

**BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**TRẦN THỊ THU HẠNH**

**NGHIÊN CỨU SỰ BIẾN ĐỔI, GIÁ TRỊ NỒNG ĐỘ LH  
TRONG TIỀN LƯỢNG ĐIỀU TRỊ KÍCH THÍCH PHÓNG NOÃN  
BỆNH NHÂN VÔ SINH DO BUÔNG TRỨNG ĐA NANG BẰNG  
CLOMIPHENE CITRATE ĐƠN THUẦN VÀ KẾT HỢP FSH**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI – 2018**

**BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**TRẦN THỊ THU HẠNH**

**NGHIÊN CỨU SỰ BIẾN ĐỔI, GIÁ TRỊ NỒNG ĐỘ LH  
TRONG TIÊN LƯỢNG ĐIỀU TRỊ KÍCH THÍCH PHÓNG NOÃN  
BỆNH NHÂN VÔ SINH DO BUÔNG TRỨNG ĐA NANG BẰNG  
CLOMIPHENE CITRATE ĐƠN THUẦN VÀ KẾT HỢP FSH**

**Chuyên ngành : Sản Phụ khoa**

**Mã số : 62720131**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC**

**PGS.TS. Nguyễn Quốc Tuấn**

**HÀ NỘI - 2018**

## ***LỜI CAM ĐOAN***

Tôi là Trần Thị Thu Hạnh, nghiên cứu sinh khóa 30, trường Đại Học Y Hà Nội, chuyên ngành Phụ khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS.TS. Nguyễn Quốc Tuấn.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội ngày      tháng      năm 2018.*

**Tác giả**

**Trần Thị Thu Hạnh**

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AGE	: Advanced Glycation Endproducts
AES-PCOS	: The Androgen Excess and PCOS Society
BMI	: Body mass index
BTĐN	: Buồng trứng đa nang
BPA	: Bisphenol A hay 2,2-bis (4-hydroxyphenyl) propan
CC	: Clomiphene citrate
DES	: Diethylstilbestrol syndrome
DHT	: Dyhydro-testosterone
DHEAS	: Dehydroepiandrosterone sulfate
ESHRE/ASRM	: European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproduction Medicine
FDA	: Food and Drug Administration
FSH	: Follicle stimulating hormone
GnRh	: Gonadotropin – releasing hormone
Granulosa	: Tế bào hạt
GABA	: Gamma – Aminobutyric acid
HCBTĐN	: Hội chứng buồng trứng đa nang
ICSI	: Intra-cytoplasmic Sperm injection
IGF	: Insulin-like growth factors
IUI	: Intrauterine insemination
IVF	: In vitro fertilization
MIF	: Macrophage migration inhibitory factor
NICE	: National institute for Health and Care Excellence
NIH/ NICHD	: The National Institute of Child Health and Human Disease
LH	: Luteinizing hormone
LOD	: Đốt điểm buồng trứng (Laparoscopic Ovarian Drilling)
PCO	: Polycystic ovary
PCOS	: polycystic ovary syndrome
SHGB	: Sexual hormone binding globulin
Theca	: Tế bào vỏ
TNF	: The tumor necrosis factor
WHO	: World health organization – Tổ chức Y tế thế giới

## MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ .....	1
Chương 1: TỔNG QUAN .....	3
1.1. Chẩn đoán hội chứng buồng trứng đa nang.....	3
1.1.1. Các triệu chứng lâm sàng của BTĐN.....	3
1.1.2. Các triệu chứng cận lâm sàng.....	8
1.1.3 Các tiêu chuẩn chẩn đoán .....	10
1.2. Cơ chế bệnh sinh .....	12
1.2.1. Cơ chế hoạt động của tuyến dưới đồi, tuyến yên, buồng trứng .....	12
1.2.2. Cơ chế hoạt động hai tế bào ở buồng trứng.....	13
1.2.3. Các cơ chế bệnh sinh của BTĐN .....	15
1.2.4. Các nguyên nhân gây BTĐN .....	17
1.3. Điều trị vô sinh ở bệnh nhân hội chứng BTĐN.....	22
1.3.1. Giảm cân và tập thể dục .....	22
1.3.2. Clomiphene citrate .....	22
1.3.3. Phẫu thuật nội soi .....	26
1.3.4. Gonadotropin.....	28
1.3.5. Metformin .....	28
1.3.6. Ức chế thừng hóa .....	29
1.3.7. Thụ tinh ống nghiệm .....	30
1.4. Tình hình nghiên cứu về mối liên quan giữa LH và điều trị trong BTĐN .	33
1.4.1. Việt Nam.....	33
1.4.2. Thế giới .....	35
1.5. Kỹ thuật xét nghiệm LH .....	40
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	42
2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu .....	42
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	42

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn .....	42
2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	43
2.3. Phương pháp nghiên cứu .....	43
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu .....	43
2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu .....	43
2.3.3 Qui trình nghiên cứu.....	44
2.3.4. Sơ đồ qui trình nghiên cứu .....	47
2.3.5. Biến số nghiên cứu .....	48
2.3.6 Xử lý số liệu .....	48
2.4 Đạo đức trong nghiên cứu .....	50
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....	52
3.1. Nồng độ LH và tỷ số LH/FSH ở bệnh nhân vô sinh có HCBTĐN .....	53
3.2. Lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân không đáp ứng với phác đồ điều trị CC đơn thuần .....	58
3.2.1. Đặc điểm lâm sàng .....	58
3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng.....	60
3.2.3. So sánh các đặc điểm lâm sàng giữa nhóm đáp ứng điều trị với CC và nhóm không đáp ứng điều trị CC .....	62
3.3. Sự biến đổi nồng độ LH ở bệnh nhân có đáp ứng và không đáp ứng với phác đồ CC đơn thuần và phác đồ CC kết hợp FSH .....	64
3.3.1. Nồng độ LH và chỉ số LH/FSH trung bình trước điều trị của 2 nhóm..	64
3.3.3. Phân tích sự phân bố nồng độ của LH ở hai nhóm điều trị.....	65
3.3.4. Phân tích đường cong ROC .....	66
3.3.5 So sánh đáp ứng điều trị theo ngưỡng nồng độ LH.....	68
3.3.6. Phân tích hồi qui đơn biến mối liên quan của LH với các yếu tố: .	69
3.3.7. Phân tích hồi qui logistics:.....	69
3.3.8. Sự biến đổi của nồng độ LH trong quá trình điều trị.....	70

Chương 4: BÀN LUẬN .....	76
4.1. Nồng độ LH ở bệnh nhân vô sinh có BTĐN.....	79
4.2. Lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân không đáp ứng với phác đồ điều trị CC đơn thuần .....	92
4.3. Sự biến đổi nồng độ LH ở bệnh nhân có đáp ứng và không đáp ứng với phác đồ CC đơn thuần và phác đồ CC kết hợp FSH .....	102
KẾT LUẬN.....	106
KIẾN NGHỊ.....	108
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Tỷ lệ rậm lông ở bệnh nhân HC BTĐN .....	6
Bảng 1.2:	Phân loại theo BMI .....	7
Bảng 1.3:	Chỉ số BMI trung bình trong các nghiên cứu .....	7
Bảng 1.4:	Tỷ lệ BTĐN các vùng ở một số nghiên cứu .....	11
Bảng 1.5:	Diễn biến nồng độ LH trong chu kỳ kinh nguyệt .....	13
Bảng 1.6:	Nồng độ LH và tỷ lệ LH/FSH trung bình trong các nghiên cứu ở Việt Nam .....	18
Bảng 1.7:	Nồng độ LH trung bình trong một số nghiên cứu.....	18
Bảng 1.8:	Tỷ lệ rụng trứng và có thai hoặc sinh sống khi điều trị CC .....	24
Bảng 1.9:	Tỷ lệ rụng trứng và có thai của các phác đồ khác nhau trên bệnh nhân không đáp ứng với clomiphene citrate đơn thuần .....	25
Bảng 1.10:	Các nghiên cứu đã thực hiện ở Việt Nam.....	34
Bảng 1.11:	So sánh đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân không đáp ứng clomiphene citrat .....	36
Bảng 1.12:	So sánh nồng độ LH theo đáp ứng điều trị .....	39
Bảng 3.1:	Kết quả điều trị của nhóm CC.....	52
Bảng 3.2:	Nồng độ LH, FSH và tỷ số LH/FSH trung bình ngày 2 trước điều trị .....	53
Bảng 3.3:	Phân bố nồng độ LH .....	53
Bảng 3.4:	Phân bố chỉ số LH/FSH .....	54
Bảng 3.5:	So sánh nồng độ LH trung bình theo đặc điểm rậm lông.....	54
Bảng 3.6:	So sánh nồng độ LH trung bình theo đặc điểm mụn trứng cá..	55
Bảng 3.7:	So sánh nồng độ LH trung bình ở bệnh nhân vô sinh I và II ...	55
Bảng 3.8:	So sánh nồng độ LH trung bình theo nồng độ testosterone .....	56
Bảng 3.9:	Nồng độ LH trung bình theo đặc điểm kinh nguyệt .....	56
Bảng 3.10:	Nồng độ LH trung bình theo phân loại chỉ số BMI .....	57



Bảng 3.11:	Liên quan giữa cân nặng cơ thể và nồng độ LH.....	57
Bảng 3.12:	So sánh nồng độ LH trung bình theo phân loại hình ảnh siêu âm BTĐN.....	58
Bảng 3.13:	Đặc điểm lâm sàng nhóm không đáp ứng với CC.....	59
Bảng 3.14:	Mối liên quan giữa rậm lông với nồng độ testosterone.....	60
Bảng 3.15:	Mối liên quan giữa rậm lông với mụn trứng cá.....	60
Bảng 3.16:	Nồng độ hormone trung bình của nhóm không đáp ứng với CC61	
Bảng 3.17:	Tỷ lệ bệnh nhân có hình ảnh siêu âm BTĐN.....	61
Bảng 3.18:	So sánh chỉ số BMI trung bình của 2 nhóm.....	62
Bảng 3.19:	So sánh tuổi có kinh trung bình ở 2 nhóm.....	62
Bảng 3.20:	So sánh số ngày mất kinh dài nhất trung bình ở 2 nhóm.....	63
Bảng 3.21:	Mối liên quan giữa hình ảnh siêu âm với đáp ứng điều trị CC63	
Bảng 3.22:	So sánh chỉ số LH/FSH của hai nhóm.....	65
Bảng 3.23:	Phân tích đường cong ROC của nồng độ LH.....	67
Bảng 3.24:	Phân tích hồi qui đơn biến mối liên quan của LH với các đặc điểm khác.....	69
Bảng 3.25:	So sánh nồng độ LH trung bình trước điều trị CC50mg/24h...	71
Bảng 3.26:	So sánh nồng độ trung bình LH sau điều trị CC50mg/24h.....	71
Bảng 3.27:	Nồng độ trung bình LH trước điều trị CC100.....	72
Bảng 3.28:	So sánh nồng độ trung bình LH sau điều trị CC100mg/24h....	73
Bảng 3.29:	So sánh nồng độ trung bình LH trước điều trị CC150mg/24h.	74
Bảng 3.30:	Nồng độ trung bình LH trước điều trị FSH+CC.....	75
Bảng 4.1:	So sánh kết quả điều trị của CC.....	76
Bảng 4.2:	So sánh tỷ lệ phóng noãn và có thai trong các nghiên cứu sử dụng phác đồ kết hợp.....	77
Bảng 4.3:	So sánh tổng liều FSH của phác đồ kết hợp với sử dụng FSH đơn thuần.....	78

Bảng 4.4:	So sánh nồng độ LH trung bình với các nghiên cứu khác .....	81
Bảng 4.5:	Nồng độ LH, FSH và tỷ lệ LH/FSH ban đầu [134] .....	85
Bảng 4.6:	So sánh nồng độ FSH trung bình với nghiên cứu khác.....	87
Bảng 4.7:	So sánh chỉ số LH/FSH trung bình với nghiên cứu khác.....	88
Bảng 4.8:	So sánh nồng độ LH và chỉ số LH/FSH trung bình ở Việt Nam	88
Bảng 4.9:	Tuổi bắt đầu có kinh trung bình của bé gái theo quốc gia .....	93
Bảng 4.10:	So sánh tuổi trung bình nhóm nghiên cứu.....	94
Bảng 4.11:	So sánh phân loại vô sinh .....	95
Bảng 4.12:	So sánh các đặc điểm lâm sàng.....	96
Bảng 4.13:	So sánh nồng độ Testosterone trung bình với nghiên cứu khác .	98
Bảng 4.14:	So sánh nồng độ estrogen .....	100
Bảng 4.15:	Siêu âm có hình ảnh buồng trứng đa nang .....	101
Bảng 4.16:	So sánh biến đổi LH với các nghiên cứu khác .....	102

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Phân bố BMI ở nhóm bệnh nhân không đáp ứng CC .....	59
Biểu đồ 3.2:	So sánh nồng độ LH trung bình của hai nhóm .....	64
Biểu đồ 3.3:	So sánh phân bố nồng độ LH giữa hai nhóm.....	65
Biểu đồ 3.4.	Đường cong roc với nồng độ LH .....	66
Biểu đồ 3.5:	Đường cong ROC với tỷ lệ LH/FSH.....	67
Biểu đồ 3.6:	Biểu đồ tỷ lệ đáp ứng điều trị với nồng độ LH theo ngưỡng	68
Biểu đồ 3.7:	Mối liên quan giữa nồng độ LH và xác suất không đáp ứng.	70
Biểu đồ 3.8:	So sánh nồng độ trung bình LH trước và sau điều trị ở nhóm CC50 .....	72
Biểu đồ 3.9:	So sánh nồng độ trung bình LH trước và sau điều trị ở nhóm CC100 .....	73

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Bảng điểm Ferriman Gallwey .....	5
Hình 1.2:	Hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm.....	9
Hình 1.3:	Cơ chế hoạt động tuyến dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng....	12
Hình 1.4:	Hoạt động của tế bào vỏ và tế bào hạt .....	15
Hình 1.5:	Cơ chế bệnh sinh của hội chứng BTĐN .....	16
Hình 1.6:	Cấu trúc hóa học của oestradiol và Bisphenol A .....	22
Hình 1.7:	Hướng dẫn điều trị bệnh nhân có hội chứng BTĐN .....	23
Hình 1.8:	Buồng trứng khi đột điểm.....	26
Hình 1.9:	Phác đồ điều trị GnRH agonist ngắn và dài.....	31
Hình 1.10:	Các phác đồ điều trị GnRH antagonist .....	32
Hình 1.11:	Vòng xoay dự báo cơ hội thành công khi điều trị BTĐN bằng CC	37
Hình 1.12:	So sánh tỷ lệ đáp ứng điều trị bằng Metformin theo nồng độ LH	38
Hình 4.1:	LH ngày thứ 2 kỳ kinh ở người bình thường và BTĐN [120]	83
Hình 4.2:	LH ngày 21 khi dùng thuốc tránh thai kết hợp (on) và ngày thứ 7 sau khi dừng thuốc (off) của bệnh nhân BTĐN và nhóm chứng .....	84
Hình 4.3:	Nồng độ LH trước can thiệp, 12 tuần khi can thiệp, 1 tuần, 2 tuần, 4 tuần sau ngừng can thiệp GnRH agonist .....	85
Hình 4.4:	So sánh nồng độ LH theo chỉ số BMI .....	91
Hình 4.5:	Sơ đồ biểu diễn biến đổi nồng độ hormone .....	104

## ĐẶT VẤN ĐỀ

WHO (World health organization – Tổ chức y thế giới) định nghĩa: Vô sinh là bệnh lý của hệ thống sinh sản được xác định là tình trạng không có khả năng thụ thai sau 12 tháng quan hệ tình dục thường xuyên mà không áp dụng biện pháp tránh thai. Rối loạn phóng noãn được phân loại là nguyên nhân phổ biến nhất trong vô sinh và 40% rối loạn phóng noãn do hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN). Tỷ lệ BTĐN (buồng trứng đa nang) xảy ra trong 6 - 10% tổng số phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ theo tiêu chuẩn NIH (The National Institute of Child Health and Human Disease) và khoảng 15% theo tiêu chuẩn Rosterdam 2003 [1].

Hội chứng BTĐN được biểu hiện bởi rất nhiều triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng khác nhau. Trong số đó, nồng độ tăng LH (Luteinizing hormone) cao khoảng 60% ở bệnh nhân buồng trứng đa nang và được nhìn nhận là một dấu hiệu đặc trưng của hội chứng này [2]. Theo WHO công bố nội dung hội thảo ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) năm 2012 đưa ra các rối loạn chính của BTĐN: không có khả năng tạo ra được sự đột biến về nồng độ LH để đáp ứng với thay đổi của estrogen, nang noãn không trưởng thành, bất hoạt thụ thể LH, mất cân bằng LH/FSH gây thiếu FSH (Follicle stimulating hormone) tương đối, không phóng noãn, và sự gia tăng không phù hợp của LH. Trong số các rối loạn đó, đa phần các rối loạn đều liên quan tới LH khẳng định mối liên quan của LH trong cơ chế bệnh sinh của hội chứng [3],[4].

Phương pháp điều trị đầu tay cho BTĐN là clomiphen citrate đơn thuần. Tuy nhiên, có khoảng 30% bệnh nhân không đáp ứng điều trị với phương pháp này với thời gian để xác định điều đó là 3 tháng điều trị liên tục, có tăng liều. Đó là một khoảng thời gian khá dài với các bệnh nhân vô sinh, làm ảnh hưởng nhiều tới tâm lý và hiệu quả điều trị tiếp theo. Theo nghiên cứu phân

tích của Susanne và cộng sự (2012) tổng hợp 28 nghiên cứu thấy rằng 52 – 76% các bệnh nhân BTĐN có các vấn đề rối loạn tâm lý, trầm cảm khi biết mình mang hội chứng BTĐN và trong quá trình điều trị [5]. Vì vậy, việc tìm kiếm xác định các yếu tố tiên lượng rút ngắn thời gian điều trị và nâng cao hiệu quả điều trị là vấn đề luôn được quan tâm của các nhà nghiên cứu và lâm sàng. LH tăng cao vừa là nguyên nhân vừa là hậu quả bệnh lý. Nghiên cứu về nồng độ LH, ảnh hưởng của nó luôn là mối quan tâm và gây tranh cãi trong rất nhiều năm gần đây về giá trị của nó trong tiên lượng điều trị. Chính vì thế, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “**Nghiên cứu sự biến đổi, giá trị của nồng độ LH trong tiên lượng điều trị kích thích phóng noãn bệnh nhân vô sinh do buồng trứng đa nang bằng clomiphene citrat đơn thuần và kết hợp với FSH**” với mục tiêu:

- 1. Mô tả nồng độ LH, tỉ số LH/FSH ở bệnh nhân vô sinh có hội chứng buồng trứng đa nang.*
- 2. So sánh đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân đáp ứng với bệnh nhân không đáp ứng phác đồ clomiphene citrat đơn thuần và mô tả đặc điểm cận lâm sàng của nhóm không đáp ứng*
- 3. Nhận xét sự biến đổi nồng độ LH ở bệnh nhân có và không đáp ứng với phác đồ clomiphene citrat đơn thuần và phác đồ clomiphene citrat kết hợp FSH.*

## Chương 1

### TỔNG QUAN

#### 1.1. Chẩn đoán hội chứng buồng trứng đa nang

Hội chứng buồng trứng đa nang là một hội chứng rối loạn nội tiết hay gặp nhất ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản với tần suất trung bình từ 10 – 20% tùy quốc gia, chủng tộc và tiêu chuẩn chẩn đoán. Nghiên cứu của Koivunen R (1999), tỷ lệ hội chứng BTĐN của nhóm phụ nữ từ 20 – 45 tuổi ở Phần Lan là 14,2% [6]. Theo Teharani FR và cộng sự (2011) nghiên cứu trên 1126 phụ nữ Iran tỷ lệ BTĐN dao động từ 7,1% - 14,6% tùy định nghĩa [7]. Một nghiên cứu đa quốc gia của M. Hickey và cộng sự công bố tháng 2 năm 2011 trên trẻ nữ vị thành niên nhận thấy tỷ lệ BTĐN từ 3,1% đến 18,5% [8]. Nghiên cứu của E.S.Knochenhauer và cộng sự (1998) tại Mỹ thấy tỷ lệ BTĐN ở người da đen (3,4%), trắng (4,0%) theo tiêu chuẩn NIH (The National Institute of Child Health and Human Disease) [9]. Người ta ước tính có khoảng 5 triệu phụ nữ Mỹ trong độ tuổi sinh đẻ có hội chứng BTĐN (NIH 2012).

