

KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG KÉP TRONG THỤ TINH ỚNG NGHIỆM: LIỆU CÓ THỂ LÀ MỘT CHIẾN LƯỢC MỚI CHO BỆNH NHÂN ĐÁP ỨNG BUỒNG TRỨNG KÉM?

Hồ Thị Thanh Tâm⁽¹⁾, Lê Minh Tâm⁽²⁾, Cao Ngọc Thành⁽²⁾
(1) Trường Cao đẳng Y tế Khánh Hòa, (2) Trường Đại học Y Dược Huế

1. Đặt vấn đề

Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng để làm thụ tinh ống nghiệm là một trong những thách thức lớn nhất trong hỗ trợ sinh sản, vì số lượng trứng thu được ít hoặc không có dẫn đến tỉ lệ thành công rất thấp và hủy chu kỳ cao [10,37]. Mặc dù nhiều phác đồ kích thích buồng trứng đã được thành lập, nhằm cải thiện kết quả lâm sàng cho đối tượng này nhưng hiệu quả chưa rõ ràng. Một đánh giá của thư viện Cochrane đã kết luận rằng thiếu bằng chứng để hỗ trợ bất kỳ chế độ đặc biệt nào trong kích thích buồng trứng làm thụ tinh ống nghiệm ở bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém [35].

Các phác đồ kích thích buồng trứng kinh điển đã trải qua vài thập niên đều bắt đầu trong giai đoạn nang noãn sớm hoặc trong vòng khoảng 10 ngày sau điều hòa giảm bởi GnRHagonist [28]. Gần đây nhờ vào những bằng chứng và khái niệm khoa học tương đối mới về sự phát triển nang noãn, những nang thứ cấp nhỏ quan sát được ở giai đoạn hoàng thể không nhất thiết thoái hóa theo chương trình mà có thể đang ở giai đoạn sớm của sự phát triển, đã

cung cấp cơ hội mới cho việc ứng dụng kích thích buồng trứng bắt đầu vào giai đoạn hoàng thể [3,31].

Từ nền tảng đột phá là kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể, các nhà khoa học đã mạo hiểm một bước xa hơn là kích thích buồng trứng kép: kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể theo sau một kích thích buồng trứng giai đoạn nang noãn, cung cấp hai lần thu trứng, trong cùng một chu kỳ kinh nguyệt cho bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém, nhằm thu được nhiều trứng, tạo được nhiều phôi có chất lượng, từ đó khắc phục nguy cơ hủy chu kỳ và cải thiện khả năng mang thai ở đối tượng này [22,38]. Tiếp cận mới mẻ đầy hứa hẹn này đang thu hút sự quan tâm, háo hức chờ đợi của các nhà nghiên cứu và lâm sàng. Tuy nhiên nó có tính thách thức lý thuyết truyền thống, vượt ra ngoài giới hạn thường quy của thụ tinh ống nghiệm và vẫn còn nhiều kiến thức liên quan chưa hiểu biết hết, nhiều câu hỏi chưa giải thích được. Vậy liệu kích thích buồng trứng kép có trở thành một chiến lược mới cho bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém hay không?

Tác giả liên hệ (Corresponding author):
Hồ Thị Thanh Tâm,
email: thanhtamhobs@yahoo.com
Ngày nhận bài (received): 10/06/2016
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
24/06/2016
Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 30/06/2016

2. Sự phát triển nang noãn

Sự phát triển nang noãn trải qua khoảng 12 tuần, tương ứng khoảng 3 chu kỳ kinh. Ở giai đoạn sau, tương ứng với chu kỳ kinh cuối quá trình này bắt đầu phụ thuộc nội tiết, đặc biệt là FSH.

Vào cuối giai đoạn hoàng thể, 1-2 ngày trước chu kỳ kinh mới do hoàng thể thoái hóa, FSH tuần hoàn tăng lên [18] và giữ bình nguyên trong giai đoạn nang noãn sớm, sau đó giảm dần ở nửa sau giai đoạn nang noãn muộn do hồi tác âm của Estrogen và Inhibin B lên vùng dưới đồi-tuyến yên.

Theo lý thuyết phát triển nang noãn truyền thống, mỗi chu kỳ chỉ có một đoàn hệ duy nhất khoảng 3-11 nang thứ cấp ở mỗi buồng trứng được chiếu mộ từ cuối giai đoạn hoàng thể của chu kỳ kinh trước đó, khi FSH tuần hoàn tăng lên [34]. Một nang trội duy nhất (nang giàu thụ thể FSH nhất), được tin là được chọn từ nhóm này, vượt trội từ giữa giai đoạn nang noãn, khi mà FSH tuần hoàn bắt đầu giảm làm cho tất cả các nang khác bị thoái hóa trong môi trường thiếu FSH. Nang trội tiếp tục phát triển và phóng noãn. [11,12,19] Sự phát triển nang thứ cấp được cho là độc quyền trong giai đoạn nang noãn [13,30,36].

Lý thuyết chiếu mộ một đoàn hệ nang noãn thứ cấp duy nhất cho một chu kỳ đến nay đã có những bằng chứng không phù hợp.

