

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA ESTROGEN TRONG KẾT HỢP CÙNG GnRH α KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong các nguyên nhân của vô sinh nữ, thưa phóng noãn và không phóng noãn, gọi chung là *rối loạn phóng noãn*, chiếm tỉ lệ lớn từ 30% đến 75%.

Muốn có phóng noãn, bước quan trọng nhất là cần có FSH để kích thích nang noãn chín. Nếu dùng được estrogen để giúp nang noãn đáp ứng hơn với FSH thì càng tốt, đỡ tốn kém và đỡ nguy hiểm.

Estrogen nội sinh làm tăng thụ thể FSH tại nang noãn buồng trứng là điều đã được biết từ lâu, nhưng sử dụng estrogen ngoại lai để giúp nang noãn đáp ứng với FSH thì trong y văn thế giới chưa thấy được áp dụng. Có lẽ người ta sợ estrogen ngoại lai ức chế vùng dưới đồi chẳng. Bản thân chúng tôi cũng ngại như vậy.

Vì những lý do trên, chúng tôi muốn nghiên cứu tác dụng hỗ trợ phát triển nang noãn của estrogen với tên đề tài là **“Xác định khả năng của estrogen phối hợp với GnRH α để kích thích buồng trứng trong điều trị vô sinh”** và với hai mục tiêu:

Phân tích tác dụng hỗ trợ sinh sản giữa ba phương pháp, sử dụng GnRH α đơn thuần, sử dụng estriol rồi GnRH α và sử dụng estriol rồi estradiol kết hợp với GnRH α .

TỔNG QUAN

1.1. Vai trò của estrogen trong phát triển nang noãn

Năm 2005, Speroff và Fritz đã tóm tắt vai trò của estrogen và testosterone nội sinh trong phát triển nang noãn như sau:

Từ đầu vòng kinh, LH kích thích các tế bào vỏ nang trong sản sinh androgen.

FSH tạo vòng thơm cho androgen thành estrogen (nội sinh).

FSH kích thích nang noãn sản sinh các tế bào hạt.

Estrogen kích thích các tế bào hạt sản sinh các thụ thể FSH.

Các thụ thể FSH giúp nang noãn đáp ứng với FSH.

Nang noãn càng có nhiều thụ thể FSH càng đáp ứng tốt với FSH.

Nang noãn đáp ứng tốt nhất với FSH là nang noãn trội.

Nang noãn hóc chứa dịch nang trong có estrogen, tạo được nhiều thụ thể FSH nên phát triển nhanh hơn những nang noãn chưa có hóc.

Trước phóng noãn vài ngày, do FSH tụt, các nang chưa có hóc bị teo đi.

Nang noãn trội có nhiều thụ thể FSH nên vẫn tiếp tục phát triển tới chín, mặc dầu FSH tụt.

1.2. Các nghiên cứu sử dụng estrogen trong kích thích buồng trứng

Năm 1999, Nguyễn Khắc Liêu và chúng tôi nghiên cứu thử nghiệm trên 29 trường hợp buồng trứng đa nang, uống estriol mỗi ngày 1 mg trong 14 ngày để kiểm tra xem có ức chế phát triển nang noãn không. Kết quả cho thấy không những không có sự ức chế phát triển nang noãn mà còn có 25 trường hợp xuất hiện 1 nang phát triển tới chín (16 mm-28mm), chiếm 86%, chúng tôi coi đó là nang noãn trội.

Năm 2002, luận văn bác sĩ nội trú bệnh viện của Nguyễn Thành Khiêm nghiên cứu trên 45 trường hợp buồng trứng đa nang dùng estriol 1 mg/ngày trong 14 ngày để tạo nang noãn trội. Kết quả cho thấy có 18 trường hợp có 1 nang phát triển tới chín (40%). Kết luận, *kích thích phát triển nang noãn bằng dùng estrogen rồi clomiphen citrat tốt hơn là kích thích bằng estrogen đơn thuần hoặc clomiphen citrat đơn thuần.*

Năm 2004, Nguyễn Thành Khiêm nghiên cứu tiếp trên 39 trường hợp buồng trứng đa nang vô sinh dùng estriol với liều 1 mg (1 viên) / cách ngày, tổng liều 3 viên. Kết quả cho thấy về phương diện tạo nang noãn trội cũng *trương tự như liều 1viên × 14 ngày.*

Năm 2005, Nguyễn Khắc Liêu và Nguyễn Thành khiêm đã gây vòng kinh nhân tạo cho 7 bệnh nhân suy sớm buồng trứng, mỗi người từ 5 đến 8 vòng, mỗi vòng gồm 15 ngày uống estriol 1mg / ngày, rồi 10 ngày Marvelon 1 viên / ngày, kết quả có thai 3 người, không cần dùng thêm FSH và LH ngoại lai, hoặc một thuốc kích thích buồng trứng nào khác, 4 trường hợp còn lại đều có nang noãn chín.