##### 1.1.1. Các triệu chứng lâm sàng của BTĐN:

- *Rối loạn kinh nguyệt*

Kinh nguyệt là tập hợp các thay đổi sinh lý lặp đi lặp lại ở cơ thể người phụ nữ dưới sự điều khiển của hormone sinh dục cần thiết cho quá trình sinh sản và biểu hiện đặc trưng bằng sự ra máu âm đạo định kỳ gọi là hành kinh.

Một chu kỳ kinh nguyệt bình thường có hai pha là pha nang noãn và pha hoàng thể kéo dài khoảng 28 ngày khác hẳn với một chu kỳ kinh ra huyết do thay đổi nồng độ hormone như sử dụng thuốc tránh thai, hoặc ra huyết bất thường do các nguyên nhân khác. Nghiên cứu của Laurence A (2009) trên 167 người phụ nữ Mexico đưa ra số ngày chu kỳ kinh trung bình của họ là:  $27,7 \pm 2,4$  ngày [10].

Kinh thưa, kinh không đều hay vô kinh là những rối loạn về kinh nguyệt thường gặp trong hội chứng BTĐN. Kinh thưa là khi vòng kinh  $\geq 35$  ngày và vô kinh là không có hành kinh  $\geq 3$  tháng ở người có tiền sử kinh nguyệt đều và không có hành kinh  $\geq 6$  tháng ở người có tiền sử kinh nguyệt không đều [11]. Trung bình các nghiên cứu đưa ra tình trạng rối loạn kinh nguyệt gặp ở 70 - 97% các trường hợp BTĐN [12][13]. Năm 1985 Adams và cộng sự nghiên cứu trên 173 bệnh nhân BTĐN thấy có 26% vô kinh, 87% kinh thưa, còn Abdulrazak và cộng sự (2007) thì lại đưa ra tỷ lệ bệnh nhân BTĐN vô kinh, kinh thưa lần lượt là 22% và 43,93% [14][15]. Badawy A (2009) thu được tỷ lệ trên 80% ở nhóm nghiên cứu của mình, trong nghiên cứu của Seddigheh (2014) lại có tới 92% bệnh nhân PCOS có rối loạn kinh nguyệt [16][17]. Rối loạn phóng noãn là nguyên nhân gây vô sinh của bệnh nhân BTĐN nên đặc điểm kinh nguyệt rối loạn là đặc điểm lâm sàng rất đặc trưng của nhóm bệnh nhân này.

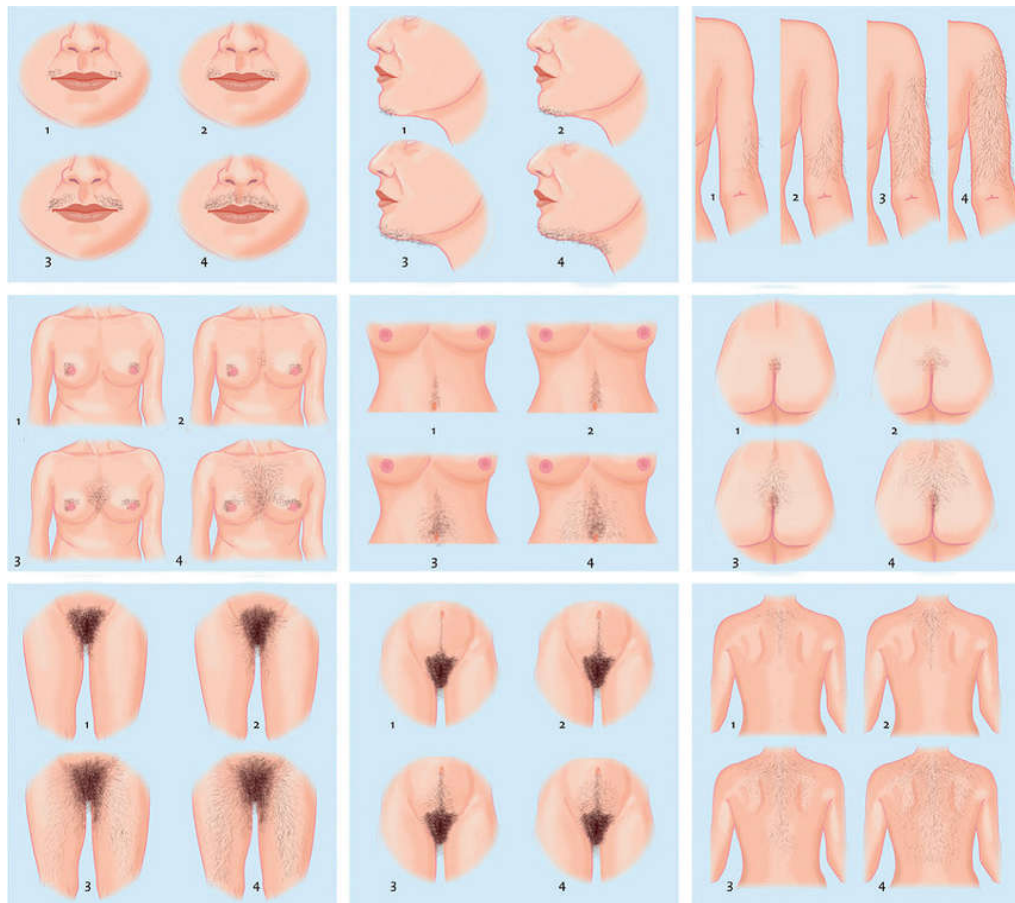
- *Rậm lông, trứng cá:*

Rậm lông là sự phát triển quá mức của lông mặt hoặc cơ thể, lông có thể xuất hiện ở trên mặt, ngực, bụng dưới, lưng, cánh tay, chân [18]. Thông thường, mỗi sợi lông hay tóc phát triển từ một nang lông nằm sâu trong da phát triển thành hai giai đoạn là lông tơ và lông trưởng thành. Dưới tác dụng của androgen lông tơ chuyển thành lông trưởng thành và không có quá trình biến đổi trở lại [19]. Khi có sự tăng cao androgen, lông tơ ở nhiều vùng trong cơ thể chuyển thành lông trưởng thành gây ra tình trạng rậm lông. Rậm lông là một triệu chứng của hội chứng BTĐN, có thể làm ảnh hưởng đến thẩm mỹ và chất lượng cuộc sống cho khoảng 10% phụ nữ BTĐN [16][17]. Theo Ashlay Montagu (1989) thống kê nhân trắc học thấy rằng đặc điểm phân bố lông là khác nhau giữa các chủng tộc, đặc biệt là người Châu Á ít lông trên cơ thể hơn người da trắng Châu Âu và



người da đen [20]. Nghiên cứu của Adams trên những bệnh nhân siêu âm có hình ảnh buồng trứng nhiều nang thấy khoảng 92% phụ nữ có biểu hiện lâm sàng rậm lông. Nghiên cứu của Abdulrazak trong nhóm BTĐN thì tỷ lệ này là 64,49% [14][15].

Rậm lông được đánh giá dựa trên bảng điểm Ferriman Gallwey với 11 vùng gồm: môi trên, cằm, ngực, lưng, thắt lưng, bụng trên, bụng dưới, cánh tay, cẳng tay, đùi, cẳng tay giá trị trên 8 điểm có ý nghĩa chẩn đoán [21].



**Hình 1.1: Bảng điểm Ferriman Gallwey [21]**

Bên cạnh việc gây ra tình trạng rụng lông, sự tăng testosterone dẫn tới tăng DHT (Dyhydro – testosterone) dưới tác động của men  $5\alpha$  – reductase kích thích tăng tế bào sừng cổ nang lông làm chít hẹp đường thoát chất bã lên da và tăng hoạt động chế tiết của tuyến bã dẫn tới ứ trệ chất bã tạo điều kiện thuận lợi cho trứng cá phát triển. Theo một số nghiên cứu cho thấy khoảng 3/4 phụ nữ bị mụn trứng cá có hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm. Ngược lại, theo Soodabej Zandi và cộng sự, tỷ lệ BTĐN ở những bệnh nhân da liễu có tình trạng trứng cá là 48,3% [16].

**Bảng 1.1. Tỷ lệ rụng lông ở bệnh nhân HC BTĐN**

Tác giả	Năm	n	%
Marcondes et al [22]	2007	73	83,8
Baldani et al [23]	2012	365	73,2
Jedel et al. [24]	2010	30	73

- *Béo phì*

Theo WHO (1995) béo phì là tình trạng tích lũy mỡ quá mức và không bình thường tại một vùng cơ thể hay toàn thân làm ảnh hưởng tới sức khỏe [25]. Chỉ số khối cơ thể BMI (body mass index) được qui định dùng để đánh giá tình trạng gầy, béo và bình thường. Cũng theo nghiên cứu của WHO 2004, không có chỉ số riêng cho từng chủng tộc và quốc gia, chỉ số BMI cut-off 25 là chỉ số có giá trị đánh giá chung trên thế giới theo bảng 1.2 [26].

Công thức tính như sau:

$$\text{BMI} = \frac{W}{H^2}$$

W: cân nặng tính theo kg

H: chiều cao tính theo m

**Bảng 1.2: Phân loại theo BMI [26]**

Phân loại	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
	Principal cut-off points	Additional cut-off points
Gầy	< 18,50	< 18,50
Bình thường	18,50 – 24,99	18,50 – 22,99
		23,00 – 24,99
Béo phì	≥ 25,00	≥ 25,00

*Nguồn: WHO 1995 – WHO 2004 [25][26]*

Tỷ lệ béo phì chiếm 30-50% phụ nữ buồng trứng đa nang. Susan và các đồng nghiệp chỉ ra rằng sự tăng testosterone kéo dài ở bệnh nhân BTĐN làm tăng tích lũy mỡ bất thường trên cơ thể [27]. Tác dụng này của testosterone được chứng minh khi tác giả Elbers JM (1997) theo dõi những người phụ nữ chuyển giới nam được dùng testosterone thay thế có sự gia tăng chất béo nội tạng và giảm nhạy cảm với insulin gây béo phì, đặc biệt tăng tích lũy mỡ vùng bụng [28]. Như vậy, sự gia tăng testosterone có liên quan tới nguyên nhân rậm lông, trứng cá, béo phì trên bệnh nhân BTĐN.

Các nghiên cứu của các nhà khoa học thường cho các chỉ số BMI trung bình của nhóm bệnh nhân BTĐN trên 25 như bảng 1.3.

**Bảng 1.3: Chỉ số BMI trung bình trong các nghiên cứu**

Tác giả	n	BMI
Majedah Al-Azemi (2004) [29]	270	28,55 ± 5,5
Atay V (2006) [30]		25,8 ± 1,77
Badawy A (2009) [16]	218	28,1 ± 3,2
	220	27,1 ± 3,1
Lisa (2011) [31]	40	30,1 ± 7,0
Gustavo (2011) [32]	53	29,5 ± 6,9

Tương tự như thế, trong nghiên cứu của Abdulrazak và cộng sự cũng đưa ra tỷ lệ bệnh nhân BTĐN có chỉ số BMI > 25 là 63,55% [15].

Nhưng trong quá trình nghiên cứu rất nhiều tác giả khác đã nhận thấy có sự khác biệt giữa chỉ số BMI của bệnh nhân BTĐN ở Châu Âu và Châu Á. Ở Việt Nam, chỉ số BMI trung bình trong nghiên cứu của Bùi Minh Tiến (2010) là 20,4 và nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan (2009) chỉ có 6,6% số bệnh nhân BTĐN có BMI lớn hơn [33][34].

### ***1.1.2. Các triệu chứng cận lâm sàng:***

- ***Định lượng nội tiết***

Năm 1931, nhà sinh hóa học của Mỹ Fevold HL và cộng sự đã phát hiện hormone luteinizing (LH) và hormone kích thích nang trứng (FSH) [35]. Tiếp sau đó, năm 1958, Mc Arthur và cộng sự nghiên cứu nồng độ hormone FSH và LH trong nước tiểu ở 122 vòng kinh nhận thấy có sự tăng cao LH ở phụ nữ có hội chứng BTĐN [36]. Các nghiên cứu đưa ra tỷ lệ tăng LH thấy ở 44 - 82% bệnh nhân HCBTĐN. Tương tự là sự gia tăng của tỷ lệ LH/FSH xuất hiện ở 50-68% các trường hợp BTĐN. Sự gia tăng LH dẫn tới tăng tổng hợp testosterone ở những nang noãn cấp II và cấp III dẫn tới sự gia tăng các đặc điểm cường androgen trên lâm sàng. Các giá trị giới hạn được đưa ra khi nói tới tiêu chuẩn cường androgen bao gồm:

+ LH > 10 UI/l

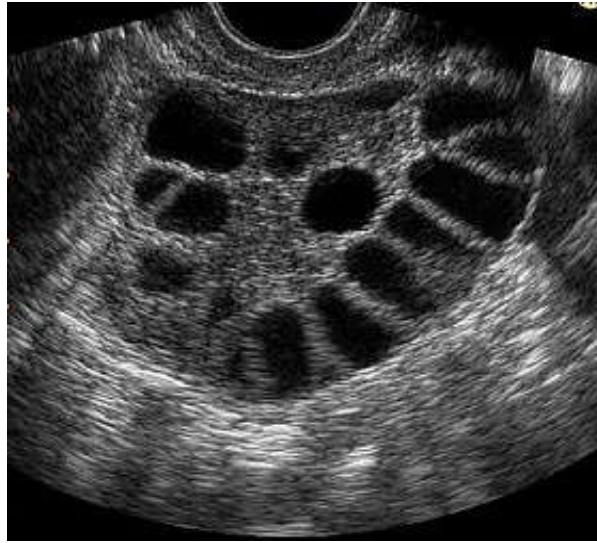
+ LH/FSH > 2

+ Testosterone > 1,5 ng/ml

- ***Hình ảnh buồng trứng nhiều nang trên siêu âm (ngày 2-5 chu kỳ):***

Tăng LH và không đáp ứng insulin dẫn đến sự gia tăng sản xuất androgen có thể đã kích thích buồng trứng sản xuất estrogen, testosterone tạo ra những thay đổi mô học của buồng trứng làm tăng số lượng nang thứ cấp, giảm tỷ lệ phát triển và phóng noãn của buồng trứng.

Tiêu chuẩn xác định hình ảnh siêu âm buồng trứng nhiều nang như sau: Có trên 12 nang kích thước từ 2 - 9 mm, hoặc tăng thể tích buồng trứng  $\geq 10$  cm<sup>3</sup>, không cần đến sự phân bố nang hoặc mật độ mô buồng trứng và các đặc điểm trên thể hiện ít nhất ở một buồng trứng.



**Hình 1.2: Hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm**

- *Kháng insulin hoặc rối loạn dung nạp glucose.*

Kháng insulin là tình trạng tăng nồng độ insulin hoặc giảm nhạy cảm của insulin với cơ quan đích. Tỷ lệ kháng insulin thay đổi 25 và 70% giữa theo dân tộc và phương pháp chẩn đoán trong các bệnh nhân BTĐN. Cơ chế giải thích mối liên quan giữa kháng insulin với BTĐN chưa rõ ràng, nhưng cơ chế tăng insulin gây tăng tổng hợp testosterone ngăn cản sự phát triển nang noãn, ức chế quá trình thoái hóa nang noãn dẫn tới hiện tượng nhiều nang không thoái hóa nhưng cũng không phát triển gây ra tình trạng buồng trứng nhiều nang là cơ chế được đề cập nhiều nhất. Tuy nhiên, có sự liên quan giữa chỉ số BMI của bệnh nhân BTĐN với tỷ lệ kháng insulin đã được chứng minh [17],[24].

### ***1.1.3 Các tiêu chuẩn chẩn đoán:***

Trên thế giới hiện có 3 tiêu chuẩn chẩn đoán Hội chứng BTĐN của NIH/NICHD, ESHRE/ASRM và Androgen Excesse and PCOS Society.

- Tiêu chuẩn NIH (1990) chẩn đoán khi có cả ba tiêu chuẩn [4]:
  - Rối loạn kinh nguyệt
  - Cường androgen
  - Loại trừ các rối loạn khác tương tự.
- Theo Hội nghị đồng thuận Rotterdam (2003), ESHRE/ASRM [37]  
Tiêu chuẩn bệnh nhân được chẩn đoán PCOS khi có 2 trong số 3 triệu chứng sau:
  - Rối loạn kinh nguyệt: Vô kinh hoặc kinh thưa.
  - Cường androgen: thể hiện ở triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng.
  - Triệu chứng siêu âm: có hình ảnh buồng trứng đa nang.
- AES (2006) (Androgen Excess Society) [38]
  - Cường androgen
  - Có một trong hai tiêu chuẩn: Rối loạn kinh nguyệt hoặc hình ảnh BTĐN trên siêu âm.

Bên cạnh đó, hội nghị đồng thuận Latin - American lần I (tháng 5/2009) dựa trên các tiêu chuẩn chẩn đoán trên người ta phân loại hội chứng BTĐN ra 4 typ với các triệu chứng [39]:

- Typ 1: Typ cổ điển, chiếm 90% các trường hợp BTĐN
  - ✚ Cường androgen
  - ✚ Không phóng noãn thường xuyên
  - ✚ Hình ảnh BTĐN trên siêu âm
- Typ 2:
  - ✚ Cường androgen
  - ✚ Không phóng noãn thường xuyên
  - ✚ Hình ảnh buồng trứng bình thường

Typ 3:

- ✚ Cường androgen
- ✚ Kinh nguyệt bình thường
- ✚ Hình ảnh BTĐN trên siêu âm

- Typ 4:

- ✚ Không cường androgen
- ✚ Không phóng noãn thường xuyên
- ✚ Hình ảnh BTĐN

Hội chứng BTĐN có 3 tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau đưa ra các tỷ lệ mắc khác nhau trong cùng một nhóm nghiên cứu cũng như trong quần thể. Tùy theo mỗi tiêu chuẩn thì đặc điểm đặc trưng được nhấn mạnh là khác nhau. Với mỗi tiêu chuẩn tỷ lệ mắc BTĐN trong quần thể được xác định khác nhau tùy theo mục đích của các nhà nghiên cứu. Các nhà lâm sàng sản phụ khoa và các nhà nghiên cứu liên quan tới mục tiêu sinh sản thường sử dụng tiêu chuẩn Rotterdam 2003 để chẩn đoán và nghiên cứu. Theo Sussan M và cộng sự (2014), ta có bảng tổng hợp tỷ lệ theo vùng và theo các tiêu chuẩn khác nhau [12].