Từ năm 1952-1980, một vài báo cáo khi quan sát những buồng trứng bị cắt bỏ đã thấy nang thứ cấp có hiện diện ở giai đoạn hoàng thể, nhưng lúc này nó được cho rằng do những bất thường ở buồng trứng [4,7,16]. Năm 1983, McNatty đã đánh giá khả năng khỏe mạnh của nang thứ cấp dựa vào noãn bào có khả năng sống và tế bào hạt có thể sinh sôi, tác giả này kết luận có khoảng 6% nang thứ cấp là khỏe mạnh trong giai đoạn hoàng thể và tiếp tục phát triển đến trước rụng trứng tiếp theo là có xảy ra với số lượng rất giới hạn. Và như vậy nang thứ cấp được quan sát thấy trong giai đoạn hoàng thể không nhất thiết là đang thoái hóa theo chương trình mà có thể là đang trong giai đoạn sớm của phát triển nang noãn [31]. Đến 2003 Baerwald đã theo dõi sự phát triển nang noãn của 50 phụ nữ khỏe mạnh trong độ tuổi sinh sản, trong khoảng thời gian giữa hai lần phóng noãn bằng siêu âm, đã phát hiện có 68% phụ nữ xuất hiện 2 đợt, 32% phụ nữ xuất hiện 3 đợt nang thứ cấp

trong khoảng thời gian này, mỗi đợt có 4-14 nang đường kính $\geq 4-5\text{mm}$. Đợt nang trước phóng noãn là có nang kích thước lớn nhất, các nang thứ cấp trong giai đoạn hoàng thể không phát triển lớn như nang phóng noãn mà chỉ ở kích thước trung bình. Nghiên cứu này đã cung cấp một mô hình mới trong việc tìm hiểu sự phát triển nang noãn ở người và tiên lượng có thể có những ứng dụng mới trong kích thích buồng trứng [2]. Tác giả này gần đây cũng đã có bài tổng hợp lại sự phát triển nang noãn từ hơn 200 nghiên cứu trên Pubmed, kết luận rằng ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy có nhiều đợt nang thứ cấp được chiếu mộ, phát triển trong cùng một chu kỳ kinh nguyệt, một nang trội cũng có thể được chọn từ những đợt nang không phóng noãn. [1]

Từ lý thuyết chiếu mộ vài đợt nang thứ cấp cho một chu kỳ, một số nghiên cứu chọc hút trứng non cho IVF trong giai đoạn hoàng thể và kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể đã được thực hiện, bước đầu có kết quả khả quan.

Sơ lược tình hình kích thích buồng trứng ở bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém

Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng để làm thụ tinh ống nghiệm xảy ra với tần suất 9-24% [21]. Các tiêu chuẩn khác nhau, không thống nhất đã được dùng để xác định đáp ứng buồng trứng kém bao gồm: nồng độ đỉnh Estradiol thấp từ dưới 100-1000pg/ml, số nang noãn trưởng thành quan sát trên siêu âm ít từ dưới 2-5, số trứng thu được ít từ dưới 3-6, chu kỳ trước đó bị hủy, bị tăng số ngày, bị tăng tổng liều FSH ngoại sinh để kích thích buồng trứng do đáp ứng kém. Ngoài ra bệnh nhân còn được "dự đoán đáp ứng buồng trứng kém" dựa vào lớn tuổi (thường >40), có thăm dò dự trữ buồng trứng bất thường (FSH tăng, AFC giảm...), có tiền sử phẫu thuật trên buồng trứng, lạc nội mạc tử cung nặng... [35]. Để giảm thiểu sự thiếu đồng nhất, năm 2011 Hội Sinh sản và Phôi học Châu Âu (ESHRE) đã đưa ra tiêu chuẩn (Tiêu chuẩn Bologna): đáp ứng buồng trứng kém khi có ít nhất hai trong ba đặc tính sau (1) lớn tuổi hoặc có bất kỳ yếu tố nguy cơ của đáp ứng buồng trứng kém, (2) có tiền sử đáp ứng buồng trứng kém trước đó và (3) thăm dò đáp ứng buồng trứng bất thường [10].

Mặc dù không có định nghĩa thống nhất, nó được công nhận rộng rãi rằng những bệnh nhân

này phát triển ít nang noãn hơn và kéo theo ít trứng thu được và tỉ lệ thai rất thấp, đến mức có nhận định rằng mang thai sau thụ tinh ống nghiệm ở bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém gần như là kết quả may mắn hơn là một kết quả được mong đợi, tỉ lệ sinh sống từ 6,8-7,9% sau IVF cổ điển [10,37].

Để cải thiện đáp ứng với kích thích buồng trứng ở đối tượng này, nhiều chiến lược kích thích buồng trứng khác nhau được thành lập: các phác đồ khác nhau (phác đồ Long-GnRHagonist, Flare-up GnRHagonist, Stop-GnRHagonist, Phác đồ đối vận GnRHantagonist...), các liều FSH khác nhau (từ tối thiểu trong kích thích nhẹ để cân bằng hiệu quả và kinh tế, đến tối đa để cố gắng tăng thu trứng mà vốn là rất ít ỏi) và các hỗ trợ điều trị khác nhau (bổ sung một số nội tiết và thuốc trong hoặc trước kích thích buồng trứng: Testosterone qua da, hormone tăng trưởng, LH, DHEA, Estradiol và Aspirin liều thấp...). Tuy nhiên y văn so sánh hiệu quả các chiến lược kích thích buồng trứng ở đối tượng này là rất hạn chế và rất khó để có kết luận về chiến lược tối ưu, điều này là do các nghiên cứu thiếu một định nghĩa thống nhất, thiếu tính ngẫu nhiên, các liều Gonadotropin khác nhau, cỡ mẫu nhỏ [8,9,14].

