hai sau CC ở những người bệnh thất bại với CC.

*Phác đồ gây phóng noãn sử dụng gonadotrophin*

Phác đồ tăng liều dần (Step-up protocol): Nguyên lý của phác đồ này là sử dụng liều đầu FSH rất thấp, sau đó tăng dần để đạt được nồng độ ngưỡng FSH vừa đủ gây sự phát triển đơn noãn. Liều đầu FSH sử dụng được khuyến cáo từ 37,5-50 IU/ngày trong 14 ngày (Alsina và cs., 2003; Leader và cs., 2006). Liều điều chỉnh bằng một nửa liều đang sử dụng, nghĩa là từ 25-37,5 IU/ngày trong 5 ngày. Ở người Việt Nam có BMI thấp, liều đầu có thể giảm xuống ở mức 25 IU/ngày và liều điều chỉnh là 25 IU/ngày (Vương Thị Ngọc Lan và cs., 2009).

#### ***(6) Nội soi đốt điểm buồng trứng đa nang***

Nội soi đốt điểm BTĐN cũng là chọn lựa hàng thứ hai cho những người bệnh kháng CC. Các kỹ thuật mổ nội soi khác như xẻ dọc buồng trứng hay cắt góc buồng trứng không được khuyến cáo sử dụng cho người mắc HCBTDN do nguy cơ suy buồng trứng và dính sau mổ cao. Do đó, chỉ có một chỉ định chính của đốt điểm BTĐN là những người bệnh vô sinh kháng CC.

Đốt điểm BTĐN không được chỉ định cho các người bệnh không đáp ứng hay đáp ứng quá nhiều với gonadotrophin. Ngoài ra, đốt điểm BTĐN cũng không được chỉ định cho các nguyên nhân ngoài vô sinh, ví dụ như để điều trị rối loạn kinh nguyệt hay cường androgen vì hiệu quả chưa rõ ràng và các nguy cơ của phẫu thuật này như dính hay suy buồng trứng sau mổ.

#### *Cách thực hiện*

Nội soi đốt điểm BTĐN có thể thực hiện bằng đốt điện hay laser. Không có sự khác biệt về kết quả giữa 2 phương pháp đốt điểm BTĐN bằng đốt điện hay bằng laser (Farquhar và cs., 2007). Số điểm đốt được đa số các tác giả áp dụng là 4-10, tuy nhiên, càng đốt nhiều điểm, nguy cơ suy buồng trứng sau mổ càng cao trong khi hiệu quả của đốt nhiều điểm hơn chưa được chứng minh. Do đó, 4 điểm đốt được xem là đã có thể hiệu quả mà ít biến chứng (Malkawi và cs., 2005).

Quy tắc “Tứ quý” được khuyến cáo sử dụng trong kỹ thuật nội soi đốt điểm BTĐN: tạo 4 điểm đốt, độ sâu của mỗi điểm đốt 4mm, sử dụng dòng điện 40w, thời gian đốt 4 giây.

Thời gian theo dõi đáp ứng của HCBTĐN sau mổ nội soi đốt điểm buồng trứng là từ 3-6 tháng. Không có bằng chứng để khuyến cáo lặp lại đốt điểm BTĐN, nếu thực hiện lần đầu không hiệu quả. Hiệu quả và biến chứng của đốt điểm BTĐN phụ thuộc rất nhiều vào kỹ năng của phẫu thuật viên.

#### ***(7) Thụ tinh trong ống nghiệm (In-Vitro Fertilization-IVF) và trưởng thành trứng trong ống nghiệm (In-Vitro Maturation of Oocytes-IVM)***

Thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) là chọn lựa hàng thứ ba sau khi thất bại với CC, gonadotrophin hay đốt điểm BTĐN.

Biến chứng quan trọng nhất của TTTON ở người có HCBTDN là hội chứng quá kích buồng trứng.

Phác đồ GnRH antagonist là phác đồ lựa chọn để kích thích buồng trứng cho người mắc HCBTDN (Lainas và cs, 2010) do nguy cơ hội chứng quá kích buồng trứng giảm hơn so với phác đồ dài sử dụng GnRH agonist. Đồng thời với phác đồ GnRH antagonist, hội chứng quá kích buồng trứng có thể được loại trừ gần như hoàn toàn bằng cách thay thế hCG bằng GnRH agonist để khởi động trưởng thành noãn.

Metformin liều 1500 mg/ngày, kéo dài khoảng 8 tuần trước TTTON có thể làm giảm nguy cơ hội chứng quá kích buồng trứng (Tso và cs, 2010).