**Bảng 1.4: Tỷ lệ BTĐN các vùng ở một số nghiên cứu [12]**

<b>Nguồn</b>	<b>Mẫu</b>	<b>NIH/NICHD</b>	<b>ESHRE/ASRM</b>	<b>Androgen Excesse</b>
March (2010)	728 phụ nữ Úc	8,7%	17,8%	12,0%
Mehrabian (2011)	820 phụ nữ Iran	7%	15%	7,92%
Tehrai (2011)	929 phụ nữ Iran	7,1 %	14,6%	11,7%
Yildiz (2012)	392 phụ nữ Thổ Nhĩ Kỳ	6,1%	19,9%	15,3%

*Nguồn: Sussan M, Kristen A Pate (2014). Epidemiology, diagnosis and management of PCOS. Clin Epidemiol. Vol 6. 1 – 13 [12].*

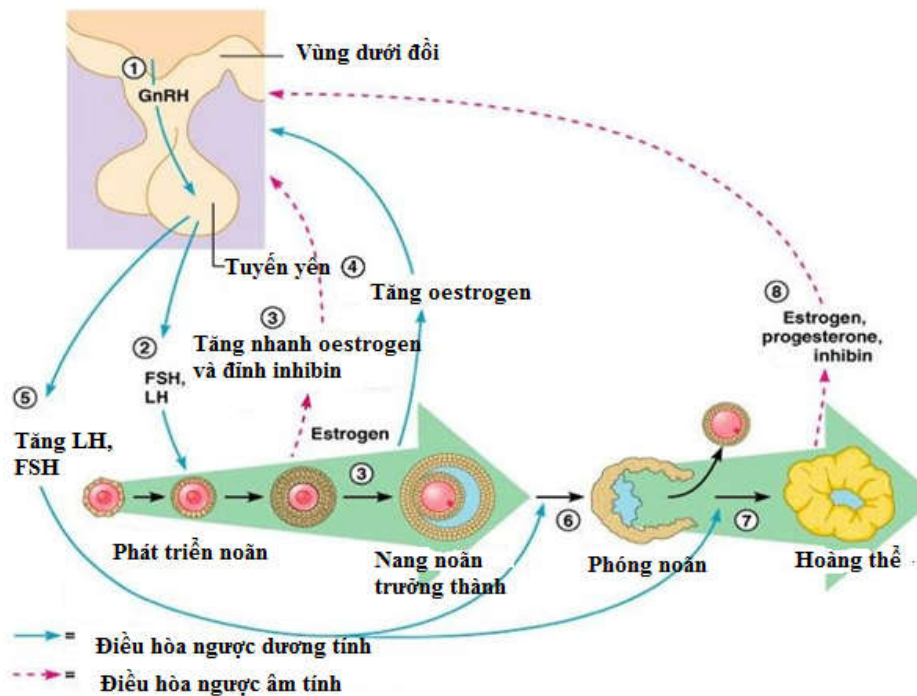
## 1.2. Cơ chế bệnh sinh

### 1.2.1. Cơ chế hoạt động của tuyến dưới đồi, tuyến yên, buồng trứng

Bình thường, vùng dưới đồi tiết GnRH tác động tới tuyến yên sản xuất LH và FSH thúc đẩy quá trình phát triển nang noãn. Sự phát triển của nang noãn làm tăng sản xuất estrogen. Nồng độ estrogen tăng cao tác dụng feedback lên vùng dưới đồi - tuyến yên làm tăng nồng độ LH. Sự tăng nồng độ LH tác động lên nang noãn đã trưởng thành gây ra hiện tượng rụng trứng giải phóng noãn bào và tiếp tục duy trì hoàng thể [40].

Tác dụng điều hòa ngược âm tính của estrogen và progesterone: Cả hai hormone này đều có tác dụng ức chế bài tiết FSH và LH. Tuy nhiên khi có mặt progesterone thì tác dụng ức chế của estrogen tăng lên gấp nhiều lần. Hai hormone tác dụng điều hòa ngược lên sự bài tiết FSH và LH bằng cách tác dụng trực tiếp lên tuyến yên, tác dụng lên tuyến dưới đồi yếu hơn và chủ yếu để làm thay đổi tần số nhịp bài tiết GnRH.

Cơ chế hoạt động nội tiết bình thường được thể hiện theo sơ đồ sau:



**Hình 1.3. Cơ chế hoạt động tuyến dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng**  
(Nguồn: Internet)



Như vậy, sự gia tăng nồng độ LH tăng sẽ phụ thuộc vào sự tăng GnRH. Tuyến dưới đồi tiếp nhận thông tin tăng GnRH thông qua sự tăng nồng độ estrogen và progesterone.

Diễn biến nồng độ LH và mối liên quan với các hormone khác trong chu kỳ kinh nguyệt bình thường đã được nghiên cứu và đưa ra bởi Reto Stricker năm 2006 như sau:

**Bảng 1.5. Diễn biến nồng độ LH trong chu kỳ kinh nguyệt**

<b>Giai đoạn của kỳ kinh</b>	<b>Ngày so với đỉnh LH</b>	<b>LH trung bình UI/l</b>	<b>FSH trung bình UI/l</b>	<b>OESTRADIO L trung bình pmol/l</b>	<b>PROGESTERONE trung bình nmol/l</b>
<b>Nang noãn</b>	-15 đến -6	3,96	6,42	149,74	0,64
	-5 đến -1	5,68	4,66	450,49	0,64
<b>Đỉnh LH</b>	0	41,19	12,82	671,06	2,54
<b>Hoàng thể</b>	+1 đến +4	7,86	5,62	313,42	13,67
	+5 đến +9	3,88	3,14	495,82	36,25
	+10 đến +14	2,75	2,85	327,36	13,99

**Nguồn:** *Reto Stricker and all. Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, and progesterone during diferent phases of the menstrual cycle on the Abbott Architec analyzer.*

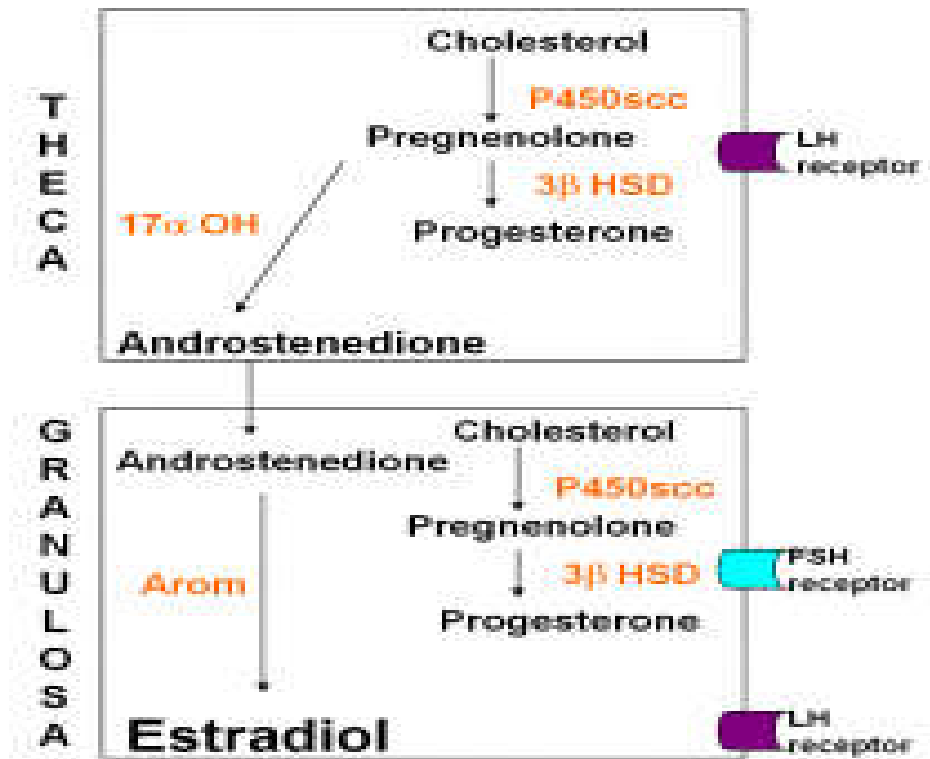
*Clin Chem Lab Med 2006; 44(7): 883-887.[41]*

### **1.2.2. Cơ chế hoạt động hai tế bào ở buồng trứng**

Sự biến đổi nồng độ các hormone sinh dục được tiếp tục diễn ra thông qua cơ chế hoạt động của tế bào vỏ và tế bào hạt. LH sẽ tiếp tục tham gia chu trình nội tiết sinh sản thông qua receptor có ở tế bào vỏ. Như vậy chỉ khi nang

noãn phát triển tới giai đoạn xuất hiện tế bào vỏ thì LH mới phát huy tác dụng của mình [42]. Cấu trúc nang noãn thay đổi trong quá trình phát triển: mỗi nang noãn bao gồm một tế bào trứng, xung quanh có các tế bào hạt và các tế bào vỏ chỉ được hình thành khi nang noãn đã phát triển qua giai đoạn nang noãn nguyên thủy. Tế bào vỏ có receptor với LH tác động lên quá trình tổng hợp androgen. Dưới tác dụng của FSH, tế bào hạt sản xuất estrogen từ nguồn androgen cung cấp từ tế bào vỏ. Như vậy, nguồn androgen được kiểm soát bởi nồng độ LH của tuyến yên [43]. LH được tiết theo nhịp xung, sau mỗi nhịp xung của LH là một lượng nhất định androgen và estrogen tương ứng được tiết ra từ buồng trứng. Điều này đã được D.L. Walters và E. Schallenberger (1984) làm thực nghiệm chứng minh trên bò [44]. Nghiên cứu khác của Campbell và cộng sự (2006) chỉ ra rằng: khi nuôi cấy tế bào vỏ trong ống nghiệm, chỉ một lượng nhỏ LH là đủ kích thích việc chế tiết androgen nhưng ngược lại, khi dùng liều cao LH gây ức chế sản xuất androgen và tăng sản xuất progesterone làm hoàng thể hóa tế bào.[45]. Balasch J và cộng sự (2001) đã theo dõi trên các bệnh nhân IVF/ISCI dùng FSH và phác đồ ức chế đỉnh LH, nồng độ LH được định lượng vào ngày thứ 7 và thứ 8. Kết quả thu được với mức  $LH \leq 1$  UI/l không thấy tác dụng phụ trên tỷ lệ mang thai và sảy thai, nhưng với mức  $> 1,5$  UI/l tỷ lệ có thai giảm và tỷ lệ sảy thai tăng lên đã được ghi nhận [46].

Hoạt động của hai loại tế bào dưới tác động của LH và FSH được tóm tắt như hình 1.4:



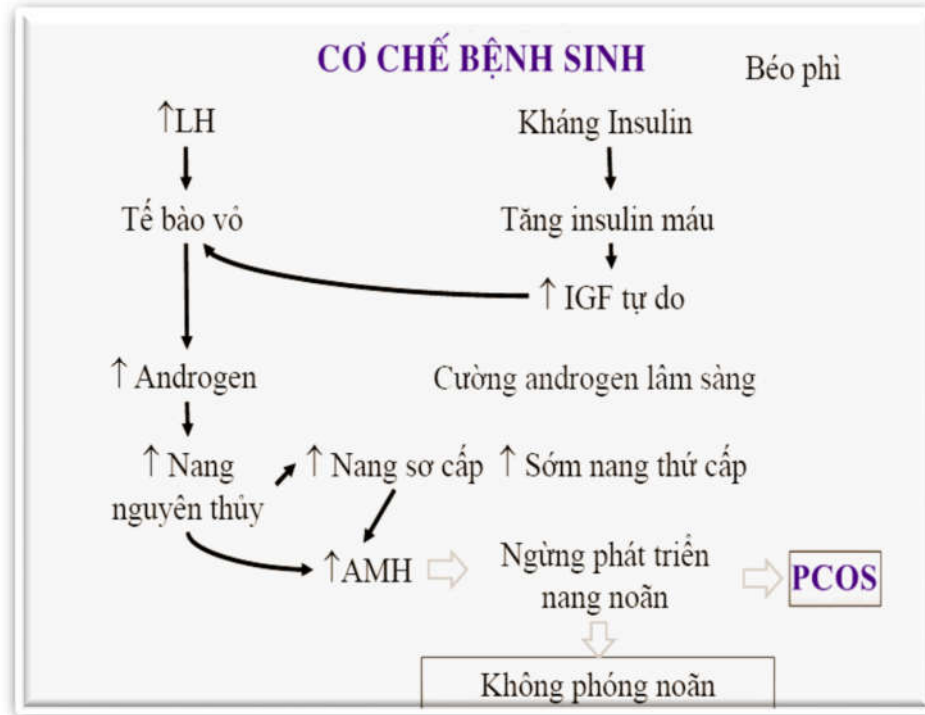
**Hình 1.4: Hoạt động của tế bào vỏ và tế bào hạt [42]**

Nguồn: J M Young và A S McNeilly. *Theca: the forgotten cell of theca varian follicle. Reproduction* October 1, 2010, 140, 489 – 504 [42]

### 1.2.3. Các cơ chế bệnh sinh của BTĐN

Người ta nhận thấy hai cơ chế chính gây buồng trứng đa nang là do sự tăng LH và kháng insulin. Cơ chế bệnh sinh được tóm tắt như hình 1.5.

Tăng LH dẫn đến sự gia tăng sản xuất androgen do các tế bào vỏ trong buồng trứng và có thể đã kích thích buồng trứng sản xuất estrogen, testosterone tạo ra những thay đổi mô học của buồng trứng. Từ đó dẫn tới các biểu hiện lâm sàng của BTĐN.



**Hình 1.5: Cơ chế bệnh sinh của hội chứng BTĐN [47]**

Nguồn: Andrew G. Ostor (2007). *The pathology of the PCOS. Polycystic ovary syndrome, second edition, Cambridge, New York; 42 – 48 [47]*

Kháng insulin có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau nhưng đều gây tăng insulin dẫn tới tăng IGF (Insulin-like growth factors) tự do tác động lên tế bào vỏ làm tăng androgen dẫn tới những biểu hiện lâm sàng của BTĐN.

Nghiên cứu của Partel K cùng cộng sự (2003) gây tăng nồng độ đường và insulin có kiểm soát trên hai nhóm bệnh bình thường và BTĐN tìm phản ứng tăng nồng độ LH đã đưa ra kết luận: khi nồng độ đường, nồng độ insulin trong máu tăng lên không làm tăng nồng độ LH, tần số xung và biên độ tiết LH. Như vậy, cơ chế bệnh học BTĐN thực sự là hai cơ chế độc lập nhưng có biểu hiện hậu quả lâm sàng tương tự nhau [48].

#### **1.2.4. Các nguyên nhân gây BTĐN**

##### **- Nguyên nhân di truyền**

Các nghiên cứu ở các quốc gia khác nhau nhận thấy đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân BTĐN có tính chủng tộc, thể hiện ở việc biểu hiện các đặc điểm lâm sàng như BMI, phân bố lông, trứng cá, hói đầu, kháng insulin [7],[9],[23],[34],[39].

Theo nghiên cứu của Richard S và cộng sự (2007) tổng kết 15 nghiên cứu chứng minh có mối liên hệ về di truyền cho hội chứng BTĐN nhưng chưa đưa ra được các qui luật di truyền phù hợp [49]. Nghiên cứu của Chen ZJ và cộng sự (2011) đưa ra gần 100 gen có khả năng tham gia biểu hiện lâm sàng của BTĐN với các nhóm chính là: Nhóm gen liên quan steroid buồng trứng, nhóm gen liên quan nội tiết tố steroid, nhóm gen liên quan gonadotropin, nhóm gen tham gia hoạt động tiết insulin, nhóm gen liên quan tới năng lượng homeostasis, nhóm gen liên quan tình trạng viêm mạn tính và một số gen còn đang nghiên cứu. Với nhóm gen liên quan tới gonadotropin: Gen LHB/CGB mã hóa chuỗi beta LH nằm trên nhiễm sắc thể 19q13,32 có đột biến điểm Trp8Arg và Ilg15Thr tạo phân tử v-LH có sự giảm hoạt tính hoạt động của LH [50].

Trong các nghiên cứu đã công bố ở Việt Nam, nồng độ trung bình LH khá cao so với các chủng tộc khác như bảng 1.6:

**Bảng 1.6: Nồng độ LH và tỷ lệ LH/FSH trung bình trong các nghiên cứu ở Việt Nam**

Tác giả	Năm	LH trung bình (UI/l)	LH/FSH ; % >1.5
Nguyễn Thị Mai Anh [51]	2001	13,7	73,6%
Đặng Ngọc Khánh [52]	2004	17,7	
Nguyễn Mạnh Thắng [53]	2004	12,56	58,2%
Nguyễn Mạnh Trí [54]	2005	12,56	
Vũ Văn Tâm [55]	2009	16,6/16,54	
Bùi Minh Tiến [33]	2011	17,5	78,57 %
Trần Thị Ngọc Hà [56]	2010	13,1	69,8%

Khi so sánh với các nghiên cứu nước ngoài nồng độ LH của Việt Nam có vẻ như cao hơn như bảng 1.7.

**Bảng 1.7: Nồng độ LH trung bình trong một số nghiên cứu.**

Tác giả	Năm	N	Điều trị	LH trung bình (UI/l)
Amer S.A.K [57]	2002	161	CC	14,3 ± 7,1
Calaf Alsina J [58]	2003	945	Puregon 50UI	8,83 ± 5,15
Badawy A [16]	2009	218	Letrozol	11,2 ± 1,8
		220	CC	14,1 ± 2,2
Mervat [59]	2014	260		8,9
		260		10,3
Halal [60]	2016	50		6,4
		50		5,8

Câu hỏi về vấn đề chủng tộc trong đặc điểm HC BTĐN luôn được nhà nghiên cứu đặt ra. Shilpi Dasgupta và cộng sự (2012) đã nghiên cứu về các biến dị trong kiểu gen của  $\beta$  LH của phụ nữ Nam Ấn Độ thấy nồng độ LH trung bình là  $15,9 \pm 1,86$  khá cao so với các nghiên cứu ở Châu Âu. Các tác giả đưa ra 7 biến dị xuất hiện trên gen  $\beta$  LH của các bệnh nhân BTĐN này. Liệu chăng do các cơ chế bệnh sinh khác nhau nhưng biểu hiện cùng một kiểu hình BTĐN dẫn đến sự khác biệt đặc điểm lâm sàng bệnh lý đặc trưng khác nhau [61].

- Nguyên nhân do tăng Kisspeptin

Kisspeptin là một neuropeptide vùng dưới đồi nằm trong nhân arcuate (ARC) được xem như trung tâm của các GnRH ( gonadotropin – releasing hormone. Nó là một protein được mã hóa bởi các gen KISS 1 nằm trên NST số 1. Kiss 1 ban đầu được xác định là gen có khả năng ức chế khối u ác tính và K vú di căn. Sau này, người ta phát hiện ra rằng: Kisspeptin – GPR54 có vai trò quan trọng trong việc bắt đầu kích thích chế tiết GnRH, FSH, LH là các hormone quyết định sự phát triển hệ thống sinh sản.

Theo Kondo M và cộng sự (2016) đưa ra giả thuyết rằng kisspeptin có liên quan đến sự rối loạn của trục hạ đồi-tuyến yên-buồng trứng trong hội chứng buồng trứng đa nang (BTĐN). Để kiểm tra giả thuyết này, họ đã tiến hành theo dõi sự thay đổi xung LH, và ARC immunoreactivity kisspeptin trong một mô hình chuột BTĐN sử dụng RU486 chống progestin. Họ tìm thấy một sự thay đổi của xung LH, sự tăng nồng độ LH trung bình và tăng đáng kể giá trị trung bình xung biên độ LH. Ngoài ra, có sự tăng cao hơn của các tế bào kisspeptin dương ở ARC của nhóm chuột được xử lý RU486 so với nhóm chứng. Những kết quả này cho thấy khả năng tham gia của kisspeptin

vùng dưới đồi thị ở trên trục hạ đồi-tuyến yên-buồng trứng trong sinh lý bệnh của BTĐN [62].