Năm 2010 một phân tích từ thư viện Cochrane, tổng hợp từ nhiều nguồn tài liệu khoa học cho đến thời điểm 2008 về kích thích buồng trứng, chỉ lọc được 15 nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng. Phân tích này cố gắng để cung cấp cho bác sĩ lâm sàng với các dữ liệu rõ ràng hơn về tính hiệu quả và an toàn của các can thiệp khác nhau trong kích thích buồng trứng làm thụ tinh ống nghiệm ở bệnh nhân đáp ứng kém. Một số kết quả khiêm tốn được rút ra: Số lượng trứng thu được ít hơn có ý nghĩa ở phác đồ Long-GnRHagonist so với phác đồ Stop-GnRHagonist và phác đồ đối vận GnRHantagonist; Tổng liều Gonadotropin sử dụng là cao hơn có ý nghĩa ở phác đồ Long-GnRHagonist so với phác đồ Stop-GnRHagonist và phác đồ đối vận GnRHantagonist; Tỉ lệ hủy cao hơn có ý nghĩa ở phác đồ Flare-up GnRHagonist so với phác đồ Long-GnRHagonist. Không có nghiên cứu nào có một sự khác biệt trong tỉ lệ mang thai, sẩy thai và thai ngoài tử cung. Phân tích này đưa ra kết luận: Không có đủ bằng chứng để hỗ trợ việc sử dụng thường xuyên của bất kỳ sự can thiệp đặc biệt nào trong kích thích

buồng trứng làm thụ tinh ống nghiệm cho bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém. [35]

Và tình hình thực tế cho đến nay, xin trứng vẫn đang là lựa chọn ưu tiên cho bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém.

3. Kích thích buồng trứng kép: phác đồ Shanghai và điểm qua các nghiên cứu liên quan trên y văn

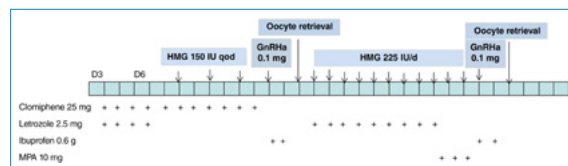
Từ những thành quả của kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể, các nhà nghiên cứu đã tiến đến kích thích buồng trứng kép: kích thích buồng trứng và thu trứng hai lần cả ở giai đoạn nang noãn và giai đoạn hoàng thể trong cùng một chu kỳ kinh. Có 3 báo cáo đầu tiên là các báo cáo một trường hợp, trong đó có một báo cáo của Kuang Y và cs, chính nhóm này đã có nghiên cứu thống kê đầu tiên về kích thích buồng trứng kép ở bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém, báo cáo lần đầu tại Hội nghị về "Những tranh luận trong Phụ khoa" tại Barcelona ngày 25-26/4/2014, sau đó đăng tải trên Reproductive BioMedicine Online. Nhóm của ông đã đặt tên cho phác đồ này là "phác đồ Shanghai".

Phác đồ Shanghai [22]

Nhóm của Kuang Y đã đưa ra giả thuyết rằng nhiều trứng và phôi có chất lượng có thể thu thêm được bằng cách tiếp tục kích thích buồng trứng sau khi chọc hút trứng từ kích thích buồng trứng nhẹ giai đoạn nang noãn. Điều này giúp giải quyết nhu cầu đôi khi cần thiết, tích lũy phôi từ vài lần thu trứng ở bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém.

Đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân vô sinh có đáp ứng buồng trứng kém theo tiêu chuẩn Bologna. Thiết kế nghiên cứu thí điểm thuần tập. Cỡ mẫu n=38. Mục tiêu nghiên cứu là đánh giá hiệu quả của kích thích buồng trứng kép ở bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém.

Phác đồ điều trị: Được tiến hành theo 2 giai đoạn



(1) Giai đoạn nang noãn

- Kích thích buồng trứng nhẹ: Clomiphene citrate 25mg/ngày, từ ngày 3 chu kỳ đến trước ngày

tiêm GnRHagonist để kích noãn và ngăn ngừa rụng trứng; Letrozole 2,5mg/ngày, từ ngày 3 chu kỳ, liên tục trong 4 ngày; HMG 150IU tiêm cách ngày, từ ngày 6 chu kỳ. GnRHagonist (triptorelin 0,1mg) được tiêm khi có 1-2 nang trội đạt đường kính 18mm. Ibuprofen 0,6g được cho ngày tiêm GnRHagonist và ngày sau đó, để phòng ngừa khả năng rụng trứng sớm trước khi chọc hút trứng. Chọc hút trứng được tiến hành sau tiêm GnRHagonist 32-36 giờ. Không chọc các nang noãn dưới 10mm.

- Trứng được thụ tinh bởi ICSI. Phôi ngày 3 loại 1 và 2 được trữ đông. Những phôi còn lại được nuôi cấy tiếp đến giai đoạn phôi nang ngày 5 hoặc ngày 6, phôi nang có hình thái tốt cũng sẽ được trữ đông.

(2) Giai đoạn hoàng thể: Siêu âm đầu dò âm đạo được thực hiện sau nhật trứng để xác định có tiếp tục kích thích buồng trứng lần 2 hay không. Tiêu chuẩn tiếp tục kích thích buồng trứng là hiện diện ít nhất 2 nang noãn có đường kính từ 2-8mm. Kích thích buồng trứng: Letrozole 2,5mg/ngày, từ ngày chọc hút trứng hoặc 1 ngày sau đó, đến khi có nang noãn đạt đường kính 12mm; HMG 225IU/ngày, bắt đầu cùng ngày Letrozole. Medroxyprogesteron acetate 10mg/ngày, được dùng thêm từ ngày kích noãn thứ 12 nếu ngày này nang trội lớn nhất có đường kính dưới 14mm, mục đích là để trì hoãn hành kinh, giúp tránh chọc hút trứng trong lúc có kinh và từ đó giúp phòng ngừa nhiễm trùng sau thủ thuật. GnRHagonist (triptorelin 0,1mg) được tiêm khi có 3 nang trội đạt đường kính 18mm hoặc 1 nang vượt quá 20mm. Ibuprofen được cho lại vào ngày tiêm GnRHagonist và ngày sau đó. Chọc hút trứng được tiến hành sau tiêm GnRHagonist 36-38 giờ. Thụ tinh và trữ phôi tương tự giai đoạn nang noãn.