Trưởng thành noãn trong ống nghiệm (IVM) là kỹ thuật chọc hút lấy noãn non từ buồng trứng không kích thích buồng trứng, nuôi cấy bên ngoài cơ thể tạo noãn trưởng thành, sau đó cho thụ tinh với tinh trùng tạo phôi và chuyển phôi vào buồng tử cung. Kỹ thuật này tránh được bất lợi của kích thích buồng trứng trong TTTON ở người bị HCBTDN và loại trừ nguy cơ hội chứng quá kích buồng trứng.



# TÓM TẮT

## CHẨN ĐOÁN HCBTĐN

1. Tiêu chuẩn chẩn đoán: khi người bệnh có 2 trong 3 tiêu chuẩn sau (sau khi đã loại trừ các bệnh lý gây tăng androgen):
  - a. Rối loạn phóng noãn
  - b. Cường androgen
  - c. Hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm
2. Tăng LH không còn được sử dụng như một tiêu chuẩn chẩn đoán.
3. Nên thực hiện test dung nạp đường 75g ở người bệnh HCBTĐN có béo phì.

## ĐIỀU TRỊ HCBTĐN

1. Điều trị rối loạn kinh nguyệt ở người mắc HCBTĐN không mong muốn có thai: sử dụng progestogen hay viên tránh thai phối hợp mà thành phần progestin có tính kháng androgen như ciproterone hay drospirenone. Gây bong niêm mạc tử cung bằng viên tránh thai phối hợp nên thực hiện mỗi 3-4 tháng/lần, không thực hiện liên tục và kéo dài (**Khuyến cáo GPP**).
2. Điều trị vô sinh ở người mắc HCBTĐN: mục tiêu là gây phóng đơn noãn để hạn chế biến chứng hội chứng quá kích buồng trứng và đa thai.
  - a. Lựa chọn 1: sử dụng clomiphene citrate (CC) đường uống, số chu kỳ sử dụng tối đa là 6 chu kỳ, liều tối đa là 150mg/ngày (**Khuyến cáo A**).
  - b. Lựa chọn 2: khi người bệnh đề kháng CC hay thất bại CC sau 6 chu kỳ sử dụng:
    - i. Gây phóng noãn bằng gonadotropin: sử dụng phác đồ liều thấp tăng dần với liều đầu được khuyến cáo từ 25-50 IU/ngày và liều điều chỉnh bằng phân nửa liều trước đó (**Khuyến cáo B**).
    - ii. Nội soi đốt điểm BTDN: đốt 4 điểm, độ sâu 4mm, dòng điện 40W và thời gian đốt 4 giây. Thời gian theo dõi sau đốt điểm buồng trứng đa nang là 3-6 tháng. Chỉ thực hiện đốt điểm BTDN với trường hợp HCBTĐN kháng CC. Không khuyến cáo lặp lại đốt điểm BTDN nếu lần đầu không hiệu quả (**Khuyến cáo B**).
  - c. Lựa chọn 3: thụ tinh trong ống nghiệm hay trưởng thành noãn trong ống nghiệm
    - i. Phác đồ GnRH antagonist được khuyến cáo sử dụng nhằm giảm nguy cơ hội chứng quá kích buồng trứng (**Khuyến cáo A**).
    - ii. Trưởng thành noãn trong ống nghiệm: tránh hội chứng quá kích buồng trứng ở người bị HCBTĐN có chỉ định thực hiện kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (**Khuyến cáo GPP**).
  - d. Metformin không được khuyến cáo sử dụng thường quy cho người bệnh PCOS với mục đích gây phóng noãn. Đối với người bệnh PCOS thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm, điều trị metformin trước KTBT giúp giảm nguy cơ quá kích buồng trứng (**Khuyến cáo A**).



# TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alsina JC, Balda JAR, Sarrío AR, et al. (2003) Ovulation induction with a starting dose of 50 IU of recombinant follicle stimulating hormone in WHO group II anovulatory women: the IO-50 study, a prospective, observational, multicenter, open trial. *Br J Obstet Gynaecol* 110, 1072-1077.
2. American Diabetic Association (1998). Consensus development conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care* 21:310-4.
3. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-sponsored 3<sup>rd</sup> PCOS consensus workshop group (2012). *Fertility and sterility*, 97, 28-38.
4. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P (2007). Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001122.
5. Giang Huỳnh Như & Vương Thị Ngọc Lan (2007). Tần suất tăng chỉ số testosterone tự do (FTI) ở người bệnh hiếm muộn do hội chứng buồng trứng đa nang. *Tài liệu hội thảo IVF Expert Meeting lần thứ 3*, Huế, p. 34-38.
6. Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Alexopoulou E, and Kolibianakis EM (2010). Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT). *Human Reproduction*, 25, 3, 683–689.
7. Lan VTN, Norman RJ, Nhu GH, Tuan PH, Tuong HM (2009). Ovulation induction using low-dose step-up rFSH in Vietnamese women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 18(4), 516-521.
8. Leader A, Monofollicular Ovulation Induction Study Group (2006). Improved monofollicular ovulation in anovulatory or oligo-ovulatory women after a low-dose step-up protocol with weekly increments of 25 international units of follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 85 (6), 1766-1773.
9. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. (2007). Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *New Eng J Med* 356 (6), 551-566.