- Phản ứng viêm: Nhân tố ức chế di chuyển đại thực bào (MIF: Macrophage migration inhibitory factor) là một cytokine đa chức năng mà đóng một vai trò trong trao đổi chất và quá trình viêm. Các bằng chứng cho thấy rằng có một mối liên hệ giữa MIF và phóng noãn. Gonzalez F và cộng sự (2010) nghiên cứu trên bệnh nhân BTĐN béo phì và không có béo phì nhận thấy có sự tăng cao MIF so với nhóm chứng: BTĐN có béo phì:  $54,6 \pm 15,2$  ng/ml; không béo phì:  $37,7 \pm 10,6$  ng/ml so với nhóm chứng béo phì:  $17,5 \pm 8$  ng/ml; nhóm chứng không béo phì:  $4,8 \pm 0,6$  [63]. Các kết quả tương tự như thế cũng thu được trong nghiên cứu của Mejia-Montilla (2015) [64]. Calan M và cộng sự (2016) giá mức độ MIF huyết tương ở những phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang (BTĐN). Nghiên cứu được tiến hành trên 90 phụ nữ với BTĐN và 80 phụ nữ khỏe mạnh ở nhóm chứng. Kết quả cho thấy, nồng độ MIF cao hơn đáng kể ở những phụ nữ với BTĐN hơn ở phụ nữ nhóm chứng ( $14,16 \pm 1,59$  so với  $10,39 \pm 0,70$  ng / ml;  $p < 0,001$ ). Mức MIF cao hơn đáng kể ở thời kỳ phóng noãn hơn trong giai đoạn phát triển nang noãn ( $11,15 \pm 0,61$  so với  $10,56 \pm 0,82$  ng / ml;  $p < 0,001$ ). MIF tương quan tích cực với chỉ số BMI, nhạy protein phản ứng C cao (hs-CRP). MIF tương quan dương với luteinizing hormone (LH). Điều này cho thấy, MIF có thể đóng một vai trò rất quan trọng trong sự phát triển của BTĐN [65].

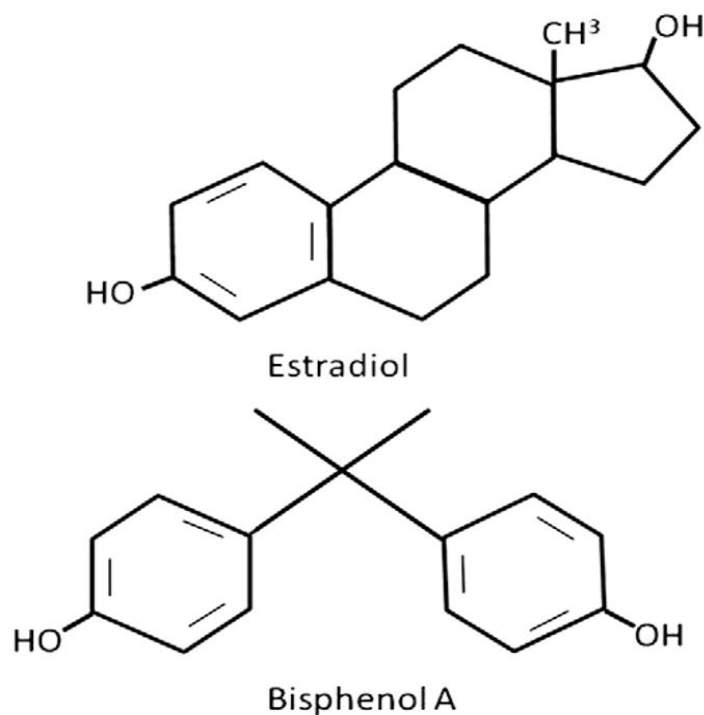
- Ô nhiễm môi trường: Yếu tố phơi nhiễm BPA (Bisphenol A hay 2,2-bis (4-hydroxyphenyl) propan) là một hợp chất chính được sử dụng trong qui trình sản xuất nhựa. Đây là một trong những hóa chất chất lượng cao nhất được sản xuất trên toàn thế giới. BPA được sản xuất đầu tiên năm 1891, sau



đó phát triển rộng rãi từ năm 1930. BPA thâm nhập cơ thể người có nguồn gốc từ các sản phẩm tiêu dùng, trong môi trường như nước thải, nước uống, không khí và bụi. BPA đã được phát hiện trong 95% mẫu nước tiểu của con người (Calafat et al., 2005) [66]. Theo nghiên cứu của Kang JH và cộng sự năm 2006 chứng minh rằng sự gia tăng các sản phẩm nhựa là tăng sự tiếp xúc của con người với BPA và con đường chính là qua đường thức ăn. Trung bình mỗi ngày con người nhận được lượng BPA là  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  trọng lượng cơ thể [67].

Theo nghiên cứu của Seung Gee Lee và cộng sự năm 2013: chuột trưởng thành được nhận một liều BPA hàng ngày trong 90 ngày rồi định lượng các hormon FSH, LH, E2, testosterol. Kết quả thu được ở chuột là giảm nồng độ E2, tăng nồng độ LH, kéo dài thời gian động dục, rút ngắn thời gian hoàng thể nhưng không làm thay đổi nồng độ FSH [68]. Nghiên cứu của Chao HH và cộng sự năm 2012 phát hiện ra rằng khi tiếp xúc với BPA, buồng trứng chuột đã giảm đáng kể các nang nguyên thủy nhưng tăng nang sơ cấp và thứ cấp [69]. Điều này được Donatella Caserta và cộng sự khẳng định thêm khi phân tích các kết quả nghiên cứu về vấn đề này trong 10 năm gần đây (2004 – 2013) [70].

Theo các mô tả, BPA hoạt động như một hợp chất nội tiết và như một tác nhân làm thay đổi quá trình methyl hóa của AND. Do cấu trúc của BPA có nét tương đồng oestrogen nên nó hoạt động như một chất chủ vận oestrogen. BPA tương tác với các thụ thể oestrogen  $\alpha$  và  $\beta$  (Kurosawa T và cộng sự năm 2002) [71]. Mặt khác, BPA hoạt động như một chất đối kháng với thụ thể androgen (Bonefeld-Jorgensen EC và cộng sự năm 2007) [72]. Bên cạnh đó, Zhu Z và cộng sự năm 2009 đưa ra tác động BPA trực tiếp lên histon của chuỗi AND và làm biến đổi cấu trúc AND. BPA tác động lên quá trình methyl hóa AND [73].



**Hình 1.6: Cấu trúc hóa học của oestradiol và Bisphenol A (BPA) [73]**

### 1.3. Điều trị vô sinh ở bệnh nhân hội chứng BTĐN

#### 1.3.1. Giảm cân và tập thể dục

Béo phì thường gặp ở 35 – 60% bệnh nhân BTĐN và thường khó điều trị giảm cân hơn so với các hình thức béo phì do nguyên nhân khác.

Ở những người dư cân, béo phì, giảm được 5-10% trọng lượng cơ thể có thể có ý nghĩa lâm sàng: làm bình thường hóa chu kỳ kinh nguyệt, phục hồi khả năng rụng trứng [74].

#### 1.3.2. Clomiphene citrate

##### ❖ Cấu trúc hóa học

Clomiphene citrate là một triarylethylen non steroid

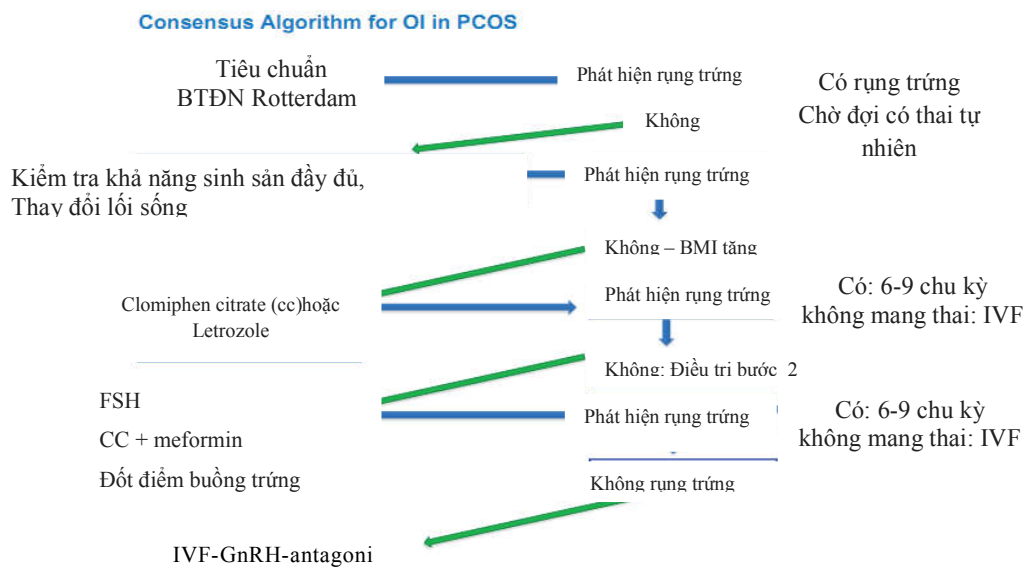
Thực tế, clomiphene citrate là một hỗn hợp của hai đồng phân hình học: enclomiphene (*E-clomiphene*) và zuclomiphene (*Z-clomiphene*).

### ❖ Cơ chế tác dụng

Bắt đầu được sử dụng từ năm 1961 sau công bố của Greenblatt [75]. Năm 1967 được FDA Hoa kỳ công bố chấp nhận sử dụng.

Thuốc tác dụng bằng cách chiếm chỗ của estrogen ở các thụ thể estradiol ở vùng dưới đồi dẫn tới các thụ thể estrogen ở vùng dưới đồi - tuyến yên bị thuốc "che lấp" nên làm tăng bài tiết GnRH dẫn tới tăng tiết gonadotropin. Đồng thời, nó cũng có thể tác động trên tuyến yên và trên buồng trứng thông qua việc làm giảm hoạt tính enzym aromatase của buồng trứng làm giảm tổng hợp estrogen. Thời gian bán hủy của thuốc là 5 ngày. Nó hấp thu tốt qua đường tiêm, bôi dưới da và đường tiêu hóa, chuyển hóa ở gan và bài tiết qua dịch mật. Sự phóng noãn thường xảy ra từ 4-10 ngày ( trung bình là 7 ngày) sau liều điều trị cuối cùng [9].

Phác đồ điều trị theo hướng dẫn hình 1.6.



**Hình 1.7: Hướng dẫn điều trị bệnh nhân có hội chứng BTĐN [76]**

Nguồn: Adam H.Balen, Lara C.Moley and all (2016). *The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. Human Reproduction Update, Vol 22, No.6, pp687-708 [76]*

Phác đồ CC đơn thuần: Dùng từ ngày 2 đến ngày 6 của kỳ kinh. Liều từ 50 - 150 mg/24h. Khởi đầu là liều 50mg/24h. Nếu không đáp ứng chu kỳ tiếp theo sẽ dùng 100mg/24h rồi đến 150mg/24h. Theo NICE 2004, tỷ lệ có thai 15% cho điều trị clomiphene citrate đơn thuần [13][77].

Kết quả đáp ứng điều trị của clomiphene citrate theo một số nghiên cứu trong những năm gần đây như bảng 1.8:

**Bảng 1.8: Tỷ lệ rụng trứng và có thai hoặc sinh sống khi điều trị CC**

Tác giả	Cỡ Mẫu	Tỷ lệ rụng trứng	Tỷ lệ có thai hoặc sinh sống
A tay V (2006) [30]	106	63,6%	Có thai: 9,1%
Richard S. Legro (2007) [78]	626		Sinh sống: 22,5%
Badawy A (2009) [16]	438	70,9%	Có thai: 17,9%
Homburg R (2011) [79]	143	63%	Có thai: 41.2% Sinh sống: 36.9%
Sujata Kar (2015) [80]	105	56,2%	Sinh sống: 28,1%
BatoolHosein-Rashidi (2016) [81]	52		Có thai: 9.6%

Theo tiêu chuẩn NICE 2004, khi liều tối đa đến 150 mg/24h không có sự phát triển nang noãn được chẩn đoán không đáp ứng clomiphene citrate [82].

Trong trường hợp không đáp ứng CC, có rất nhiều cách điều trị tiếp theo để tiếp tục sử dụng CC: Phác đồ đơn thuần tăng liều hoặc tăng thời gian sử dụng hoặc phác đồ phối hợp với Prednisone, Vit E, Metformin hoặc dùng thêm FSH từ ngày 6 của vòng kinh với liều 50UI/ngày liên tục cho tới khi có noãn trưởng thành như bảng 1.9.

**Bảng 1.9: Tỷ lệ rụng trứng và có thai của các phác đồ khác nhau trên bệnh nhân không đáp ứng với clomiphene citrate đơn thuần**

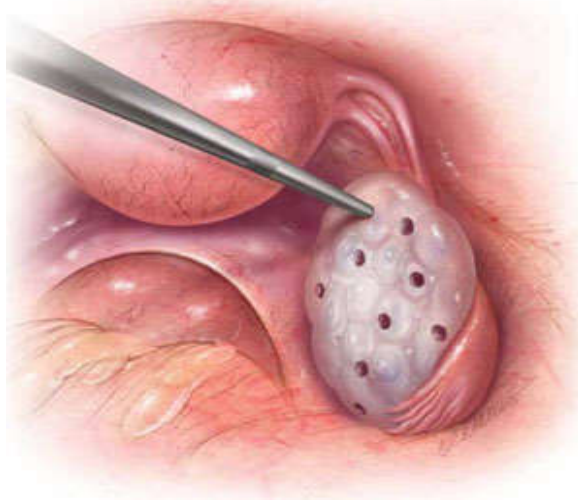
Tác giả	Mẫu	Liều dùng và thêm	Rụng trứng	Có thai
Flucker (1996) [74]	30	CC100mg x 10 ngày	47%	17%
Badawy (2008) [83]	318 (802)	CC100mg x 9 ngày	28%	11%
Suhaila (2010) [84]	31	CC 100 mg x 5 ngày Prednisone 10 mg x 10 ngày	74.19%	54.84%
	12	CC 150 mg x 5 ngày	16,66%	8.33%
Mervat ( 2014) [59]	260	CC 100mg x 10 ngày	35,5%	17.2%
	260	CC 200mg x 5 ngày	10%	3.6%
Halal (2016) [60]	50	CC150 x 5 ngày Prednisone 5 mg X 10 ngày	62%	38%
	50	CC150 x 5 ngày Vit E 400UI x 28 ngày	54%	28%

Phác đồ phối hợp: Khởi đầu dùng 5 ngày từ ngày thứ 2 tới ngày 7 của vòng kinh sau đó dùng thêm FSH từ ngày 6 của vòng kinh với liều 50UI/ngày liên tục cho tới khi có noãn trưởng thành. Nghiên cứu của Mohamad E và cộng sự (2013) trên bệnh nhân BTĐN không đáp ứng clomiphene citrate thấy tỷ lệ phóng noãn 87,8%, tỷ lệ sinh sống 26,8% cao hơn hẳn nhóm dùng FSH đơn thuần [85].

### 1.3.3. *Phẫu thuật nội soi*

#### ❖ *Kỹ thuật*

Tiêu chuẩn kỹ thuật chưa rõ ràng. Người ta thường sử dụng hai phương pháp chính là: dùng dao laser hoặc dao điện [86]. Các nhà lâm sàng thường sử dụng dao điện đơn cực mặc dù các nghiên cứu không thấy ưu điểm của nó về thay đổi nội tiết, tỷ lệ rụng trứng, tỷ lệ có thai và sảy thai so với dao hai cực [75][87]. Thông thường các nang nhỏ có thể nhìn thấy trên bề mặt của buồng trứng được chọn là điểm bắt đầu, số lỗ thủng trên bề mặt buồng trứng từ 3 – 8 lỗ tùy thể tích buồng trứng, đường kính 3 mm, sâu 2 - 4 mm với dòng điện khoảng 200 - 300W, kéo dài 2 - 4 giây [89]. Liều thấp nhất được đưa ra là qui tắc 4: 4 lỗ trên bề mặt mỗi buồng trứng, mỗi lỗ 4 giây ở 40W, năng lượng nhiệt cung cấp mỗi buồng trứng 640W [90].



***Hình 1.8: Buồng trứng khi đốt điểm***

*Nguồn: Internet*

#### ❖ **Cơ chế tác dụng:**

Ngay sau khi phẫu thuật, thể tích của buồng trứng tăng tạm thời do phản ứng viêm và sau đó giảm xuống. Cơ chế tác dụng chưa rõ nhưng người ta giải thích sự phá hủy các nang buồng trứng dẫn tới giảm nồng độ androgen và

inhibin dẫn tới tăng FSH. Mặt khác, Drilling dẫn tới hiện tượng tăng sản xuất các yếu tố gây viêm để đáp ứng với chấn thương thấu nhiệt, tăng mạch máu tới buồng trứng gây hiệu ứng tăng FSH dẫn tới phát triển nang noãn và rụng trứng [91].

Nồng độ LH trong máu cũng tăng ngay sau mổ nhưng sau đó cũng giảm. Mặc dù, tần số của nhịp LH không đổi, nhưng biên độ nhịp LH giảm nhiều. Sự thay đổi nồng độ LH trong máu trở thành yếu tố đánh giá kết quả điều trị tốt nhất. Nồng độ LH giảm, FSH tăng nhanh và sau đó tăng theo chu kỳ, giúp hồi phục lại chức năng rụng trứng. Sự tăng FSH và giảm LH giúp cho tỉ số LH/FSH trở lại bình thường, tuyển chọn một đợt noãn mới, và chức năng buồng trứng trở lại bình thường. 80% BN có vòng kinh đều và phóng noãn.

Sự đáp ứng của tuyến yên với GnRH cũng giảm đồng thời với nồng độ testosterone trong máu cho thấy rằng sự phá hủy mô đệm buồng trứng ảnh hưởng gián tiếp lên trục tuyến yên-buồng trứng. Sự giảm đáp ứng của tuyến yên với GnRH có thể quan sát thấy ngay 4 ngày sau mổ và vẫn giảm sau 6 tuần.

#### ❖ Hiệu quả điều trị

Rất nhiều nghiên cứu đã được công bố: tỷ lệ thành công của phương pháp đốt điểm buồng trứng gây sự rụng trứng khoảng 53% - 92%. Hiệu quả phóng noãn kéo dài, có tác giả báo cáo 74% vẫn duy trì rụng trứng sau khi phẫu thuật 20 năm. Tuy vậy vẫn còn nhiều tranh cãi cho phương pháp điều trị này. Đặc biệt người ta lo ngại về những ảnh hưởng lâu dài cho buồng trứng như giảm dự trữ buồng trứng, suy buồng trứng sớm...

Nghiên cứu phân tích của Subarna Mitra và cộng sự đưa ra kết quả về hiệu quả điều trị với tỷ lệ phóng noãn dao động từ 57 – 92%, tỷ lệ có thai dao động từ 17,5 – 66% tùy nghiên cứu [91].

#### **1.3.4. Gonadotropin**

Hội nghị đồng thuận Rosterdam 2003, hội Women's Health (2011) và Hội Nội tiết học Hoa Kỳ (AACE/ACE Disease state clinical năm 2015) khuyến cáo sử dụng liều thấp tăng dần: khởi đầu 37.5 – 50 UI FSH, liều điều chỉnh tăng 50% so với liều ban đầu, thời gian kéo dài mỗi liều từ 7 – 14 ngày. Phác đồ được khuyến cáo giảm nguy cơ đa thai, quá kích buồng trứng. Hiệu quả kích thích phóng noãn đạt 70%, tỷ lệ có thai 20% [4][37].

Phân loại gonadotrophin:

- Urofollitropins (FSH) và gonadotrophin (hMG): sản phẩm có nguồn gốc từ nước tiểu của người mãn kinh.
- FSH – P, FSH – HP và hMG- HP: FSH và hMG có độ tinh khiết cao và rất cao.
- rFSH: là FSH tái tổ hợp có độ tinh khiết rất cao

Theo Nienke S Weiss và cộng sự (2015) phân tích 14 nghiên cứu với 1.726 đối tượng nghiên cứu. Mười nghiên cứu so sánh rFSH với FSH có nguồn gốc tiết niệu. Trong số này, có ba nghiên cứu rFSH so với hMG, và bảy nghiên cứu so sánh rFSH với FSH-HP, bốn nghiên cứu so sánh FSH-P với hMG. Không có nghiên cứu nào so sánh rFSH với FSH-P, hoặc so sánh FSH-HP với FSH-P. Kết quả cho thấy, không có bằng chứng khác biệt về tỷ lệ sinh sống, mang thai lâm sàng, quá kích buồng trứng khi điều trị các loại gonadotrophin khác nhau [92].