Trữ phôi toàn bộ và chuyển ở chu kỳ sau là vì sự không đồng bộ của nội mạc tử cung với phôi. Mỗi chu kỳ chuyển không quá 2 phôi.

Kết quả nghiên cứu: Số trứng thu được trung bình là $1,7 \pm 1,0$ trong giai đoạn nang noãn so với $3,5 \pm 3,2$ trong giai đoạn hoàng thể ($p=0,001$). Số trứng MII trung bình là $1,4 \pm 1,0$ trong giai đoạn nang noãn so với $2,7 \pm 2,7$ trong giai đoạn hoàng thể ($p=0,008$). Tỷ lệ thụ tinh và tỷ lệ làm tổ từ trứng của 2 giai đoạn không khác biệt có ý nghĩa thống kê. Từ kích thích buồng trứng kép thu được 167 trứng và 26/38 bệnh nhân (68,4%) có 1-6 phôi trữ để chuyển ở chu kỳ sau. 21 bệnh nhân trải qua 23

chu kỳ chuyển phôi, kết quả có 13 thai lâm sàng. Tỷ lệ thai lâm sàng trên một chu kỳ kích thích buồng trứng kép là 34,2% (13/38). 5 bệnh nhân có phôi trữ chưa chuyển cho đến khi kết thúc nghiên cứu.

Trong nghiên cứu này chế độ kích thích buồng trứng ở hai giai đoạn nang noãn và hoàng thể là không tương đồng để so sánh số trứng thu được, tuy nhiên chất lượng trứng và phôi có được từ kích thích giai đoạn hoàng thể không khác biệt so với giai đoạn nang noãn. Kích thích buồng trứng kép đã tạo cơ hội thu thêm nhiều trứng và tạo được nhiều phôi trong một thời gian ngắn: không có chu kỳ hủy do không thu được trứng, 68,4% bệnh nhân có phôi trữ, như vậy chắc hẳn đã giảm căng thẳng và giảm bỏ trị ở bệnh nhân, đặc biệt là bệnh nhân không thu được trứng trong giai đoạn nang noãn như các phác đồ kinh điển. Quan trọng nhất, phác đồ này đã đưa đến kết quả thai lâm sàng là 34,2% cho mỗi chu kỳ điều trị ở bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém.

Nghiên cứu này cũng cho thấy chất lượng trứng và phôi thu được từ giai đoạn hoàng thể của phác đồ kích thích buồng trứng kép không bị tác động tiêu cực từ mũi tiêm GnRHagonist để trưởng thành trứng cuối giai đoạn nang noãn và từ sự tồn tại của hoàng thể, nồng độ progesterone cao trong giai đoạn hoàng thể.

Một phần trong thành công của kích thích buồng trứng kép cũng nhờ vào thành công của các kỹ thuật liên quan đến chuyển phôi trữ.

Các nghiên cứu về kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể và kích thích buồng trứng kép trước "phác đồ Shanghai"

Rombauts L và cs, 1998 [39]

Đây là nghiên cứu tiến cứu, ngẫu nhiên có đối chứng. Cỡ mẫu $n=40$. Tiêu chuẩn chọn là bệnh nhân có chu kỳ kích thích buồng trứng trước đó thu được 3-6 trứng. Mục đích nghiên cứu lợi ích của kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể ở bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém. Kích thích buồng trứng bằng HMG. Nhóm nghiên cứu hy vọng kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể cải thiện tiên lượng so với giai đoạn nang noãn, nhưng kết quả cho thấy số trứng thu được không khác biệt có ý nghĩa thống kê. Họ đã thất vọng vì đối tượng đáp ứng buồng trứng kém đã không hưởng lợi từ tiếp cận mới này, tuy nhiên nó đã cung cấp bằng chứng có thể kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể. Nghiên cứu này không

đánh giá tỉ lệ thụ tinh, làm tổ và mang thai. Nhóm Rombauts L kích thích giai đoạn hoàng thể với suy luận mở rộng của số chiều mộ cuối giai đoạn hoàng thể, bằng cách cung cấp FSH ngoại sinh trước khi FSH sinh lý tăng lên, để chiêu mộ được nhiều nang thứ cấp hơn. Ông vẫn được xem là người đầu tiên kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể, mặc dù trước đó đã có người thử đánh giá tác dụng của FSH ngoại sinh đến sự phát triển nang noãn tại các thời điểm khác nhau trong một chu kỳ kinh nhưng không thành công (vì chỉ dùng HMG 225IU liều duy nhất)

Kucuk T và Sozen E, 2007 [26]

Nghiên cứu tiến cứu, ngẫu nhiên có đối chứng. Cỡ mẫu n=42. Tiêu chuẩn chọn là thu được ít hơn 4 trứng ở chu kỳ IVF trước đó. Mục đích so sánh hiệu quả kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể với giai đoạn nang noãn ở bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém, bằng GnRHagonist kết hợp rFSH. Liều rFSH giai đoạn nang noãn là 450IU/ngày, giai đoạn hoàng thể là 150IU/ngày. Nghiên cứu này được thực hiện dựa trên lý thuyết chiêu mộ vài đợt nang thứ cấp cho một chu kỳ và thành quả từ nghiên cứu của Rombauts. Kết quả kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể so với giai đoạn nang noãn có số trứng MI cao hơn có ý nghĩa, nhưng tỉ lệ thai lâm sàng cao hơn không có ý nghĩa thống kê. Mặc dù vậy nó được cho rằng có thể là lựa chọn mới cho các trường hợp tuyệt vọng với kích thích buồng trứng kinh điển đã dùng liều FSH tối đa. Nghiên cứu này đã cho thấy chất lượng trứng thu từ giai đoạn hoàng thể có tiềm năng mang thai cao, tỉ lệ mang thai cao hơn dù không có ý nghĩa thống kê cũng mở ra một con đường mới đáng để theo đuổi với nghiên cứu lớn hơn.