Năm 2005, Nguyễn Khắc Liêu và Nguyễn Thành khiêm nghiên cứu phương án dùng estriol 1 mg uống cách ngày, tổng cộng 3 viên, rồi tiêm dưới da Diphérelone (GnRHa) 0,1mg cách ngày 1 ống, đồng thời tiêm bắp 1VF M 75 IU (một loại hMG) cách ngày một ống như Diphérelone. Liên tục trong thời gian tiêm hai thuốc trên, có cho uống estradiol 2 mg/ ngày trong 6 ngày, kết quả cho thấy tất cả 15 trường hợp đều có nang noãn chín.

Năm 2005, Nguyễn Thành khiêm nghiên cứu thăm dò trên 3 nhóm vô sinh do rối loạn phóng noãn không phân biệt tình trạng kinh nguyệt và tình trạng vô sinh, mỗi nhóm 50 người.

Nhóm 1 được dùng GnRHa đơn thuần 0,1mg tiêm dưới da cách ngày, từ ngày thứ 6 của vòng kinh, tổng cộng 3 ống.

Nhóm 2 uống estriol 1mg cách ngày, từ ngày đầu của vòng kinh, tổng cộng 3 viên, sau đó tiêm dưới da GnRHa 0,1mg như trong nhóm 1, cách ngày một ống, tổng cộng 3 ống.

Nhóm thứ 3, uống estriol 1 mg cách ngày và tiêm GnRHa 0,1mg dùng như nhóm thứ 2, nhưng tiếp sau estriol có thêm estradiol 2mg mỗi ngày, trong 6 ngày.

Kết quả cho thấy:

Khi dùng estriol rồi GnRHa (nhóm 2) và đặc biệt khi dùng estriol rồi estradiol kết hợp với GnRHa (nhóm 3) đã cho kết quả tốt hơn hẳn so với nhóm 1 chỉ dùng GnRHa, về tác dụng làm tăng phát triển nang noãn chín, tăng phát triển nội mạc tử cung, tăng chỉ số cổ tử cung và tăng tỉ lệ có thai.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những phụ nữ đến khám vô sinh tại bệnh viện Phụ Sản trung ương, Hà Nội từ đầu năm 2007 đến hết năm 2008.

Điều kiện để chọn đối tượng nghiên cứu gồm:

- Tuổi từ 40 trở xuống,

- Không có bất thường về độ thông của vòi tử cung, kiểm tra qua chụp X quang tử cung - vòi tử cung.

- Nếu chẩn đoán là buồng trứng đa nang thì phải đủ các tiêu chí: *rối loạn kinh nguyệt, chủ yếu là kinh ít, kinh thưa hoặc vô kinh, rậm lông, siêu âm đường âm đạo thấy có ≥ 12 nang noãn nhỏ sần sần kích cỡ nhau, thường dưới 10 mm đường kính, tỉ lệ FSH / LH $\geq 1,5$.*

- Đã được kích thích buồng trứng bằng hai vòng clomiphen citrat 50mg / ngày trong 5 ngày không kết quả, nang noãn đạt không đạt quá 12 mm.

Tiêu chuẩn loại trừ nghiên cứu gồm:

- Những bệnh nhân có bệnh của tuyến yên, suy tuyến yên,
- Những bệnh nhân có suy sớm buồng trứng,
- Những bệnh nhân có bệnh liên quan đến hoạt động của buồng trứng (bệnh của vỏ thượng thận, bệnh tăng tiết prolactin, bệnh của giáp trạng...).
- Những bệnh nhân có dính buồng tử cung.
- Người chồng có bất thường về tinh dịch đồ.

Phương pháp nghiên cứu của chúng tôi là *thử nghiệm lâm sàng có so sánh*.

Nhóm GnRHa là nhóm chỉ được dùng GnRHa, không dùng estrogen hỗ trợ. Thay vào estrogen, dùng giả dược là các viên actisô.

Có hai *nhóm can thiệp*. Nhóm can thiệp CT1 được dùng estriol trước khi dùng GnRHa, rồi dùng 6 ngày giả dược cùng với GnRHa. Nhóm can thiệp CT2 được dùng estriol như nhóm can thiệp CT1, nhưng có dùng thêm estradiol đồng thời với GnRHa.