#### **1.3.5. Metformin**

Metformin – Biguanide thế hệ thứ 2 – giúp hoạt hóa các yếu tố vận chuyển glucose vào trong tế bào gan và cơ, từ đó làm giảm tình trạng không đáp ứng Insulin ở ngoại vi, giúp điều chỉnh cân bằng nồng độ glucose trong máu. Ngoài ra, Metformin không gây tăng tiết Insulin, do đó không làm hạ đường huyết, vì vậy an toàn đối với bệnh nhân BTĐN.

Theo Tannys D.R (2010), liều dùng có thể bắt đầu 250 – 500 mg/ ngày.



Tối đa có thể dùng 850mg/ mỗi lần x 2 lần /1 ngày [93].

Theo Vũ Văn Tâm (2009), nghiên cứu hiệu quả sử dụng metformin trên bệnh nhân buồng trứng đa nang cho thấy tỷ lệ có thai tự nhiên khi sử dụng metformin trong thời gian 3 tháng là 24% [55].

Richard S. Legro và đồng nghiệp (2007) nghiên cứu trên 626 bệnh vô sinh có hội chứng buồng trứng đa nang trong 6 tháng, chia thành các nhóm so sánh: clomiphene citrate đơn thuần, metformin đơn thuần và nhóm kết hợp của metformin và clomiphene. Tỷ lệ sinh sống là 22,5% (47 trong số 209 đối tượng) trong nhóm clomiphene, 7,2% (15 của 208) ở nhóm metformin, và 26,8% (56 của 209) trong nhóm phối hợp điều trị ( $p < 0,001$ ) [55].

Nghiên cứu tương tự của Sujata và đồng nghiệp (2015) trên 105 bệnh nhân đưa ra kết quả: nhóm điều trị kết hợp Metformin và clomiphencitrat đạt tỷ lệ rụng trứng 83,3%; tỷ lệ có thai 50%; tỷ lệ sinh sống 41,6% là cao nhất trong ba nhóm, điều trị Metformin đơn độc và CC đơn độc có hiệu quả như nhau [80].

Như vậy, trong rất nhiều nghiên cứu cho thấy hiệu quả điều trị đạt hiệu quả nhất khi kết hợp giữa metformin và clomiphen citrat. Tuy nhiên, việc sử dụng metformin trước hay cùng thời điểm có giá trị hơn về vấn đề điều trị thì còn chưa được khẳng định.

### ***1.3.6. Ức chế thơm hóa (AI – Aromatase inhibitor):***

Có 3 loại chất ức chế men thơm: anastrozole (Arimidex), exemestane (Aromasin), letrozole (Ferama).

Cơ chế: là một chất ức chế aromatase chọn lọc, ngăn chặn quá trình chuyển hóa từ androgen thành estrogen gây kích thích trục dưới đồi – tuyến yên tăng tiết FSH để sản xuất estrogen.

Có hai cách điều trị: Phác đồ đơn thuần dùng 5 ngày từ ngày thứ 2 tới ngày 7 của vòng kinh với liều điều trị 2,5mg và phác đồ phối hợp dùng thêm

FSH từ ngày 6 của vòng kinh với liều 50UI/ngày liên tục cho tới khi có noãn trưởng thành [95].

Sử dụng ức chế thom hóa cũng nhận được nhiều tranh cãi về thời điểm điều trị, phương thức điều trị và hiệu quả điều trị.

Theo nghiên cứu của Atay V và cộng sự tỷ lệ phóng noãn và có thai của bệnh nhân BTĐN được sử dụng letrozol cao hơn điều trị bằng Clomiphene citrate. Tỷ lệ có thai của Letrozol là 21,6% so với tỷ lệ 9,1% của CC, tỷ lệ phóng noãn của Letrozol 82,4% so với CC 63,3%. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê [30].

Ngược lại, theo nghiên cứu của Badawy A sử dụng CC và Letrozol tỷ lệ phóng noãn (CC: 70,9%; Letrozol: 67,5%) và có thai (CC: 17,9%; Letrozol: 15,1%) là tương tự nhau [16].

Gần đây, có những quan điểm khuyến cáo sử dụng Letrozol cho bệnh nhân không đáp ứng CC trước khi phải sử dụng các phác đồ khác hoặc có quan điểm đưa Letrozol thành thuốc điều trị đầu tay trong BTĐN.

### ***1.3.7. Thụ tinh ống nghiệm***

Không phóng noãn do BTĐN là một nguyên nhân vô sinh thường gặp và chiếm 6% các chỉ định làm hỗ trợ sinh sản tại Mỹ. Ở Bệnh viện Phụ sản Trung ương chỉ định thụ tinh trong ống nghiệm do buồng trứng đa nang là 4,6% [96]. Điều trị IUI 4 – 6 chu kỳ không kết quả hoặc không kích thích được sự phát triển của noãn theo các phác đồ điều trị trên, bệnh nhân BTĐN sẽ có chỉ định IVF. Đôi khi người ta dựa vào các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của từng bệnh nhân BTĐN để có chỉ định IVF.

Các phác đồ kích thích nang noãn trong điều trị IVF:

hMG/FSH

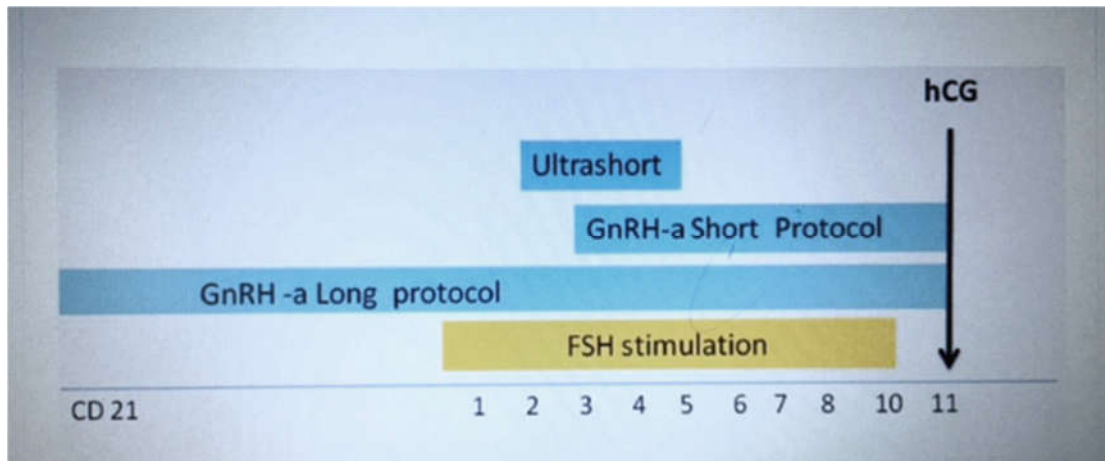
Việc sử dụng hMG hoặc FSH đơn thuần để kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm được bắt đầu vào khoảng đầu thập kỷ 80. Phác đồ

này hiện ít dùng do không kiểm soát được sự xuất hiện của đỉnh LH sớm, có thể ảnh hưởng xấu đến hiệu quả kích thích buồng trứng và tỷ lệ thành công.

GnRH agonist + hMG/FSH

Sử dụng FSH để kích thích sự phát triển của nang noãn

Sử dụng GnRH agonist để ngăn ngừa sự xuất hiện đỉnh LH sớm, hạn chế hoàn toàn hiện tượng rụng trứng và hoàng thể hóa sớm, làm tăng số noãn thu được trong một chu kỳ và tỷ lệ noãn trưởng thành cao. Có hai phác đồ kích thích buồng trứng phổ biến, đó là phác đồ dài và phác đồ ngắn.



**Hình 1.9: Phác đồ điều trị GnRH agonist ngắn và dài**

*Nguồn: Raffaella Depalo, K Jaykrishan, Gabriella Garuti, Ilaria Totaro, Mariantonietta Panzarino, Francesco Giorgino and Luigi E Selvaggi. (2012).*

*GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET)[97].*

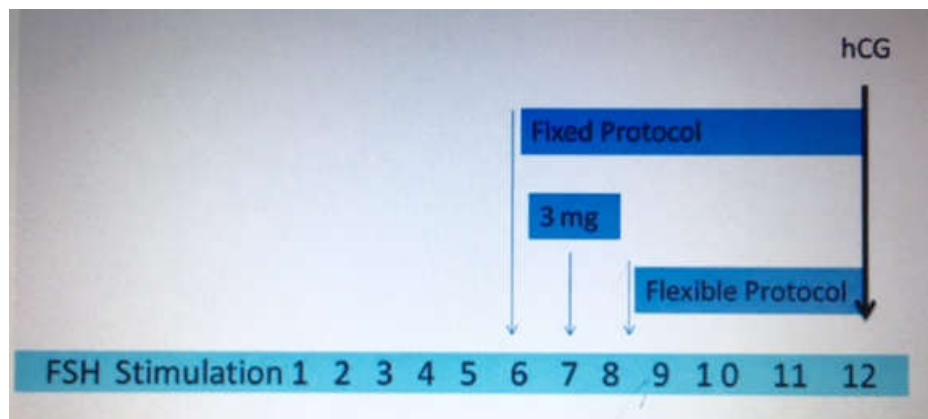
➤ Phác đồ dài (long protocol, down-regulation protocol): Diphereline 0,1 mg tiêm dưới da trong 14 ngày liên tục bắt đầu từ ngày 21 hoặc từ ngày đầu của chu kỳ kinh sau đó phối hợp với FSH thì liều Diphereline giảm một nửa còn 0,05 mg. Thời gian phối hợp này thường kéo dài 10 đến 12 ngày cho đến khi có ít nhất một nang noãn có đường kính  $\geq 18$  mm trên siêu âm thì sử dụng hCG để trưởng thành noãn.

➤ Phác đồ ngắn (short protocol, flare-up protocol): Diphereline được dùng đồng thời với FSH từ ngày 2 của chu kỳ kinh.

Sử dụng GnRH agonist trong phác đồ dài và phác đồ ngắn để kích thích buồng trứng đã tạo được bước đột phá làm tăng tỷ lệ thành công. GnRH agonist trong phác đồ dài đã hạn chế gần như hoàn toàn hiện tượng rụng trứng và hoàng thể hóa sớm (chỉ còn khoảng 1-2%), giảm số chu kỳ phải ngừng do rụng trứng sớm. Phác đồ ngắn được chỉ định cho bệnh nhân tiên lượng đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. Phác đồ dài là phác đồ chuẩn đạt tỷ lệ thành công cao nhất của GnRH agonist.

- GnRH antagonist + hMG/FSH

GnRH antagonist có tác dụng ngăn ngừa được đỉnh LH trong kích thích buồng trứng. Phác đồ này có thời gian kích thích buồng trứng ngắn hơn, lượng thuốc sử dụng ít hơn so với phác đồ dài. Theo Raffaella và cộng sự (2012) phân tích trên 26 nghiên cứu khác nhau, phác đồ GnRH antagonist được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân BTĐN. Phác đồ GnRH antagonist có phác đồ một liều đơn độc vào ngày 7 và phác đồ đa liều kéo dài khác nhau ở ngày bắt đầu sử dụng thuốc: ngày 1, ngày 5-6 hoặc ngày khi nang noãn đạt giá trị  $\geq 14$  mm nhưng không khác nhau về hiệu quả điều trị [55].



**Hình 1.10 Các phác đồ điều trị GnRH antagonist**

Nguồn: Raffaella Depalo, K Jaykrishan, and all. (2012). GnRH agonist versus GnHR antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET) [97]

Theo Trenkic M và cộng sự (2016) nghiên cứu trên 2 nhóm bệnh nhân PCOS sử dụng hai phác đồ GnRH agonist và GnRH antagonist nhận thấy phác đồ GnRH antagonist có số noãn, tỉ lệ noãn trưởng thành, độ dày niêm mạc tử cung, tỷ lệ phôi, có thai cao hơn nhóm GnRH agonist. Tác giả khuyến cáo phác đồ GnRH antagonist nên sử dụng như phác đồ điều trị IVF đầu tay cho BTĐN [98]. Tương tự, Osama S. Abdalmageed tiến hành nghiên cứu trên 69 bệnh nhân PCOS có BMI > 24 chia làm hai nhóm sử dụng hai phác đồ GnRH agonist và GnRH antagonist thu được kết quả số noãn và phôi cao hơn hẳn ở nhóm GnRH antagonist. Nhóm tác giả này cũng đưa giải pháp tối ưu khi lựa chọn GnRH antagonist trong IVF cho bệnh nhân BTĐN [99].

#### **1.4. Tình hình nghiên cứu về mối liên quan giữa LH và điều trị trong BTĐN**

##### ***1.4.1. Việt Nam***

Buồng trứng đa nang vẫn luôn là mối quan tâm của các bác sỹ khi điều trị vô sinh vì tỷ lệ lớn trong nhóm vô sinh không phóng noãn. Các nghiên cứu ở Việt Nam chủ yếu tập trung về vấn đề kết quả điều trị và các phương pháp điều trị BTĐN. Nồng độ LH được đưa ra như một tiêu chí chẩn đoán trong các nghiên cứu. Một đặc điểm của nhóm bệnh nhân BTĐN của Việt Nam liên quan nhiều tới sự tăng cao nồng độ LH và chỉ số BMI thấp thể hiện trong nhiều nghiên cứu. Một vài ý kiến nhận xét trong các nghiên cứu có đề cập tới mối liên hệ giữa nồng độ LH, tỷ lệ LH/FSH với hiệu quả điều trị nhưng còn rời rạc và chưa logic.

**Bảng 1.10: Các nghiên cứu đã thực hiện ở Việt Nam**

Tác giả	Nghiên cứu	LH trung bình	LH/FSH hoặc % >1.5
Nguyễn Việt Hùng (1996)[90]	Gây buồng trứng đa nang thực nghiệm		
Âu Nhật Luân (2001) [91]	Đốt điểm bề mặt buồng trứng trong điều trị hội chứng BTĐN không đáp ứng CC		2.05
Nguyễn Thị Mai Anh (2001)[51]	Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của hội chứng BTĐN	13.7	73.6%
Đặng Ngọc Khánh (2004)[52]	Sử dụng Metformin cho bệnh nhân rối loạn phóng noãn do hội chứng BTĐN	17.7	
Nguyễn Mạnh Thắng (2004)[53]	Nghiên cứu hàm lượng của một số hormone trong hội chứng BTĐN	12.56	58.2%
Nguyễn Mạnh Trí (2005)[54]	Kết quả điều trị hiếm muộn hội chứng BTĐN bằng nội soi xẻ bề mặt buồng trứng	12.56	
Đỗ Xuân Mạnh (2009)[102]	Nhận xét rối loạn đường máu và không đáp ứng insulin ở bệnh nhân BTĐN		
Vũ Văn Tâm (2009)[55]	Nghiên cứu sử dụng metformin để kích thích nang noãn trong điều trị hội chứng BTĐN có không đáp ứng insulin	16.6/16.54 Sau điều trị 8.69/9.41	
Lan VT, Norman RJ, Như GH, Tuấn PH, Tường HM (2009)[34]	Ovulation induction using low-dose step-up rFSH in Vietnamese women with PCOS Phóng noãn : 62.1% Có thai: 33.9%		
Bùi Minh Tiến (2007)[35]	Đánh giá xử lý ngoại khoa với BTĐN	17,5	78.57 %
Trần Thị Ngọc Hà (2010)[56]	Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị vô sinh ở phụ nữ do hội chứng buồng trứng đa nang	13.1 Sau điều trị 11.5	69.8%

Về sự thay đổi giá trị trung bình LH: tác giả Vũ Văn Tâm (2009) nhận thấy có sự giảm mạnh nồng độ LH sau điều trị Metformin đơn thuần hoặc kết hợp trước điều trị 16,6/16,54 và sau điều trị 8,69/9,4 [55]. Tương tự như vậy, tác giả Trần Thị Ngọc Hà cũng nhận thấy vấn đề này khi điều trị kích thích phóng noãn (trước: 13.1; sau: 11.5) [56].

Về tiên lượng điều trị: Vũ Văn Tâm đưa ra nhận xét, ở những bệnh nhân có tỷ lệ LH/FSH  $\leq 2,5$  thì hiệu quả điều trị của Metformin đạt 85%, LH/FSH  $> 2,5$  hiệu quả là 36,7% [55].

#### **1.4.2. Thế giới**

Hội chứng BTĐN được các nhà khoa học trên thế giới nghiên cứu gần 80 năm nay về chẩn đoán, điều trị, cơ chế bệnh sinh và nguyên nhân gây bệnh. Chỉ với từ khóa “PCOS” trên thư viện điện tử NCBI đã đưa ra kết quả 7839 nghiên cứu khoa học có liên quan và con số này thay đổi tăng lên từng ngày phần nào nói lên được sự quan tâm rất lớn tới hội chứng này. Hội chứng phức tạp và đa nhân tố khiến cho việc xử trí và tư vấn trở nên khó khăn với các bệnh nhân. Nghiên cứu mới nhất của Rowlands và cộng sự (2016) với 11.238 phụ nữ trẻ Úc trong 3 năm (2012 - 2014) có tới 60% bị chấn thương tâm lý từ nhẹ đến trầm trọng khi nhận được thông báo mắc BTĐN hoặc lạc nội mạc tử cung [103]. Như vậy, BTĐN thực sự là gánh nặng đối với xã hội nói chung và ngành y tế nói riêng.

Tuy nhiên, người ta vẫn thống nhất hai cơ chế chính gây ra BTĐN là do LH tăng cao và không đáp ứng insulin. Dần dần xu hướng nghiên cứu các nhà khoa học tách dần các bệnh nhân hội chứng BTĐN theo hai tuyến với ranh giới phân biệt liên quan tới chỉ số BMI.

Các triệu chứng của nhóm BTĐN không đáp ứng clomiphene citrate ở các nghiên cứu thể hiện qua bảng 1.12.

**Bảng 1.11: So sánh đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân không đáp ứng clomiphene citrat**

Nghiên cứu	Mẫu	Tuổi	BMI	LH	FSH	Testosterone	Đa nang	E2	p
Johannes Ott(2009) [104]	100	28.2	26.5	15.1	6.2	0.8			
Suhaila (2010) [84]	43	27.54		8.55	8.21		83.7 2		
Mervat (2014) [59]	260	27,67	31.2	8.9	4.2	1.4			0.83
	260	29.23	30	10.3	3.6	1.8			1.32
Halah (2016) [60]	50	27.67	27.54	6.4	4.6	1.4			
	50	29.92	26.92	5.8	4.3	1.8			

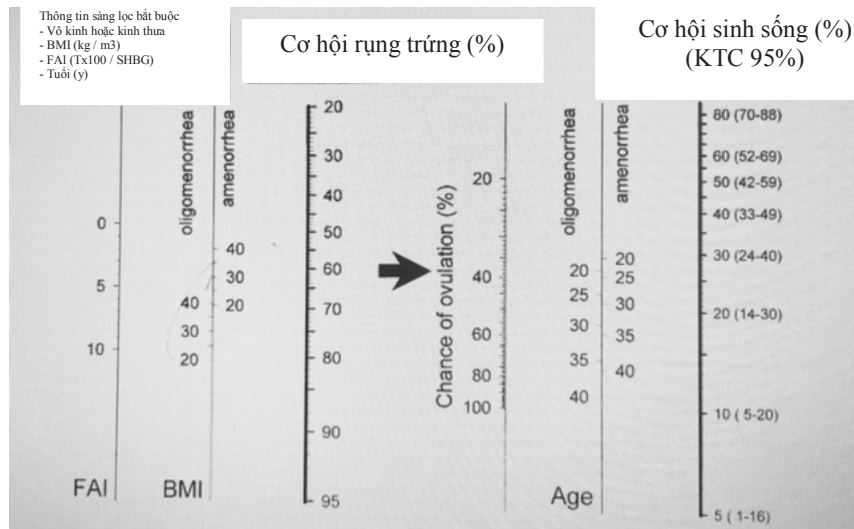
Phân tích giá trị của các triệu chứng trong tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng BTĐN các nhà khoa học tiến hành các nghiên cứu tách biệt các triệu chứng được coi là quan trọng như: LH và tỷ lệ LH/FSH cao, béo phì, siêu âm có hình ảnh BTĐN.