Kansal Kalra S và cs, 2008 [20]

Thử nghiệm thí điểm nhân mở ngẫu nhiên này với n=18. Tiêu chuẩn chọn là hoặc dưới 5 nang trưởng thành, hoặc dưới 5 trứng thu được, hoặc hủy chu kỳ do đáp ứng kém ở chu kỳ IVF trước. 9 bệnh nhân được kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể và 9 bệnh nhân kích thích giai đoạn nang noãn, với 2 chế độ điều trị giống nhau là phác đồ đối vận linh hoạt với FSH 300IU/ngày. Sự phát triển nang noãn, nồng độ Estradiol huyết thanh, số trứng thu được, tỉ lệ thai và tỉ lệ sinh sống là không khác biệt giữa 2 nhóm. Nghiên cứu này đã chỉ ra rằng kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể bằng Gonadotropin là một phác đồ

thay thế hiệu quả, tiềm năng ở bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém khi các phác đồ khác thất bại. Hạn chế của nghiên cứu này là cỡ mẫu quá nhỏ.

Wolff MV và cs, 2009 [41]

Nghiên cứu này cho thấy lần đầu tiên kích thích buồng trứng được thực hiện ở giai đoạn hoàng thể cho đối tượng ung thư cần bảo tồn khẩn cấp khả năng sinh sản, duy trì cơ hội có con khi điều trị ung thư kết thúc. Đây là đối tượng mới, tìm kiếm sự hữu ích từ phác đồ kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể. Tùy vào thời điểm của chu kỳ khi bệnh nhân có chẩn đoán ung thư, đôi khi chờ kích thích buồng trứng vào đầu chu kỳ như phác đồ kinh điển phải mất thời gian đến 6 tuần trì hoãn để điều trị ung thư, có thể là rất nghiêm trọng. Cỡ mẫu n=40. Nghiên cứu thử nghiệm có đối chứng đa trung tâm, 12 bệnh nhân kích thích giai đoạn hoàng thể, 28 bệnh nhân kích thích giai đoạn nang noãn. Kết quả số trứng và chất lượng trứng thu được khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu này đã cung cấp một tiếp cận hữu ích cho những bệnh nhân ung thư cần bảo tồn khả năng sinh sản khẩn cấp và củng cố tính hiệu quả của phác đồ kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể.

Ứng dụng kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể và cả chọc hút trứng non trong giai đoạn hoàng thể cho một vài bệnh nhân ung thư đã được báo cáo rải rác sau đó [6,17,29,33]

Nana Kristin Buendgen, 2013 [32]

Đây là nghiên cứu bệnh chứng, tiến cứu ở bệnh nhân vô sinh có dự trữ buồng trứng bình thường. Cỡ mẫu n=10. Nghiên cứu này nhằm tìm kiếm, mở rộng lợi ích của phác đồ kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể cho đối tượng khác với đáp ứng buồng trứng kém, tìm kiếm khả năng thiết lập được một quy trình IVF khởi động độc lập với chu kỳ kinh. Kết quả: tính trên mỗi trứng thu được, liều FSH tăng gấp gần 3 lần so với kích thích buồng trứng giai đoạn nang noãn. Nghiên cứu này đưa ra vấn đề về tính đề kháng tương đối với đáp ứng của buồng trứng ở giai đoạn hoàng thể và kết luận kích thích hoàng thể là không khả thi cho việc sử dụng thường quy. Tuy nhiên nghiên cứu này có cỡ mẫu quá nhỏ.

Kuang Y và cs, 2013 [24]

Nhóm của Kuang Y đã thực hiện một nghiên cứu tiến cứu thuần tập về kích thích buồng trứng ở bệnh nhân vô sinh có dự trữ buồng trứng bình

thường, với cỡ mẫu lớn nhất so với các nghiên cứu về kích thích giai đoạn hoàng thể cho đến thời điểm này, n=242. Thời điểm rụng trứng được xác định hoặc bằng siêu âm theo dõi nang trội đã bị xẹp hoặc xét nghiệm LH nước tiểu dương tính hoặc progesterone tuần hoàn tăng $\geq 2\text{ng/ml}$. Ngay sau rụng trứng tự nhiên, kích thích buồng trứng với liều cố định: letrozole 2,5mg/ngày đến khi nang lớn nhất đạt 12mm, HMG 225IU/ngày. Chuyển phôi trừ vì nội mạc tử cung và phôi không đồng bộ. Nghiên cứu đã được báo cáo lần đầu tiên tại Hội nghị Châu Á Thái Bình Dương lần thứ V năm 2013.

Kết quả: Số lượng trứng thu được trung bình là $13,1 \pm 8,5$, số lượng phôi loại 1 trung bình là $4,8 \pm 4,1$, tỉ lệ làm tổ 40,37%, tỉ lệ thai lâm sàng 55,46% và tỉ lệ thai tiến triển 48,91%. Không có trường hợp nào xảy ra đỉnh LH sớm, không có quá kích buồng trứng trung bình và nặng.