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức của Tổ chức Y tế thế giới, do Workshop on research methodology với sự cộng tác của trường Đại học quốc gia Singapore công bố tháng 7-1986.

$$n_1 = n_3 = \frac{[p_1(1-p_1) + p_3(1-p_3)]}{(p_1-p_3)^2} f_{(\alpha,\beta)}$$

n_1 : số trường hợp trong nhóm can thiệp 1 (E3→GnRHa).

n_2 : số trường hợp trong nhóm can thiệp 2 (E3→GnHa + E2).

n_3 : số trường hợp trong nhóm GnRHa (GnRHa đơn thuần).

p_1 : tỉ lệ số người có nang noãn chín trong nhóm CT1 = 0,42 theo nghiên cứu thăm dò của Nguyễn Thành Khiêm năm 2005.

p_2 : tỉ lệ số người đạt kết quả nang noãn chín trong nhóm CT2 = 0,66 theo nghiên cứu thăm dò của Nguyễn Thành Khiêm năm 2005.

p_3 : tỉ lệ đạt kết quả nang noãn chín trong nhóm GnRHa là 0,21 theo nghiên cứu thăm dò của Nguyễn Thành Khiêm năm 2005.

Vì p_2 to hơn p_1 và p_3 nên chúng tôi xin chỉ tính n cho nhóm CT₁ và nhóm GnRHa, còn n của nhóm CT₂ sẽ theo các n của nhóm GnRHa và nhóm CT₁.

Thay vào công thức, chúng tôi có:

$$f_{(\alpha,\beta)} = 10,5$$

$$n_1 = n_2 = n_3 = 56 \text{ trường hợp, làm tròn thành } 60 \text{ trường hợp.}$$

Quy trình nghiên cứu

Phân nhóm

Có 3 nhóm là nhóm GnRHa, nhóm can thiệp 1 (CT1) và nhóm can thiệp 2 (CT2), mỗi nhóm có 60 đối tượng nghiên cứu.

Chọn bệnh nhân theo cách phân cặp theo mấy yếu tố chính là *tuổi đời khi đến khám, $\leq 35t$ hay $> 35t$, vòng kinh ≤ 50 ngày hay 50 ngày- 1 năm, hoặc vô kinh > 1 năm, có hay không có buồng trứng đa nang. Khi có đủ 3 người trong một cặp thì tách mỗi cá nhân vào một nhóm theo thứ tự: chứng, CT1 hay CT2*

Cách đánh giá

Để đánh giá về tác dụng hỗ trợ sinh sản, chúng tôi xem xét các yếu tố sau đây:

- . Độ phát triển của nang noãn: siêu âm đo kích thước nang noãn (≥ 16 mm).
- . Độ phát triển của nội mạc tử cung: ≥ 8 mm.
- . Độ phát triển của chỉ số cổ tử cung: cộng điểm của 4 yếu tố ≥ 8 điểm.
- . Số người có thai và tỉ lệ phần trăm có thai.

Cách tính toán số liệu

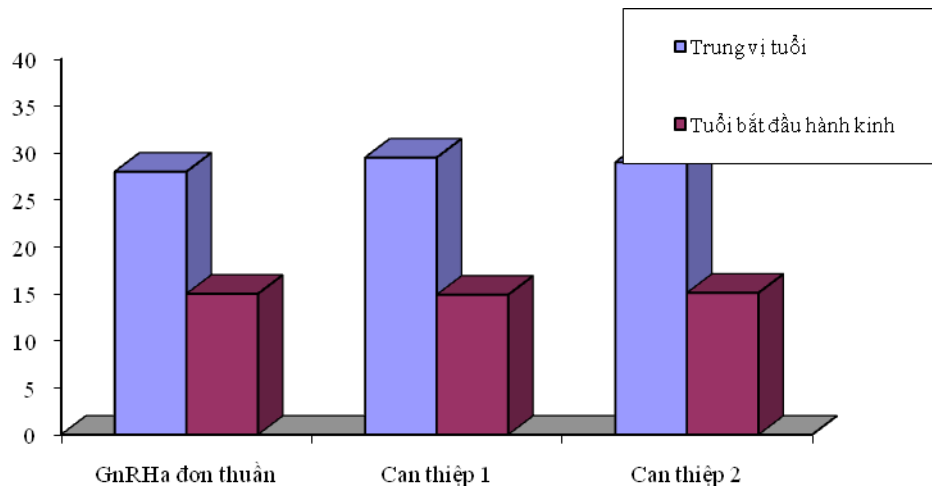
Tính độ khác biệt p đối với những số trung bình bằng phương pháp Student t , đối với những tỉ lệ phần trăm bằng phương pháp tính χ^2 . Nếu $p < 0,05$, được coi là có ý nghĩa thống kê.