Để nghiên cứu sự liên quan giữa nồng độ LH vào năng lượng cơ bản, Anne B và cộng sự (2003) đã đo nồng độ LH ở 29 chu kỳ kinh nguyệt của những người phụ nữ trẻ có thói quen ít vận động, BMI bình thường ở ngày thứ 5 của kỳ kinh. Đối tượng nghiên cứu tiêu thụ 15 kcal/kg mỗi ngày trong tập thể dục, chế độ ăn là sản phẩm dinh dưỡng chế biến sẵn có mức năng lượng 45, 10, 20, 30 Kcal/kg/1 ngày có giám sát. Mức cung cấp năng lượng 20, 10 Kcal/kg/1 ngày tần số xung ngưỡng LH giảm xuống còn tần số xung biên độ tăng lên. Điều này chứng minh có sự phá vỡ cân bằng của nồng độ LH khi có sự tiêu hao năng lượng âm. Đây là cơ sở trong điều trị giảm cân ở bệnh nhân BTĐN có BMI cao [105].

Nghiên cứu của Johannes Ott (2009) đưa ra điểm cut-off 12,1 UI/L cho nồng độ LH để sử dụng phương pháp điều trị LOD đạt hiệu quả 90% [104].



Stefalo Palomba và cộng sự (2012) đã phân tích hồi qui logic trên các nghiên cứu để tìm các yếu tố dự báo thành công cho các phương pháp điều trị BTĐN: Với Metformin yếu tố dự báo được đưa ra là tình trạng béo phì (BMI) và tỷ lệ eo – hông (WHR: liên quan tới tính không đáp ứng insulin). Đối với CC, giá trị dự báo được nghĩ tới cho chỉ số BMI (thấp khả năng đáp ứng điều trị cao), nồng độ testosterone huyết thanh, tuổi và tình trạng rối loạn kinh nguyệt [106]. Đáng chú ý là nghiên cứu của Babak Imani và cộng sự (2002) đưa ra vòng xoay dự báo hiệu quả thành công khi điều trị CC [107].



**Hình 1.11: Vòng xoay dự báo cơ hội thành công khi điều trị BTĐN bằng CC**

Nguồn: Babak Imani, M.D, Marinus J.C Eijkemans, and all. (2002).

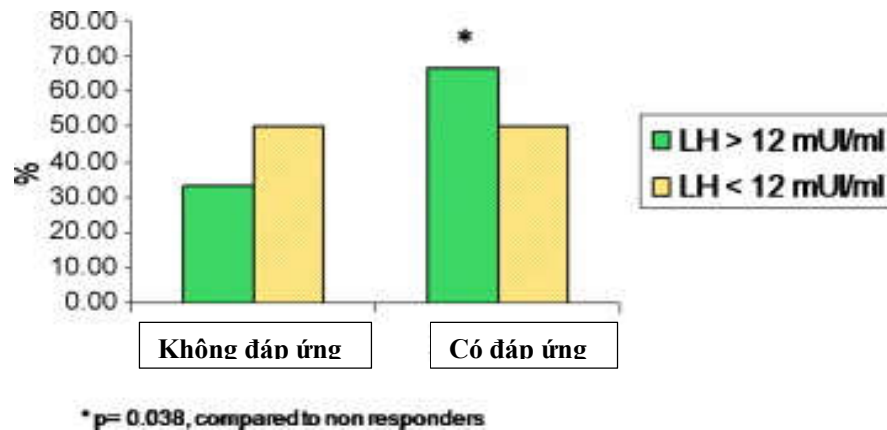
*Anomogram to predict the probability of live birth after CC induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. Fertility and sterility. Vol 77. No 1. 91-98 [107].*

Tiếp tục với nghiên cứu của Stefano Palomba, hiệu quả của LOD phụ thuộc vào tuổi (> 35 tuổi đáp ứng rất kém), FSH ( $\geq 10$  mUI/l rất ít có cơ hội), LH và tỉ số LH/FSH cao là nhân tố đánh giá thành công cao trong điều trị đốt điểm buồng trứng [106]. Tương tự như vậy, Johannes Ott và cộng sự (2009) phân tích trên 100 bệnh nhân tìm ra giá trị ngưỡng dự báo của LH = 12,1 UI/l khi điều trị BTĐN bằng phương pháp đốt điểm buồng trứng với độ nhạy

88,7%, độ đặc hiệu 75,9%, chẩn đoán dương tính 90%, chẩn đoán âm tính 73,3% [104].

Neoklis và cộng sự (2016) nghiên cứu trên 1275 phụ nữ Ấn Độ được chẩn đoán BTĐN chia làm hai nhóm có và không có hình ảnh siêu âm BTĐN thu được kết quả: nhóm siêu âm hình ảnh BTĐN có nồng độ LH, tỷ lệ LH/FSH, testosterone cao hơn hẳn nhóm không có hình ảnh siêu âm buồng trứng đa nang [108].

Đánh giá yếu tố tiên lượng của bệnh nhân đáp ứng với điều trị Metformin, Gustavo Arantes Rosa Maciel và cộng sự đã nghiên cứu trên hai nhóm đáp ứng và không đáp ứng với điều trị nhận thấy nhóm bệnh nhân có đáp ứng điều trị có LH cơ bản cao hơn hẳn nhóm không đáp ứng: LH ban đầu (đáp ứng: 11.06, không đáp ứng: 8.8) và LH sau điều trị 6 tháng (đáp ứng: 7,07, không đáp ứng: 10,9) [32].



**Hình 1.12: So sánh tỷ lệ đáp ứng điều trị bằng Metformin theo nồng độ LH**

*Nguồn: Gustavo Arantes Rosa Maciel and all. (2011). Influence of LH and high- density lipoprotein cholesterol (HDL – C) on metformin response in women with PCOS. European Journal of Obstetrics- Gynecology and Reproductive Biology August 2011, Vol 157; Issue 2; Pages 180 -184 [32]*

Mervat và Eman (2014) tiến hành nghiên cứu việc điều trị tiếp theo trên nhóm không đáp ứng clomiphene citrate bằng 2 phác đồ: CC 200 mg x 5 ngày và CC 100 mg x 10 ngày nhận thấy nhóm có nồng độ FSH cao hơn và LH thấp hơn sẽ có tỉ lệ rụng trứng, có thai và sinh sống cao hơn [59].

Bên cạnh đó, nồng độ LH quá cao hoặc quá thấp còn được chứng minh ảnh hưởng tới chất lượng noãn làm giảm khả năng thụ thai và tăng nguy cơ sảy thai. Năm 1990, Regan L và cộng sự đã nghiên cứu trên hai nhóm phụ nữ có  $LH < 10$  và  $LH \geq 10$  nhận thấy có tỷ lệ sảy thai ở nhóm LH cao lên tới 65% so với 12% ở nhóm LH bình thường [109]. Nghiên cứu của Homburg R và cộng sự năm 1998 nhận thấy rằng: trong số 54 bệnh nhân được điều trị những bệnh nhân không phóng noãn, không thụ thai và sảy thai luôn có nồng độ LH cơ bản cao hơn các bệnh nhân có phóng noãn, có thai và thai phát triển bình thường [110]

**Bảng 1.12. So sánh nồng độ LH theo đáp ứng điều trị [98]**

		<b>n</b>	<b>LH trung bình (UI/l)</b>
<b>Phóng noãn</b>	Có	41	<b>14</b> (1,3 – 29,7)
	Không	13	<b>21</b> (2,3 – 50)
<b>Có thai</b>	Có	27	<b>12,4</b> (1,3 – 29)
	Không	27	<b>19</b> (3,5 – 50)
<b>Phát triển thai</b>	Bình thường	18	<b>9,6</b> (1,3 – 29)
	Sảy	9	<b>17,9</b> (7,0 – 29)

Nguồn: *R.Homburg, and all. (1988). Influence of serum luteinizing hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in PCOS. BMJ, 297(6655): 1024 – 1026 [110].*

Năm 2016, Bansal và cộng sự tiếp tục nghiên cứu trên 351 bệnh nhân IVF quan sát mối liên quan giữa nồng độ LH và tỷ lệ có thai nhận thấy: tỷ lệ có thai 25% ở nhóm có LH thấp (<2 UI/l), 16% ở nhóm có LH cao (>8UI/l), 20% ở nhóm trung bình (2-8UI/l) [111].

Mặt khác, Katsikis và cộng sự (2011) nhận thấy trong các bệnh nhân BTĐN, các bệnh nhân béo phì thường có LH thấp hơn hẳn các bệnh nhân BMI bình thường [112].

Dù còn có nhiều những quan điểm trái chiều nhưng nhà lâm sàng hi vọng tìm thấy một khoảng “cửa sổ” giá trị LH để đạt hiệu quả cao nhất trong việc điều tiết sinh sản.

### **1.5. Kỹ thuật xét nghiệm LH**

Hiện nay, LH được định lượng bằng phương pháp miễn dịch kiểu sandwich sử dụng công nghệ hóa phát quang hay điện hóa phát quang. LH trong mẫu thử đóng vai trò kháng nguyên được kẹp giữa 2 kháng thể: kháng thể đơn dòng kháng LH từ chuột, gắn biotin, kháng thể đơn dòng kháng LH từ chuột, được đánh dấu bằng ruthenium. Chất đánh dấu có khả năng phát quang. Cường độ phát quang tỷ lệ thuận với nồng độ LH có trong mẫu thử.

Máy móc: hệ thống máy miễn dịch E411, e170, e601, Architect ...

Xét nghiệm LH trong nghiên cứu được thực hiện tại khoa sinh hóa bệnh viện Phụ sản trung ương trên máy Architect Ci8200 từ tháng 2 năm 2011 theo qui trình chuẩn hóa kỹ thuật của bệnh viện, sau này là theo hướng dẫn của quyết định 320 /QĐ-BYT ngày 23 tháng 01 năm 2014 [113].

Để hạn chế sai số khi thực hiện xét nghiệm định lượng LH cần tuân thủ một vài nguyên tắc nhất định:

- Lấy máu buổi sáng, nhịn ăn
- Bệnh phẩm lấy đúng kỹ thuật: lấy vào ống tiêu chuẩn 3ml, sử dụng chống đông bằng heparin hoặc EDTA, không dùng sodium citrate.

- Bảo quản ở 2 – 8°C
- Bệnh phẩm chuẩn control ở nhiệt độ phòng 20 -25°C và lắc đều trước khi làm xét nghiệm
- Bệnh phẩm và control được phân tích ngay trong vòng 2 giờ.
- Khi bệnh phẩm có nồng độ Billirubin > 1129  $\mu\text{mol/L}$ , huyết tán, tăng lipid máu hoặc đang sử dụng Biotin sẽ làm kết quả không chính xác. Cần điều trị ổn định hoặc dừng thuốc uống rồi định lượng lại
- Chuẩn hóa lại kỹ thuật khi: Nồng độ > dải đo (0,1- 200mIU/mL)  
Cần pha loãng bệnh phẩm định lượng lại hoặc Nồng độ >1150 mIU/mL cũng cần pha loãng bệnh phẩm vì có hiệu ứng hook-effect [113].

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Nghiên cứu được thực hiện tại: Khoa Khám bệnh – Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

- Thời gian nghiên cứu từ tháng 10 năm 2011 đến tháng 10 năm 2015.

#### 2.2. Đối tượng nghiên cứu

##### 2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân nữ, vô sinh, từ 19 – 35 tuổi.

- Được chẩn đoán HC BTĐN theo Hội nghị đồng thuận Rotterdam (2003): bệnh nhân được chẩn đoán BTĐN khi có 2/3 triệu chứng [37].

▪ Rối loạn kinh nguyệt: Vô kinh (thời gian mất kinh trên 6 tháng với người kinh thưa hoặc mất kinh 3 tháng với người có tiền sử kinh đều) [11]

▪ Cường androgen: thể hiện ở triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng:

✚ Cận lâm sàng: LH > 10UI/l, Testosterone >1,5 ng/ml, LH/FSH >2

✚ Lâm sàng: Các biểu hiện như rậm lông, trứng cá, da nhờn, hói đầu là các biểu hiện của cường androgen. Rậm lông dựa và bảng điểm Ferriman Gallwey đánh giá trên 11 vùng gồm môi trên, cằm, ngực, lưng, thắt lưng, bụng trên, bụng dưới, cánh tay, cẳng tay, đùi, cẳng tay giá trị trên 8 điểm có ý nghĩa chẩn đoán [21].

▪ Triệu chứng siêu âm: có hình ảnh buồng trứng nhiều nang

- Xét nghiệm FSH < 10 UI/l

- Chụp tử cung vòi trứng: Buồng tử cung bình thường, hai vòi trứng thông, Cotte (+).

- Chồng bệnh nhân có xét nghiệm tinh dịch đồ bình thường theo tiêu chuẩn năm 1999 hoặc năm 2010 của tổ chức Y tế thế giới [114][115].

### **2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

- Các bệnh nhân vô sinh không thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn.
- Tiền sử đã điều trị thuốc tránh thai kết hợp hoặc estrogen, metformin trong ba tháng gần đây.
- Bệnh nhân đã từng điều trị kích thích phóng noãn, IUI, IVF.
- Tiền sử đã phẫu thuật nội soi vô sinh.
- Có tiền sử dị ứng với thuốc sử dụng trong nghiên cứu.
- Có các bệnh nội, ngoại khoa khác.
- Những bệnh nhân không tuân thủ qui trình điều trị của nghiên cứu.

## **2.3. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.3.1. Thiết kế nghiên cứu**

- Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu theo dõi dọc ghi nhận các giá trị hormone LH trong quá trình điều trị kích thích nang noãn bằng phác đồ sử dụng clomiphene citrate đơn thuần hoặc kết hợp.

### **2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu**

- Công thức tính cỡ mẫu [116]

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{s^2}{(\bar{X} \cdot \varepsilon)^2}$$

- Trong đó:

$n$ : Cỡ mẫu nghiên cứu cần có

$s$ : Độ lệch chuẩn

$\alpha$ : Mức ý nghĩa thống kê

$\bar{X}$ : Giá trị trung bình từ nghiên cứu trước hoặc nghiên cứu thử

$\varepsilon$ : Mức sai lệch tương đối giữa tham số mẫu và tham số quần thể.

$Z_{\alpha/2}$ : Giá trị  $Z$  thu được từ bảng  $Z$  ứng với giá trị  $\alpha$  được chọn.

Theo nghiên cứu Mohamad S Abdellah (2011) nồng độ LH trung bình ở nhóm BTĐN không đáp ứng clomiphen citrate:  $\bar{X} = 14,1$  [117]

Chúng tôi chọn  $\alpha = 0,05 \rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$   $S = 5,2$   $\varepsilon = 0,07$

Thay vào công thức tính cỡ mẫu: **n = 107 bệnh nhân.**

Trong thời gian nghiên cứu chúng tôi thu được 118 bệnh nhân.

### ***2.3.3 Qui trình nghiên cứu***

Bệnh nhân được thực hiện các bước khám theo qui trình khám vô sinh tại bệnh viện phụ sản trung ương và theo thông tư số 12/2012/TT – BHYT về qui trình khám và chẩn đoán vô sinh cho mỗi cặp vợ chồng vô sinh [118].

#### **Khám nhận bệnh nhân lần 1**

- Hỏi tiền sử sản phụ khoa: para, chu kỳ kinh nguyệt, vòng kinh
- Hỏi các thông tin liên quan của chồng bệnh nhân
- Khám phát hiện các triệu chứng lâm sàng:
  - Rậm lông, mụn trứng cá
  - Cân nặng, chiều cao  $\rightarrow$  tính chỉ số BMI
  - Viêm nhiễm phụ khoa
- Xét nghiệm vô sinh cơ bản
- Vợ: TPHA, HBsAg, HIV, Chlamydia, kháng thể kháng lao.
- Chồng: TPHA, HBsAg, HIV, Tinh dịch đồ.
- Siêu âm phụ khoa hình ảnh tử cung và buồng trứng.

#### **❖ Khám lần 2:**

- Khám vào ngày thứ 2 của kỳ kinh
- Xét nghiệm nội tiết: FSH, LH, estrogen, progesteron, prolactin, testosterone.
- Siêu âm ghi nhận kết quả: kích thước buồng trứng, số nang noãn thứ cấp trên diện cắt buồng trứng.
- Ghi nhận kết quả, hẹn khám lần 3.



❖ Khám lần 3

- Vào ngày kinh thứ 7 – 10, bệnh nhân đã sạch kinh và kiêng giao hợp.
- Khám và chỉ định chụp tử cung – vòi trứng nếu đủ điều kiện.
- Đọc kết quả phim chụp và thu nhận bệnh nhân nếu đủ điều kiện.

❖ Điều trị clomiphen citrate

- Điều kiện bắt đầu:
  - Bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu.
  - Khi siêu âm ngày thứ 2 kỳ kinh không có nang noãn tồn dư.
- Dùng thuốc từ ngày 2 kỳ kinh đến ngày thứ 6 kỳ kinh với liều lượng theo phác đồ tăng dần [76][95][96][119][120][121]
- Dùng Progynova từ ngày 7 đến ngày 11 kỳ kinh
- Siêu âm đầu dò âm đạo ngày thứ 10 kỳ kinh
- Các lần siêu âm tiếp theo thay đổi phụ thuộc vào kích thước nang noãn những lần siêu âm trước.
  - Dùng Gonadotropin 5000UI, tiêm bắp khi kích thước nang noãn trưởng thành ( $\geq 18$  mm).
  - Chỉ định IUI hoặc giao hợp tự nhiên sau tiêm Gonadotropin 36 giờ
  - Khám lại sau 2 tuần.
  - Ghi nhận kết quả điều trị:
    - ✚ Đáp ứng điều trị: khi có nang noãn phát triển đạt kích thước  $\geq 18$  mm
    - ✚ Không đáp ứng điều trị: không xuất hiện nang vượt trội khi theo dõi đến ngày 16 của kỳ kinh.
    - ✚ Có thai: Xét nghiệm beta hCG  $\geq 100$  UI/l
  - Liều điều trị:
    - ✚ Khởi đầu 50mg/ ngày
    - ✚ Liều 100mg/ ngày nếu kỳ điều trị 50mg/ ngày không đáp ứng điều trị
    - ✚ Liều 150mg/ngày nếu kỳ điều trị với liều 100mg/ngày không đáp ứng

❖ Điều trị kết hợp CC và FSH: [95]

- Chỉ định: Nếu bệnh nhân không đáp ứng điều trị với CC sau 3 chu kỳ điều trị liên tiếp có tăng liều.

- Quy trình:

✚ Uống CC từ ngày 2 – 6 của kỳ kinh với liều 100mg/ ngày.

✚ Tiêm FSH (Puregon) liều 50 UI/ngày từ ngày 7 hoặc 8 trở đi cho tới ngày có noãn trưởng thành. Sau 7 ngày duy trì liều nếu kích thước nang noãn không thấy đổi sẽ tăng liều 75 UI/24h.

✚ Theo dõi nang noãn tới kích thước  $\geq 18$  mm, tiêm Gonadotropin 5000UI. Hướng dẫn quan hệ hoặc chỉ định IUI sau tiêm 36 giờ.

✚ Hẹn khám lại sau 2 tuần

- Ghi nhận kết quả điều trị:

✚ Đáp ứng điều trị: khi có nang noãn phát triển và trưởng thành

✚ Không đáp ứng điều trị: không xuất hiện nang vượt trội khi theo dõi đến ngày 16 kỳ kinh.