Không có đỉnh LH sớm chưa hoàn toàn được hiểu rõ về cơ chế, có thể do các chất Steroid và Non-steroid như Inhibin, Activin... có vai trò ức chế tiết LH. 20%-25% chu kỳ kích thích buồng trứng giai đoạn nang noãn với HMG xuất hiện đỉnh LH sớm, làm hoàng thể hóa nang noãn, giảm chất lượng trứng thu được và phôi dưới mức tối ưu. Để khắc phục điều này, phác đồ kích thích giai đoạn nang noãn đã phải sử dụng GnRHagonist tro hóa tuyến yên hoặc GnRHantagonist, với chế độ theo dõi chặt chẽ bằng siêu âm và định lượng nội tiết. Điều này làm cho việc kích noãn trở nên phức tạp.

Không xảy ra quá kích buồng trứng vừa và nặng dù 1/4 số mẫu có hơn 20 trứng được chọc hút, có thể có vai trò của GnRHagonist trưởng thành nang noãn thay thế HCG, không chuyển phôi tươi và cũng có thể có vai trò của hoàng thể.

Kết quả thai tối ưu, liều Gonadotropin trung bình và khắc phục những hạn chế của các phác đồ kinh điển giai đoạn nang noãn đưa đến hy vọng mở rộng khả năng thiết lập kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể hoặc IVF thường quy mà khỏi động không phụ thuộc chu kỳ kinh, điều này đặc biệt thuận lợi đối với đối tượng cho trứng, không cần có sự đồng bộ với nội mạc tử cung.

Xu B và cs, 2013[42]

Đây là một báo cáo trường hợp, báo cáo đầu tiên về kích thích buồng trứng kép. Một bệnh nhân vô sinh nữ, 41 tuổi có dự trữ buồng trứng kém. Kích

thích nhẹ giai đoạn nang noãn bằng FSH 150IU/ ngày từ ngày 3, kèm Clomiphene citrate 50mg khi nang noãn lớn nhất đạt đường kính 10mm để ngăn chặn rụng trứng. GnRHagonist được tiêm ngày 15 khi nang lớn nhất đạt đường kính 18mm. Chọc hút trứng dưới siêu âm được thực hiện 21 giờ sau đó. Tuy nhiên không có trứng thu được. Kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể được bắt đầu 2 ngày sau. Chọc hút trứng sau HCG 25 giờ thu được 1 trứng. Kết quả tạo được 1 phôi tốt loại 2, giai đoạn 8 tế bào. Trường hợp này đã chứng minh rằng chất lượng trứng và phôi tốt có thể thu được ở giai đoạn hoàng thể từ phác đồ kích thích kép mà không bị tác động tiêu cực của mũi tiêm GnRHagonist cuối giai đoạn nang noãn, cũng như của nồng độ Progesteron cao trong giai đoạn hoàng thể.

Kuang Y và cs, 2013 [23]

Đây cũng là một báo cáo trường hợp về kích thích buồng trứng kép ở một bệnh nhân đáp ứng kém nhưng không phát hiện được rụng trứng tự nhiên, cũng không kích hoạt rụng trứng và trưởng thành nang noãn giai đoạn cuối. Quá trình theo dõi kích noãn nhận thấy 2 nang thứ cấp được chiêu mộ đợt đầu phát triển ở kích thước trung bình rồi biến mất, nồng độ Progesteron huyết thanh tăng lên 2,1ng/ml vào ngày 10 và tiếp tục tăng đến 19,2 ng/ml vào ngày 16. Kích noãn được tiếp tục sau ngày 10, một đợt nang thứ cấp mới 4-7mm xuất hiện và phát triển. Sau khi trưởng thành giai đoạn cuối bằng GnRHagonist, thu được 7 trứng, tạo được 4 phôi, trong đó 2 phôi loại 1 được trữ để chuyển ở chu kỳ sau. Một song thai hình thành, sinh được 2 bé khỏe mạnh, sau 3 năm theo dõi, đã phát triển thể chất và tinh thần trong phạm vi bình thường so với các bé thụ thai tự nhiên.

Báo cáo độc đáo này cho thấy kết quả phát triển thuận lợi của phôi và trẻ sinh ra từ trứng thu được nhờ kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể trong kích thích buồng trứng kép.

Mặc dù báo cáo sau nhóm của Xu B vài tháng nhưng thực sự nghiên cứu đã được thực hiện trước vài năm.

Hai báo cáo trường hợp về kích thích buồng trứng kép cùng với nghiên cứu về kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể của chính Kuang Y đã làm tiền đề để ông tiến hành nghiên cứu về "phác đồ Shanghai" và đã tìm ra ứng dụng có hiệu quả

vượt trội của kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể đó là ứng dụng trong kích thích buồng trứng kép ở bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém.

Các nghiên cứu về kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể và kích thích buồng trứng kép sau “phác đồ Shanghai”

“Phác đồ Shanghai” đã thực sự thu hút được sự quan tâm của nhiều nhà nghiên cứu. Kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể và kích thích buồng trứng kép được thảo luận tại nhiều hội nghị khoa học gần đây, cũng như một số bài báo đánh giá hiệu quả của nó có thể được tìm thấy trong thư viện Pubmed [15]. Các nghiên cứu được công bố ngày càng nhiều và được tóm tắt dưới đây.