Đối với kích thước nang noãn, độ dày nội mạc tử cung sẽ được tính trị số trung bình với trị số trung sai (SD) theo đơn vị millimet $X \pm SD$, tính độ khác biệt bằng phương pháp Student t .

Đối với các tỉ lệ gặp, như tỉ lệ có nang noãn ≥ 16 mm, tỉ lệ có nội mạc tử cung dày ≥ 8 mm, tỉ lệ có chỉ số cổ tử cung ≥ 8 điểm, tỉ lệ có phóng noãn sau hCG, tỉ lệ có thai, tỉ lệ có buồng trứng đa nang, tỉ lệ có nhiều nang phát triển tới chín v.v. đều tính theo tỉ lệ phần trăm với không số lẻ hoặc tối đa là một số lẻ.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Biểu đồ 3.1: So sánh yếu tố trung vị của tuổi giữa các nhóm nghiên cứu



Không có sự khác biệt về độ tuổi của bệnh nhân và tuổi bắt đầu hành kinh ở 3 nhóm nghiên cứu.

Các yếu tố khác như độ dài chu kỳ kinh, tỷ lệ gặp bệnh lý hội chứng buồng trứng đa nang cũng tương tự nhau ở các nhóm nghiên cứu.

Bảng 1: So sánh kết quả phát triển nang noãn sau điều trị ở 3 nhóm nghiên cứu

<i>Những yếu tố nghiên cứu</i>	<i>Nhóm CT1 n=60</i>	<i>Nhóm CT2 n=60</i>	<i>Nhóm GnRHa đơn thuần n=60</i>	<i>P (1-3)</i>
Độ lớn trung bình nang noãn (mm)	18.1 ± 7,6	17,9 ± 5,4	10,6 ± 3,7	< 0,001
Số người có nang ≥ 16mm	33 (55%)	52 (86,6%)	7 (11,6%)	< 0,001

Bảng 2: So sánh kết quả thay đổi chỉ số cổ tử cung ở 3 nhóm nghiên cứu

<i>Nội dung nghiên cứu</i>	<i>Nhóm CT1 n=60</i>	<i>Nhóm CT2 n=60</i>	<i>Nhóm GnRHa đơn thuần n=60</i>	<i>p (1-3)</i>
Chỉ số cổ tử cung trung bình (điểm)	5,2 ± 3,3	6,1 ± 2,6	1,1 ± 2,5	< 0,001
Số người có chỉ số cổ tử cung ≥ 8 điểm	17 (28,3%)	33 (55%)	6 (10%)	< 0,01

Bảng 3: So sánh kết quả thay đổi nội mạc tử cung ở 3 nhóm nghiên cứu

<i>Nội dung nghiên cứu</i>	<i>Nhóm CT1 n=60</i>	<i>Nhóm CT2 n=60</i>	<i>Nhóm GnRHa đơn thuần n=60</i>	<i>p (1-3)</i>
Độ dày nội mạc tử cung (mm)	10,9 ± 2,4	10,8 ± 2,3	8,8 ± 3,2	< 0,001

Nội mạc tử cung dày ≥ 8 mm	54 (90%)	57 (95%)	33 (55%)	< 0,001
-------------------------------	----------	----------	----------	---------

Bảng 4. So sánh tỷ lệ có thai giữa nhóm GnRHa đơn thuần và nhóm can thiệp 1

Những yếu tố nghiên cứu	Nhóm CT1 n=60	Nhóm CT2 n=60	Nhóm GnRHa đơn thuần n=60	P (1-3)
Số trường hợp có thai	7 (11,7%)	11 (18,3%)	1 (1,7%)	< 0,05
Số trường hợp không có thai	53 (88,3%)	49 (81,7%)	59 (98,3%)	
Tổng số	60 (100%)	60 (100%)	60 (100%)	

KẾT LUẬN

- ✓ Estriol dùng sớm vào đầu vòng kinh trong *nhóm CT1* và *CT2* đã kích thích tế bào hạt của nang noãn sản sinh thụ thể FSH, giúp nang noãn đáp ứng tốt hơn với FSH và tạo được ***nang noãn trội***
- ✓ Estradiol dùng tiếp sau estriol trong *nhóm CT2* có thể làm xuất hiện ***thêm nang noãn trội***, làm tăng nhạy của nang noãn trội đối với FSH, giúp ***tăng mọi mặt*** về hỗ trợ sinh sản cao hơn so với ở nhóm CT1.