✚ Có thai: Xét nghiệm beta hCG  $\geq 100$  UI/l sau IUI 2 tuần

✚ Ghi nhận tổng số ngày điều trị

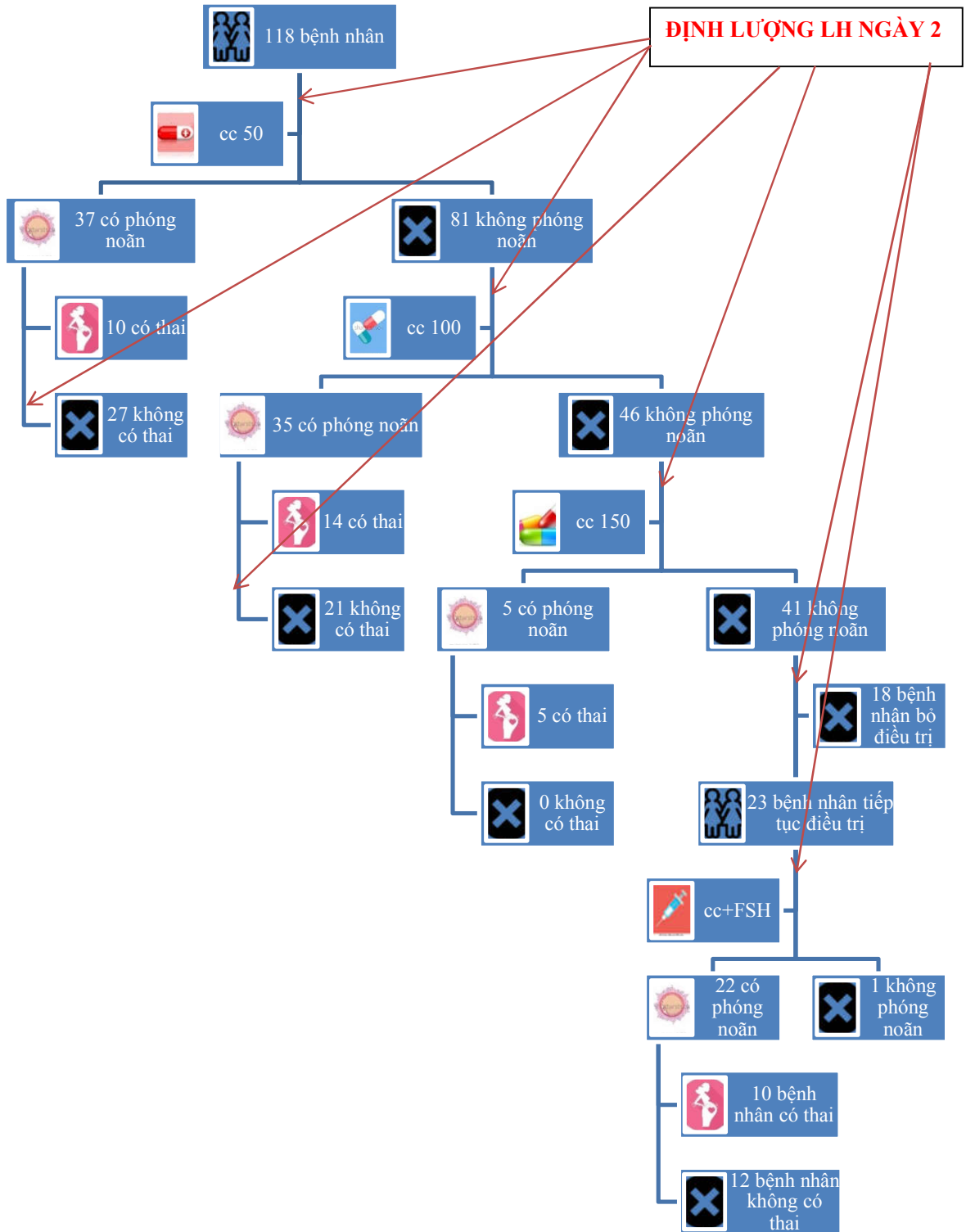
✚ Ghi nhận tổng liều điều trị FSH.

❖ Nhóm nghiên cứu: Chia thành hai nhóm:

✚ Nhóm đáp ứng với điều trị CC: Có nang noãn phát triển sau liều điều trị CC 50 hoặc 100 hoặc 150 mg/ngày.

✚ Nhóm không đáp ứng CC: không nang noãn phát triển sau 3 liều điều trị CC. Nhóm này sẽ tiếp tục điều trị CC + FSH.

2.3.4. Sơ đồ qui trình nghiên cứu



### **2.3.5. Biến số nghiên cứu**

- Biến các đặc tính của đối tượng nghiên cứu: chỉ số BMI, loại vô sinh, đặc điểm vòng kinh, tuổi bắt đầu có kinh, thời gian mất kinh dài nhất, đặc điểm rụng lông, trứng cá, biến số hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm, số nang noãn thứ cấp trung bình.

- Biến nồng độ hormone trước điều trị: Nồng độ trung bình LH, FSH, testosterone, estradiol, progesterone, tỷ số LH/FSH.

- Biến số nồng độ hormone sau điều trị: Nồng độ LH, FSH, testosterone, estradiol, progesterone, tỷ số LH/FSH.

- Biến số đáp ứng điều trị: Số nang noãn khi điều trị, có đáp ứng điều trị.

### **2.3.6 Xử lý số liệu**

Số liệu sẽ được kiểm tra, giám sát thường xuyên trong quá trình thu thập nhằm phát hiện các thông tin thiếu hụt hay trùng lặp... trước khi được nhập vào máy tính bằng phần mềm Epidata. Phần mềm SPSS 16.0 sẽ được sử dụng trong phân tích số liệu [122][123].

Các test thống kê tham số, phi tham số và khoảng tin cậy sẽ được sử dụng trong phân tích số liệu để kiểm định các giả thuyết trong nghiên cứu và có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$  [116].

Ngoài ra, phân tích tầng và phân tích đa biến sẽ được sử dụng để khử các yếu tố nhiễu trong nghiên cứu.

#### **2.3.6.1. Thống kê mô tả**

Thống kê mô tả trong SPSS bao gồm: giá trị trung bình (mean), trung vị (median), mode, độ lệch chuẩn (SD), giá trị nhỏ nhất (min), giá trị lớn nhất (max), sai số chuẩn (SE), tỷ lệ %.

### 2.3.6.2. Phân tích hồi quy logistics đơn biến và đa biến

Phân tích hồi quy logistics đơn biến là tìm mối liên quan giữa 1 biến phụ thuộc là biến định tính nhị phân với một biến độc lập là biến định lượng xem liệu sự thay đổi của biến định lượng có ảnh hưởng đến sự thay đổi của biến định tính hay không.

Trong hồi quy tuyến tính đơn biến, biến độc lập và biến phụ thuộc liên hệ qua phương trình:  $y = a + bx$ .

Trong phân tích hồi quy logistics, biến phụ thuộc là biến nhị phân (có 2 giá trị: như nam/nữ, có bệnh/không có bệnh, có đáp ứng/không đáp ứng điều trị); biến độc lập là biến định lượng. Do đó để tìm mối liên quan giữa biến nhị phân với biến định lượng ta phải tiến hành chuyển đổi biến nhị phân sang biến liên tục bằng cách tính xác suất của 2 trạng thái của biến nhị phân.

Nếu gọi  $p$  là xác suất xảy ra biến cố (ví dụ: không đáp ứng điều trị) thì  $(1-p)$  là xác suất không xảy ra biến cố (ví dụ: có đáp ứng điều trị). Khi đó ta có phương trình hồi quy logistics:  $\ln\left(\frac{p}{(1-p)}\right) = a + bx$

Từ phương trình này ta có thể tính xác suất không đáp ứng điều trị theo giá trị của  $x$ :  $\frac{p}{(1-p)} = e^{a+bx}$

$$\text{Từ đó tính được } p = \frac{e^{a+bx}}{1+e^{a+bx}}$$

### 2.3.6.3. Đường cong ROC

Mỗi điểm trên đường cong ROC tương ứng với tần suất dương tính thật (độ nhạy) trên trục tung và tần suất dương tính giả (độ đặc hiệu) trên trục hoành. Đường biểu diễn có giá trị khi càng lệch về phía trên, bên trái. Độ chính xác được đánh giá bằng diện tích đường cong ROC. Giá trị dưới 0.6 không có ý nghĩa chẩn đoán.

Phương pháp có giá trị đưa ra giá trị “cut off”, giá trị chẩn đoán dương tính, giá trị chẩn đoán âm tính, độ nhạy và độ đặc hiệu.

Các biến số sử dụng đường cong ROC khi tiên lượng điều trị đáp ứng hay không đáp ứng với Clomiphene citrate: giá trị tuyệt đối LH, tỉ lệ LH/FSH.

#### 2.3.6.4. Test $\chi^2$

Kiểm định giả thuyết hai biến độc lập hay có mối liên hệ với nhau.

#### 2.3.6.5. T test

Test kiểm định trung bình một giá trị so với giá trị chuẩn hay hai giá trị trung bình với nhau.

#### 2.3.6.6 Fisher's Exact test

Kiểm định Fisher's Exact test tương tự như kiểm định  $\chi^2$  nhưng sử dụng cho các trường hợp mẫu nhỏ hơn 20 hoặc tần suất trong ô bất kỳ nhỏ hơn 5, nó giúp kiểm định các trường hợp này chính xác hơn  $\chi^2$ .

#### 2.3.6.7. Paired – Sample T test

Là phương pháp so sánh ghép cặp trước và sau điều trị của cùng một nhóm nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phương pháp này được sử dụng để đánh giá so sánh sự thay đổi nồng độ LH trước và sau điều trị.

### 2.4 Đạo đức trong nghiên cứu

- Tiến hành nghiên cứu nghiêm túc, tuân thủ đúng qui trình nghiên cứu.
- Luôn đặt quyền lợi của bệnh nhân trên lợi ích nghiên cứu.
- Phác đồ điều trị theo phác đồ sử dụng tại khoa khám bệnh bệnh viện Phụ sản Trung ương.
- Qui trình khám chữa vô sinh theo phác đồ khám vô sinh tại phụ sản trung ương và thông tư hướng dẫn của Bộ Y tế [118].

- Thuốc sử dụng trong nghiên cứu là thuốc có giấy phép lưu hành tại Việt Nam và đang sử dụng tại Bệnh viện Phụ Sản trung ương trong thời gian nghiên cứu:

+ Ovuclon 50 mg: thành phần clomiphene citrat 50mg. Công ty sản xuất Incepta Pharmaceuticals Ltd, Bangladesh. Số đăng ký VN - 17691 -14. Công ty đăng ký: Công ty TNHH Dược phẩm Vietsun.

+ Puregon: thành phần follitropin beta. Công ty sản xuất Organon, Ireland. Số đăng ký: VN- 10559- 10. Công ty đăng ký: Schering- Plough Ltd, Thailand.

- Các kết quả nghiên cứu được công bố công khai, thông tin của bệnh nhân được mã hóa và giữ bí mật.

- Tất cả những bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều được thông báo, giải thích rõ về mục đích, yêu cầu của nghiên cứu. Sau đó, họ được toàn quyền quyết định tự nguyện tham gia nghiên cứu. Trong suốt quá trình tham gia nghiên cứu, bất kỳ tại thời điểm nào bệnh nhân thay đổi ý kiến từ chối tham gia đều được chấp thuận và vẫn được theo dõi và điều trị theo đúng quy định.

### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có tổng số 118 bệnh nhân BTĐN tham gia nghiên cứu với thời gian theo dõi cho mỗi bệnh nhân kéo dài từ 3 tháng đến 24 tháng. Tất cả các bệnh nhân đều được định lượng LH trước khi điều trị KTPN và định lượng LH chu kỳ kế tiếp sau đó dù có phóng noãn hay không phóng noãn trừ các bệnh nhân có thai.

**Bảng 3.1: Kết quả điều trị của nhóm CC**

Chỉ số	Liều		CC 50 mg		CC 100mg		CC 150 mg		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	N	%		
Số BN	118		81		46		118			
Phóng noãn	37	31,36	35	43,21	5	10,87	77	<b>65,25</b>		
Có thai	10	8,47	14	17,28	5	10,87	29	<b>24,58</b>		

Số bệnh nhân BTĐN không đáp ứng CC: 41 bệnh nhân.

Tỷ lệ không đáp ứng CC: 34,75%.

Các bệnh nhân sau khi điều trị CC tăng liều dần trong 3 chu kỳ không đáp ứng điều trị được chuẩn đoán là không đáp ứng CC. Những bệnh nhân này sẽ được tiếp tục điều trị với phác đồ CC kết hợp FSH. Số bệnh nhân không đáp ứng CC trong nghiên cứu là 41 bệnh nhân. Nhưng chỉ có 23 bệnh nhân tham gia điều trị CC + FSH và bao gồm 30 chu kỳ điều trị.

Tổng số ngày điều trị trung bình:  $7,3 \pm 3,1$  (ngày)

Tổng liều FSH trung bình =  $416 \pm 213$  (UI)

Tỷ lệ phóng noãn trên số bệnh nhân :  $22/23 = 95,65\%$ .

Tỷ lệ phóng noãn trên số chu kỳ:  $29/30 = 96,67\%$ .

Tổng số có thai:  $10/23 = 43,48\%$ .



### 3.1. Nồng độ LH và tỷ số LH/FSH ở bệnh nhân vô sinh có HCBTĐN

Tổng số bệnh nhân: 118 BTĐN. Tất cả các bệnh nhân này đều được xét nghiệm đầy đủ 6 chỉ số nội tiết bao gồm LH, FSH, estradiol, testosterone, prolactin, progesterone. Xử trí các giá trị thu được ta có các kết quả sau.

**Bảng 3.2: Nồng độ LH, FSH và tỷ số LH/FSH trung bình ngày 2 trước điều trị**

HORMON	Nồng độ trung bình
LH	14,48 ± 5,32 (UI/l)
FSH	6,06 ± 1,52 (UI/l)
LH/FSH	2,49 ± 1,00

Giá trị trung bình của LH là 14,48 UI/l. Giá trị nhỏ nhất là 2,8 UI/l và lớn nhất là 28UI/l.

Giá trị FSH trung bình 6,06 UI/l. Thấp nhất là 3,2 UI/l và cao nhất là 9,8UI/l.

Chỉ số LH/FSH trung bình của nhóm nghiên cứu là 2,49, giá trị nhỏ nhất là 0,5 và lớn nhất là 7,8.

**Bảng 3.3: Phân bố nồng độ LH (UI/l)**

Nồng độ LH	Tần suất	Tỷ lệ %	Tỷ lệ % cộng dồn
$LH \leq 7$	9	7,6	7,6
$7 < LH \leq 10$	13	11,0	18,6
$10 < LH \leq 12$	20	16,9	35,6
$12 < LH \leq 14$	14	11,9	47,5
$14 < LH \leq 16$	12	10,2	57,6
$LH > 16$	50	42,4	100,0
Tổng	118	100,0	

**Nhận xét:**

Theo tiêu chuẩn Rosterdam 2003, nồng độ LH  $\geq 10$  là một tiêu chuẩn cường androgen. Tỷ lệ nồng độ LH bình thường trong nghiên cứu chỉ có 18,6%. Nồng độ LH  $\geq 10$  chiếm tới 81,4%, nồng độ LH  $> 14$  khoảng 52,6%.

- Phân bố chỉ số LH/FSH

**Bảng 3.4: Phân bố chỉ số LH/FSH**

<b>LH/FSH</b>	<b>&lt; 1,5</b>	<b>1,5 – 2,0</b>	<b>&gt; 2</b>	<b>Tổng</b>
<b>N</b>	16	26	76	<b>118</b>
<b>%</b>	13,56	22,03	64,40	<b>100%</b>

**Nhận xét:**

- Chỉ số LH/FSH trung bình là 2,49. Trong đó 64,4% bệnh nhân có tỷ lệ này lớn hơn 2.

- So sánh nồng độ LH trung bình theo đặc điểm rậm lông:

**Bảng 3.5: So sánh nồng độ LH trung bình theo đặc điểm rậm lông**

<b>Rậm lông</b>	<b>n</b>	<b>LH trung bình (UI/l)</b>	<b>p = 0,96</b>
<b>Có</b>	92	14,46 $\pm$ 5,56	
<b>Không</b>	26	14,52 $\pm$ 4,48	

**Nhận xét:**

- Có 92 bệnh nhân có đặc điểm rậm lông trên lâm sàng trong tổng số 118 chiếm 78%. Phân tích và so sánh LH trung bình của hai nhóm bệnh nhân có và không có đặc điểm rậm lông bằng T-test thấy sự khác biệt về nồng độ LH trung bình không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,96$ .

- So sánh nồng độ LH trung bình theo đặc điểm mụn trứng cá:

**Bảng 3.6: So sánh nồng độ LH trung bình theo đặc điểm mụn trứng cá**

<b>Rậm lông</b>	<b>n</b>	<b>LH trung bình (UI/l)</b>	<b>p = 0,923</b>
<b>Có</b>	44	14,53 ± 5,70	
<b>Không</b>	74	14,43 ± 5,12	

**Nhận xét:**

Mụn trứng cá là một đặc điểm lâm sàng của cường androgen thường hay đi kèm với rậm lông. Có 44 bệnh nhân có đặc điểm mụn trứng cá trên lâm sàng trong tổng số 118 bệnh nhân chiếm 37,29%. Phân tích và so sánh LH trung bình của hai nhóm bệnh nhân có và không có đặc điểm mụn trứng cá bằng T-test thấy sự khác biệt về nồng độ LH trung bình không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,923$ .

- So sánh nồng độ LH trung bình của nhóm bệnh nhân vô sinh I và II:

**Bảng 3.7. So sánh nồng độ LH trung bình ở bệnh nhân vô sinh I và II**

<b>Loại vô sinh</b>	<b>n</b>	<b>LH trung bình (UI/l)</b>	<b>p = 0,37</b>
<b>I</b>	100	14,29 ± 5,48	
<b>II</b>	18	15,50 ± 4,30	

**Nhận xét:**

Bệnh nhân BTĐN có tỷ lệ vô sinh I chiếm đa số tới 84,75%. Nhận định ban đầu thấy nồng độ LH trung bình của nhóm vô sinh II cao hơn nhóm vô sinh I. Tuy nhiên, khi kiểm định bằng T-Test thấy không có sự khác biệt với  $p = 0,37$ . Trong nghiên cứu, chỉ có 18 bệnh nhân vô sinh II trong tổng số 118 bệnh nhân BTĐN nên giá trị so sánh còn cần được nghiên cứu thêm.

- So sánh nồng độ LH trung bình của nhóm bệnh nhân có nồng độ testosterone nhỏ hơn và lớn hơn 1 ng/ml:

**Bảng 3.8: So sánh nồng độ LH trung bình theo nồng độ testosterone**

Testosterone	n	LH trung bình (UI/l)	p = 0,117
<1	25	13,94 ± 5,77	
≥ 1	93	14,82 ± 5,14	

Nồng độ LH trung bình của nhóm testosterone < 1 là 13,94 UI/l chiếm 21,2% thấp hơn nồng độ LH ở nhóm testosterone ≥ 1 là 14,8 UI/l chiếm 78,8% nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p = 0,117.

- Nồng độ LH trung bình với đặc điểm kinh nguyệt:

**Bảng 3.9: Nồng độ LH trung bình theo đặc điểm kinh nguyệt**

Vòng kinh	n	LH trung bình (UI/l)
Đều	6	12,88 ± 3,78
Thừa	99	14,56 ± 5,40
Vô kinh	13	14,53 ± 5,50

**Nhận xét:**

Rối loạn kinh nguyệt ở bệnh nhân buồng trứng đa nang trong nghiên cứu chiếm tới 94,9%, rất ít bệnh nhân kinh nguyệt bình thường và thường gặp là kinh thừa 83,90%. Các bệnh nhân kinh nguyệt đều có chỉ số LH trung bình thấp hơn hẳn các nhóm khác nhưng do chỉ có 6 bệnh nhân nên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

- Xem xét nồng độ LH trung bình theo phân loại BMI:

**Bảng 3.10: Nồng độ LH trung bình theo phân loại chỉ số BMI**

<b>BMI</b>	<b>n</b>	<b>LH trung bình (UI/l)</b>
<b>&lt;18.50</b>	20	15,45 ± 5,85
<b>18.50 - 24.99</b>	94	14,33 ± 5,29
<b>≥ 25.00</b>	4	13,08 ± 3,34

**Nhận xét:**

Ta thấy chỉ số BMI thấp lại xuất hiện nồng độ LH trung bình cao. Tuy nhiên do hai nhóm BMI cao và thấp số lượng bệnh nhân chưa nhiều nên việc so sánh ít có ý nghĩa thống kê.