Rebecca Moffat và cs, 2014 [38]

Đây chỉ mới là công bố kết quả ban đầu của một nghiên cứu tiến cứu về kích thích buồng trứng kép, của một nhóm nghiên cứu người Pháp được đặt tên là “phác đồ Duplex”. Kích thích buồng trứng thứ hai được thực hiện ngay sau thu trứng thứ nhất, hai chế độ điều trị tương đồng cho hai giai đoạn: FSH 300IU/ngày, Cetrorelix 0,25mg/ngày bắt đầu ngày 6 của FSH, Triptorelin 0,2mg để trưởng thành nang noãn. Kết quả ban đầu là kích thích buồng trứng giai đoạn nang noãn và giai đoạn hoàng thể cung cấp một số lượng tương đương tế bào trứng, phôi và hợp tử và do đó “phác đồ Duplex” cuối cùng tăng gấp đôi số lượng phôi nang so với một chu kỳ kích thích buồng trứng hỗ trợ sinh sản kinh điển trong thời gian ngắn dưới 30 ngày. Nghiên cứu này cũng cố thêm giá trị của kích thích giai đoạn hoàng thể so với kích thích giai đoạn nang noãn và giá trị của kích thích buồng trứng kép.

Chen H, Kuang Y và cs, 2015 [5]

Nghiên cứu hồi cứu có đối chứng này nhằm đánh giá kết quả thai kỳ và dị tật bẩm sinh của phôi có được từ kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể. Mẫu gồm 587 thai phụ kết quả từ phác đồ kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể, 1257 thai phụ kết quả từ phác đồ Short-GnRHagonist, 216 thai phụ kết quả từ phác đồ kích thích nhẹ. Kết quả không thấy sự khác biệt giữa 3 nhóm.

Li Y và cs, 2016 [26]

Đây là nghiên cứu so sánh phác đồ kích thích buồng trứng giai đoạn nang noãn với kích thích giai đoạn hoàng thể bằng Clomiphene citrate kèm HMG ở bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém. Cỡ

mẫu n=131, trong đó 33 kích giai đoạn hoàng thể, 98 kích giai đoạn nang noãn. Kết quả kích thích bằng phác đồ clomiphene citrate kèm HMG ở giai đoạn hoàng thể cho số lượng, chất lượng trứng và phôi tốt hơn giai đoạn nang noãn.

Wei LH và cs, 2016 [40]

Một nghiên cứu hồi cứu có đối chứng, so sánh hiệu quả của kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể trong kích thích buồng trứng kép với kích thích buồng trứng bằng phác đồ đối vận GnRHantagonist kinh điển ở bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém. Mẫu gồm 50 chu kỳ kích thích hoàng thể, 158 chu kỳ kích thích phác đồ đối vận. Kết quả số trứng và số phôi thu được không khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nhưng phác đồ kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể dẫn đến tỉ lệ thụ tinh cao hơn và do đó tỉ lệ thai cao hơn (46,4%) có ý nghĩa thống kê so với phác đồ đối vận (25,8%).

Zhang Q và cs, 2016 [43]

Đây là phân tích hồi cứu, mục tiêu chính là so sánh khả năng làm tổ của phôi thu được từ 2 giai đoạn khác nhau của kích thích buồng trứng kép ở bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém. Mẫu là 153 chu kỳ kích kép. Kết quả phôi từ giai đoạn hoàng thể có tỉ lệ làm tổ cao hơn.

3. Kết luận

Các nghiên cứu gần đây đã góp phần làm sáng tỏ thêm hiệu quả của phác đồ kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể. Và vì vậy kích thích buồng trứng kép ở bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém có bằng chứng về việc cung cấp thêm cơ hội thu trứng và phôi có chất lượng, an toàn lần thứ hai trong thời gian của một chu kỳ. Từ đó kích thích buồng trứng kép đã giảm hủy chu kỳ điều trị, giảm căng thẳng cho bệnh nhân và tăng tỉ lệ mang thai. Tuy nhiên các nghiên cứu đa số có cỡ mẫu nhỏ, số lượng nghiên cứu thì chưa nhiều, hiểu biết về cơ chế kích thích buồng trứng trong các phác đồ này chưa hoàn toàn được biết rõ. Chúng ta mong chờ sự đóng góp của các nhà khoa học trong tương lai. Thay cho lời kết, xin dẫn lời một nhà nghiên cứu Norbert Gleicher (Mỹ) bình luận về “phác đồ Shanghai” trên trang www.ivf-worldwide.com: “Đây là hướng mà chúng tôi đang theo. Chúng tôi đoán rằng đây là chiến lược mới cho bệnh nhân vô sinh trong 20 năm tới cho đến khi tế bào gốc lên ngôi” [25].