10. Lord JM, Flight IH, Norman RJ (2003). Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 327, 951-953.
11. Malkawi HY, Qublan HS. Laparoscopic ovarian drilling in the treatment of polycystic ovary syndrome: How many punctures per ovary are needed to improve the reproductive outcomes. *J Obstet Gynaecol Research* 2005; 31:115–9.
12. Phạm Chí Kông, Phan Thị Kim Cúc (2009). Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của người bệnh hội chứng buồng trứng đa nang đến khám hiếm muộn tại Khoa Sản, bệnh viện đa khoa Đà Nẵng. *Thời sự Y học* 37: 2-5.
13. Rotterdam EHSRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). (2004) *Hum Reprod* 19, 41-47.
14. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH (2010). Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 11.
15. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Working Group (2008). Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 23 (3), 462-477.
16. Trần Thị Lợi, Lê Hồng Cẩm, Nguyễn Thị Hồng Thắm (2008). Kích thích rụng trứng bằng nội soi đốt điểm buồng trứng ở phụ nữ hiếm muộn có hội chứng buồng trứng đa nang. *Y học TP. Hồ Chí Minh* 4(12):380-385.
17. Trần Thị Ngọc Hà, Cao Ngọc Thành, Lê Việt Hùng, Phan Cảnh Quang Thông, Đinh Thị Minh Duy (2007). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng hội chứng buồng trứng đa nang ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. *Kỷ yếu hội nghị Phụ Sản toàn quốc*, p.203-209.
18. Tso LO, Costello MF, Andriolo RB, Freitas V (2010). Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 11.
19. World Health Organization (2000). *The Asia-Pacific perspective: Redefining Obesity and its treatment*. Health Communications Australia Pty Limited, Australia.

## PHỤ LỤC

# ĐỊNH NGHĨA VỀ CÁC MỨC ĐỘ CHỨNG CỨ VÀ XẾP HẠNG CÁC KHUYẾN CÁO LÂM SÀNG

(theo ESHRE)

### Các mức độ chứng cứ trong y học lâm sàng

---

Mức độ Chứng cứ

---

- |    |   |
|----|---|
| 1a | Tổng quan hệ thống và phân tích gộp từ các thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng.   |
| 1b | Ít nhất một thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng (randomized control trial – RCT).   |
| 2a | Ít nhất một nghiên cứu có đối chứng, có thiết kế tốt, không ngẫu nhiên.   |
| 2b | Ít nhất một nghiên cứu dạng thử nghiệm, có thiết kế tốt.  |
| 3  | Các nghiên cứu thiết kế tốt, nhưng không phải thực nghiệm, hoặc chỉ là nghiên cứu mô tả. Ví dụ như nghiên cứu so sánh, tìm mối tương quan, báo cáo loạt ca. |
| 4  | Ý kiến của hội đồng hay những tổ chức uy tín về chuyên môn, dựa trên kinh nghiệm.   |
-

## Xếp hạng các khuyến cáo lâm sàng

---

- A Có ít nhất một RCT ủng hộ (tương đương chứng cứ 1a, 1b).
- B Cần một số nghiên cứu lâm sàng có thiết kế tốt ủng hộ, nhưng không phải RCT (tương đương chứng cứ 2a, 2b, 3).
- C Cần các chứng cứ từ báo cáo/ý kiến của hội đồng chuyên gia. Ý kiến/kinh nghiệm lâm sàng của tổ chức chuyên môn uy tín (tương đương chứng cứ 4).
- GPP Khuyến cáo thực hành dựa trên kinh nghiệm lâm sàng của một nhóm chuyên gia.
- 

**GPP:** Good Practice Point (*kinh nghiệm thực hành lâm sàng*)

# BAN BIÊN SOẠN

## Ban chỉ đạo

PGS TS Nguyễn Việt Tiến

GS BS Nguyễn Thị Ngọc Phượng

## Tổ biên soạn

ThS Lê Phương Lan

ThS Vương Thị Ngọc Lan

TS Lê Hoàng

ThS Hồ Mạnh Tường

ThS Hồ Sỹ Hùng

ThS Giang Huỳnh Như

BS Âu Nhật Luân

TS Nguyễn Xuân Hợi

ThS Lê Quang Thanh