Tài liệu tham khảo

- Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA (2012), Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: A review, *Human Reproduction Update*, 18(1), 73-91.
- Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA (2003), A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle, *Fertil Steril*, 80, 116-122.
- Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA (2003), Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women. *Biol Reprod*, 69(3), 1023-31.
- Block E (1952), Quantitative morphological investigations of the follicular system in women: variations at different ages. *Acta Anat*, 14, 108-123.
- Chen HL, Wang YL, Lyu Q1, et al (2015), Comparison of live-birth defects after luteal-phase ovarian stimulation vs. conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization and vitrified embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 103(5):1194-1201.
- Demirtas E, Elizur SE, Holzer H, Gidoni Y, Son WY, Chian RC, et al (2008), Immature oocyte retrieval in the luteal phase to preserve fertility in cancer patients. *Reprod Biomed Online*, 17, 520-3.
- Dervain I. *Etude Echographique De La Croissance Du Follicle Ovarian Normal Et Detection De L'ovulation*. Strasbourg; 1980.
- Eskandar M, Jaroudi K, Jambi A et al (2004), Is recombinant folliclestimulating hormone more effective in IVF poor responders than human menopausal gonadotrophins? *Med Sci Monit*; 10(1), P16-9.
- Faber BM, Mayer J, Cox B et al (1998), Cessation of gonadotropinreleasing hormone agonist therapy combined with high-dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders, *Fertility and Sterility*, 69, 826-830.
- Ferraretti, A.P., La Marca, A., Fauser, B.C., et al (2011), ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition, 2011. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria, *Hum. Reprod.* 26, 1616-1624.
- Goodman AL, Hodgen GD (1983), The ovarian triad of the primate menstrual cycle, *Recent Prog Horm Res*, 39:1-73.
- Gougeon A (1986), Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results, *Hum Reprod*, 1, 81-87.
- Gougeon A (1993), Dynamics of human follicular growth: a morphologic perspective. In: *Comprehensive Endocrinology: The Ovary*, New York: Raven Press, pp.21-39.
- Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BX et al. (2006), GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analyses, *Reproductive BioMedicine Online*, 13, 628-638.
- John Zhang (2015), Luteal phase ovarian stimulation following oocyte retrieval: is it helpful for poor responders?. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 13(1), 1-4.
- Hackeloer BJ, Fleming R, Robinson HP, Adam AH, Coutts JRT (1979), Correlation of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development. *Am J Obstet Gynecol*, 135, 122-128.
- Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP (2015), Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation, *Fertil Steril*, 100(6), 1673-80.
- Hall JE, Schoenfeld DA, Martin KA et al (1992), Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion and follicle-stimulating hormone dynamics during the luteal follicular transition, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 74, 600-607.
- Hodgen G (1982), The dominant ovarian follicle, *Fertil Steril*, 38, 281-300.
- Kansal Kalra S, Ratcliffe S, Gracia CR et al (2008), Randomized controlled pilot trial of luteal phase recombinant FSH stimulation in poor responders, *Reproductive BioMedicine Online*, 17(6), 745-750.
- Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM (1997), Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation, *Br J Obstet Gynaecol*, 104(5), 521-7.
- Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, et al (2014), Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol), *Reprod Biomed Online*, 29(6), 684-91.
- Kuang Y, Chen Q, Hong Q, et al (2013), Luteal-phase Ovarian Stimulation Case Report: Three-Year Follow-up of a Twin Birth, *J IVF Reprod Med Genet*, 1(2), 1-3.
- Kuang Y, Hong Q, Chen Q, et al (2014), Luteal-phase ovarian stimulation is feasible for producing competent oocytes in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment, with optimal pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles, *Fertil Steril*, 101, 105-11.
- Kuang Y et al. Double stimulation and egg collection, the best protocol for poor responders. <http://www.ivf-worldwide.com/ivf-worldwide-blog/478.html>.
- Kucuk T, Sozen E (2007), Luteal start of exogenous FSH in poor responder women, *J Assist Reprod Genet*, 24, 635-638.
- Li Y, Yang W, Chen X, Li L, Zhang Q, Yang D (2016), Comparison between follicular stimulation and luteal stimulation protocols with clomiphene and HMG in women with poor ovarian response. *Gynecol Endocrinol*. 32(1):74-7.
- Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC (2006), The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev*, 27: 170-207.
- Maman E, Meirou D, Brengauz M, Raanani H, Dor J, Hourvitz A (2011), Luteal phase oocyte retrieval and in vitro maturation is an optional procedure for urgent fertility preservation. *Fertil Steril* ;95:64-7.
- McGee E, Hsueh A. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles (2000). *Endocr Rev*, 21:200-214.
- McNatty KP, Hillier SG, van den Boogaard AM, Trimbos-Kemper TC et al. Follicular development during the luteal phase of the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983;56:1022e31.
- Buendgen NK, Schultze-Mosgau A, Cordes T, et al (2013), Initiation of ovarian stimulation independent of the menstrual cycle: a case-control study. *Reproductive Medicine*, 28(4), pp 901-904.
- Oktay K, Demirtas E, Son WY, Lostritto K, Chian RC, Tan SL (2008), In vitro maturation of germinal vesicle oocytes recovered after premature luteinizing hormone surge: description of a novel approach to fertility preservation. *Fertil Steril*, 89:228.e19-22.
- Pache T, Wladimiroff J, DeJong F, Hop W, Fauser B (1990), Growth patterns of nondominant ovarian follicles during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 54:638-342.
- Pandian Z, McTavish AR, Aucott L, Hamilton MPR, Bhattacharya S (2010), Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No.: CD004379.
- Pellicer A, Gaitin P, Neuspiller F, Ardiles G, Albert C, Remohi J, Simon C (1998), Ovarian follicular dynamics: from basic science to clinical practice. *J Reprod Immunol*, 39:29-61.
- Polyzos, N.P., Devroey, P., (2011), A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel?, *Fertil. Steril*, 96, 1058-1061.
- Moffat R, Pirtea P, Gayet V, et al (2014), Dual ovarian stimulation is a new viable option for enhancing the oocyte yield when the time for assisted reproductive technology is limited, *Reproductive BioMedicine Online*, 29, 659-661
- Rombauts L, Suikkari AM, MacLachlan V, Trounson AO, Healy DL (1998), Recruitment of follicles by recombinant human follicle-stimulating hormone commencing in the luteal phase of the ovarian cycle, *Fertility and sterility*, 69(4), 665-9.
- Wei LH, Ma WH, Tang N, Wei JH (2016), Luteal-phase ovarian stimulation is a feasible method for poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer treatment compared to a GnRH antagonist protocol: A retrospective study. *Taiwan J Obstet Gynecol.*, 55(1):50-4.
- von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T et al (2009), Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril*, 92:1360-5.
- Xu B, Li Y (2013), Flexible ovarian stimulation in a poor responder: a case report and literature review. *Reprod Biomed Online*. 26(4):378-83.
- Zhang Q, Guo XM, Li Y (2016), Implantation rates subsequent to the transfer of embryos produced at different phases during doublestimulation of poor ovarian responders. *Reprod Fertil Dev*. 2016 May 11. doi: 10.1071/RD16020.