Để làm rõ hơn mối liên hệ này, chúng tôi phân tích mối liên quan giữa cân nặng bệnh nhân và nồng độ LH bằng cách sử dụng hồi qui tuyến tính đơn biến thu được mối liên quan tỉ lệ nghịch giữa khối lượng cơ thể (kg) nồng độ LH.

**Bảng 3.11: Liên quan giữa cân nặng cơ thể và nồng độ LH**

<b>Yếu tố</b>	<b>B</b>	<b>A</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>P</b>
<b>Cân nặng</b>	-0,167	22,83	0,223	0,050	0,015

$$LH = 22,83 - 0,167 \times \text{Cân nặng (kg)}$$

$$\text{Với } R = 0,223 \quad R^2 = 0,050$$

Như vậy, cân nặng càng cao thì nồng độ LH càng giảm và ngược lại nồng độ LH tăng cao khi cân nặng cơ thể thấp.

- So sánh nồng độ LH trung bình theo hình ảnh siêu âm buồng trứng đa nang:

**Bảng 3.12: So sánh nồng độ LH trung bình theo phân loại hình ảnh siêu âm BTĐN**

SA BTĐN	N	LH trung bình (UI/l)	p = 0,0092
<b>Có</b>	69	13,78 ± 5,76	
<b>Không</b>	49	15,45 ± 4,50	

***Nhận xét:***

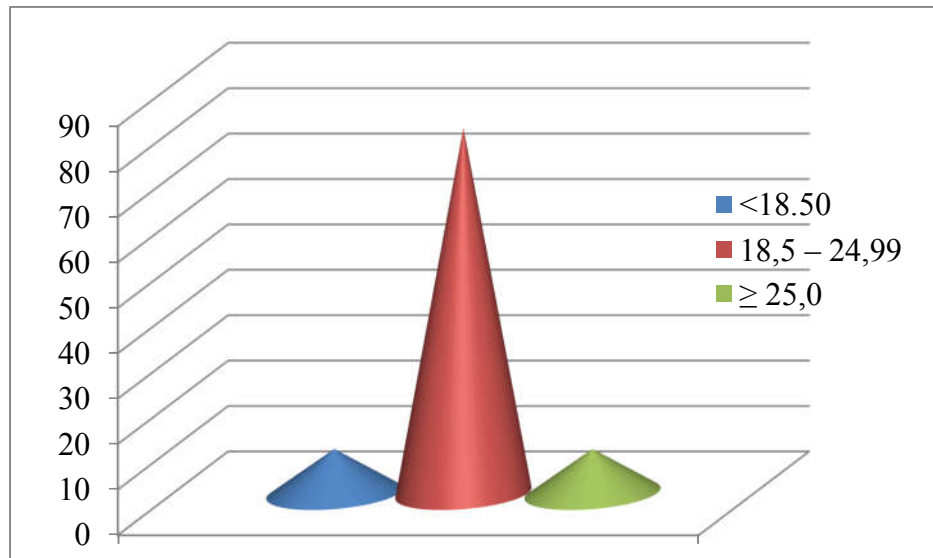
Có 69 bệnh nhân có đặc điểm siêu âm có hình ảnh buồng trứng đa nang trong tổng số 118 chiếm 58,47%. Phân tích và so sánh LH trung bình của hai nhóm bệnh nhân có và không có hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm bằng T-test thấy sự khác biệt về nồng độ LH trung bình có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,0092$ . Như vậy, nhóm bệnh nhân có hình ảnh siêu âm buồng trứng đa nang có nồng độ LH trung bình thấp hơn nhóm bệnh nhân siêu âm hình ảnh buồng trứng bình thường.

**3.2. So sánh đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân đáp ứng với bệnh nhân không đáp ứng phác đồ clomiphene citrat đơn thuần và mô tả đặc điểm cận lâm sàng của nhóm không đáp ứng**

118 bệnh nhân buồng trứng đa nang được theo dõi và điều trị phác đồ CC có 41 bệnh nhân không đáp ứng với điều trị CC sau 3 chu kỳ liên tiếp tăng liều.

**3.2.1. Đặc điểm lâm sàng**

- Tuổi có kinh trung bình: 14,51 ± 1,75 (tuổi)
- Tuổi trung bình: 25,79 ± 5,2 (tuổi)
- Số ngày mất kinh trung bình dài nhất: 139,48 ± 89 (ngày)
- Chỉ số BMI trung bình = 21,27 ± 3,31



**Biểu đồ 3.1: Phân bố BMI ở nhóm bệnh nhân không đáp ứng CC**

**Nhận xét:**

Trong 118 bệnh nhân BTĐN của nghiên cứu chỉ có 4 bệnh nhân béo phì đều thuộc nhóm 41 bệnh nhân không đáp ứng với điều trị CC đơn thuần.

- Đặc điểm lâm sàng:

**Bảng 3.13: Đặc điểm lâm sàng nhóm không đáp ứng với CC**

Rối loạn kinh nguyệt			Rậm lông		Trứng cá	
Phân loại	n	%	n	%	n	%
<i>Không</i>	3	7,32	7	17,07	26	63,41
<b>Có</b>	<b>38</b>	<b>92,68</b>	<b>34</b>	<b>82,93</b>	<b>15</b>	<b>36,59</b>
<i>Tổng</i>	41	100	41	100	41	100

**Nhận xét:**

- Phân tích mối liên quan giữa triệu trứng rậm lông với nồng độ testosterone không thấy mối liên quan với  $p = 0,605$  khi sử dụng Fisher's Exact test.

**Bảng 3.14: Mối liên quan giữa rậm lông với nồng độ testosterone**

Rậm lông \ Nồng độ testosterone	Có		Không		Tổng
	n	%	n	%	
< 1 (ng/l)	6	75	2	25	8
≥ 1 (ng/l)	28	84,8	5	15,2	33
P = 0,605					

- Phân tích mối liên quan giữa hai đặc điểm lâm sàng là rậm lông và mụn trứng cá cũng không có ý nghĩa thống kê với Fisher's Exact test với  $p = 1$ .

**Bảng 3.15: Mối liên quan giữa rậm lông với mụn trứng cá**

Rậm lông \ Trứng cá	Có		Không		Tổng
	n	%	n	%	
Có	13	86,7	2	13,3	15
Không	21	80,8	5	19,2	26
P = 1					

### 3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Định lượng các hormone nội tiết được định lượng bao gồm LH, FSH, Estradiol, Testosterone, Progesterone. 41 bệnh nhân không đáp ứng với điều trị CC trong ba đợt điều trị tăng liều dần có nồng độ trung bình các hormone trước điều trị như sau:



**Bảng 3.16: Nồng độ hormone trung bình của nhóm không đáp ứng với CC**

<b>HORMON</b>	<b>Trung bình</b>
<b>LH</b>	14,79 ± 4,92 (UI/l)
<b>FSH</b>	6,23 ± 1,57 (UI/l)
<b>LH/FSH</b>	2,44 ± 0,78
<b>Testosterone</b>	1,41 ± 0,54 (ng/l)
<b>Estradiol</b>	47,05 ± 19,45 (pg/l)
<b>Progesterone</b>	1,71 ± 0,89 ng/l

***Nhận xét:***

- Tỷ lệ siêu âm có hình ảnh buồng trứng đa nang

**Bảng 3.17: Tỷ lệ bệnh nhân có hình ảnh siêu âm BTĐN**

<b>SA Buồng trứng đa nang</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Không</i>	15	36,59
<i>Có</i>	26	63,41
<i>Tổng</i>	41	100

***Nhận xét:***

Như vậy, có 63,41% các bệnh nhân không đáp ứng điều trị với CC có hình ảnh siêu âm buồng trứng đa nang, 36,59% là hình ảnh buồng trứng bình thường.

### 3.2.3. So sánh các đặc điểm lâm sàng giữa nhóm đáp ứng điều trị với CC và nhóm không đáp ứng điều trị CC

#### 3.2.3.1 Chỉ số BMI của 2 nhóm

**Bảng 3.18: So sánh chỉ số BMI trung bình của 2 nhóm**

Đáp ứng điều trị CC	n	Trung bình	Độ lệch chuẩn	P
BMI Có	77	20,58	2,22	0,182
BMI Không	41	21,26	3,31	

**Nhận xét:** Chỉ số BMI trung bình của nhóm có đáp ứng với CC là 20,58 còn nhóm không đáp ứng với CC là 21,26. Khi so sánh hai trung bình bằng test T độc lập thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,182$ .

#### 3.2.3.2. Tuổi bắt đầu có kinh trung bình ở 2 nhóm

**Bảng 3.19: So sánh tuổi có kinh trung bình ở 2 nhóm**

Đáp ứng điều trị CC	n	Trung bình	Độ lệch chuẩn	P
Tuổi có kinh Có	77	14,7	1,5	0,322
Tuổi có kinh Không	41	14,5	1,7	

**Nhận xét:** Tuổi có kinh trung bình của các bệnh nhân có phóng noãn khi điều trị là 14,7 tuổi không khác biệt với tuổi bắt đầu có kinh trung bình ở nhóm không có phóng noãn là 14,5 tuổi (sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, test t độc lập,  $p=0,322$ ). Như vậy, cả hai nhóm đều có đặc điểm chung là tuổi bắt đầu có kinh khá cao.

### 3.2.3.3. Số ngày mất kinh trung bình ở 2 nhóm

**Bảng 3.20: So sánh số ngày mất kinh dài nhất trung bình ở 2 nhóm**

Đáp ứng điều trị CC	n	Trung bình	Độ lệch chuẩn	P
Có	77	108,3	78	0,186
Không	41	139,5	89	

**Nhận xét:** Số ngày mất kinh dài nhất ở nhóm không đáp ứng với điều trị là 139,5 ngày lớn hơn so với 108,3 ngày của nhóm đáp ứng điều trị. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (test T độc lập,  $p = 0,186$ ).

### 3.2.3.4 Đặc điểm siêu âm có hình ảnh BTĐN

**Bảng 3.21: Mối liên quan giữa hình ảnh siêu âm với đáp ứng điều trị CC**

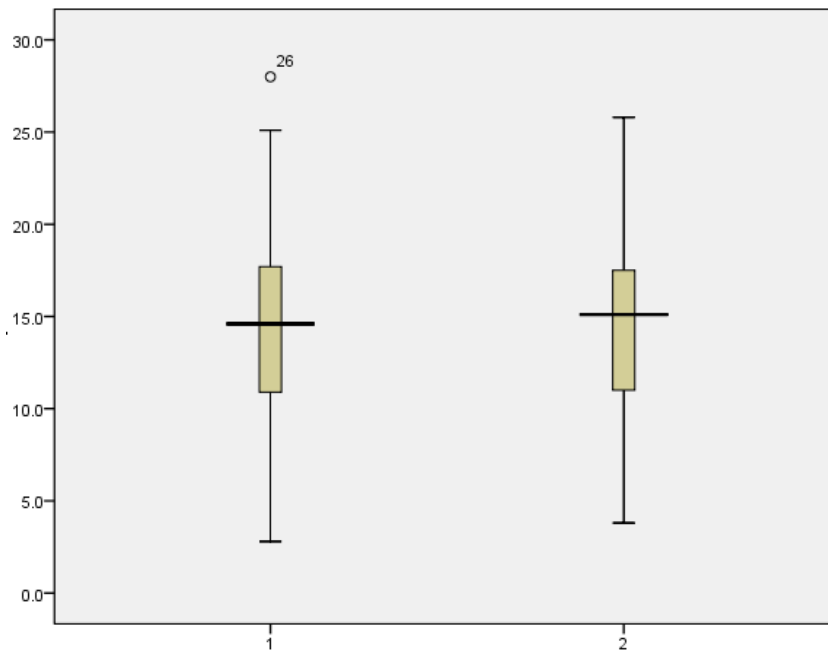
Siêu âm	Đa nang	Bình thường	Tổng
Đáp ứng điều trị			
Có đáp ứng	43	34	77
Không đáp ứng	26	15	41

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân có hình ảnh BTĐN trong nhóm đáp ứng với điều trị CC là 55,84%, tỷ lệ này ở nhóm không đáp ứng điều trị CC là 63,41%. Tương tự nếu xét tỷ lệ bệnh nhân siêu âm có hình ảnh BTĐN có đáp ứng điều trị là 62,32%, bệnh nhân siêu âm hình ảnh buồng trứng bình thường có đáp ứng điều trị là 69,34%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ đáp ứng ở nhóm có hình ảnh siêu âm buồng trứng đa nang và không có hình ảnh siêu âm buồng trứng đa nang (Kiểm định khi bình phương,  $p > 0,05$ ).

### 3.3. Sự biến đổi nồng độ LH ở bệnh nhân có đáp ứng và không đáp ứng với phác đồ CC đơn thuần và phác đồ CC kết hợp FSH

#### 3.3.1. Nồng độ LH và chỉ số LH/FSH trung bình trước điều trị của 2 nhóm

- LH trung bình trước điều trị



**Biểu đồ 3.2: So sánh nồng độ LH trung bình của hai nhóm**

1. Có đáp ứng điều trị với CC
2. Không đáp ứng điều trị với CC

#### **Nhận xét:**

Kết quả cho thấy nồng độ LH trung bình của nhóm có đáp ứng với điều trị CC là  $14,31 \pm 5,55$  so với nồng độ LH trung bình của nhóm không đáp ứng với điều trị là  $14,79 \pm 4,92$ . Không có sự khác biệt về nồng độ LH trung bình của hai nhóm đáp ứng điều trị với CC và nhóm không đáp ứng điều trị với CC với  $p = 0,628$  (test T độc lập).

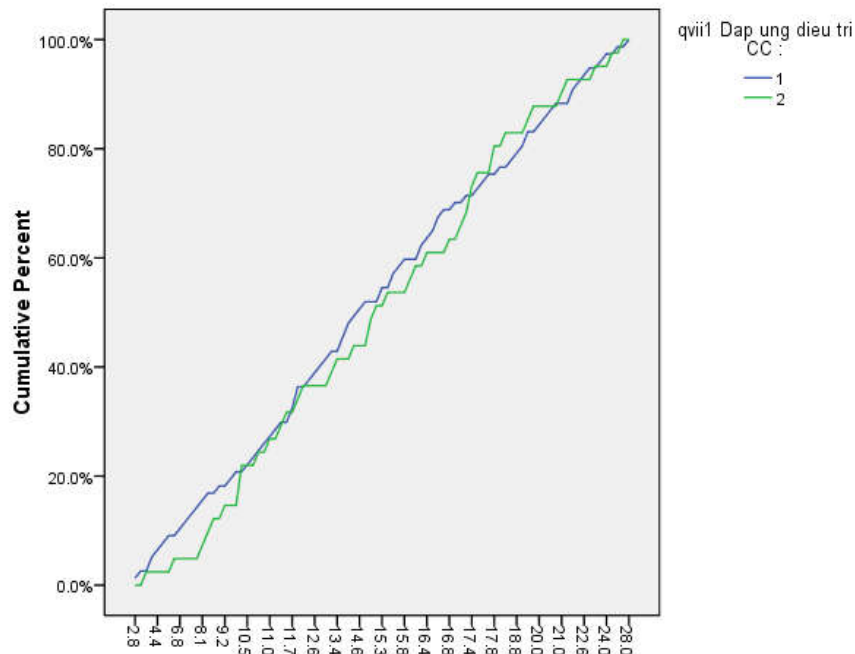
- Chỉ số LH/FSH trung bình của 2 nhóm

**Bảng 3.22: So sánh chỉ số LH/FSH của hai nhóm**

Đáp ứng điều trị CC	n	LH/FSH trung bình	Độ lệch chuẩn	p
Có	77	2,40	1,12	0,767
Không	41	2,44	0,78	

**Nhận xét:** Chỉ số LH/FSH của nhóm có đáp ứng với điều trị CC là 2,40 gần giống như chỉ số này ở nhóm không đáp ứng điều trị CC là 2,44 nên không có sự khác biệt khi so sánh hai trung bình bằng test T độc lập với  $p=0,767$ .

### 3.3.3. Phân tích sự phân bố nồng độ của LH ở hai nhóm điều trị

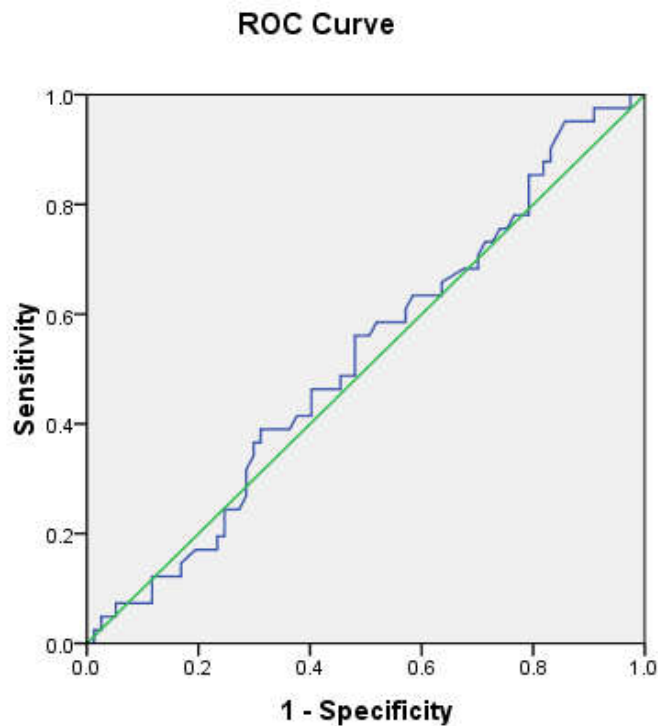
**Biểu đồ 3.3: So sánh phân bố nồng độ LH giữa hai nhóm**

1. Có đáp ứng điều trị với CC
2. Không đáp ứng điều trị với CC

**Nhận xét:** Trên biểu đồ cho thấy, sự phân bố tương tự nhau về nồng độ LH trước điều trị của nhóm đáp ứng và nhóm không đáp ứng điều trị.

### 3.3.4. Phân tích đường cong ROC

Mỗi điểm trên đường cong ROC tương ứng với tần suất dương tính thật (độ nhạy) trên trục tung và tần suất dương tính giả (độ đặc hiệu) trên trục hoành. Đường biểu diễn có giá trị khi càng lệch về phía trên, bên trái. Độ chính xác được đánh giá bằng diện tích đường cong ROC. Giá trị dưới 0.6 không có ý nghĩa chẩn đoán. Phân tích đường cong ROC trong nghiên cứu với mục đích xác định ngưỡng LH có thể khuyến cáo nguy cơ không đáp ứng với điều trị kích thích phóng noãn bằng CC đơn thuần.



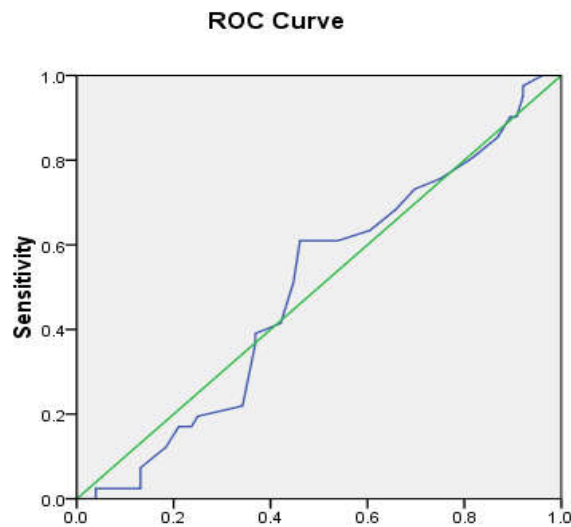
**Biểu đồ 3.4. Đường cong roc với nồng độ LH**

**Bảng 3.23: Phân tích đường cong ROC của nồng độ LH**

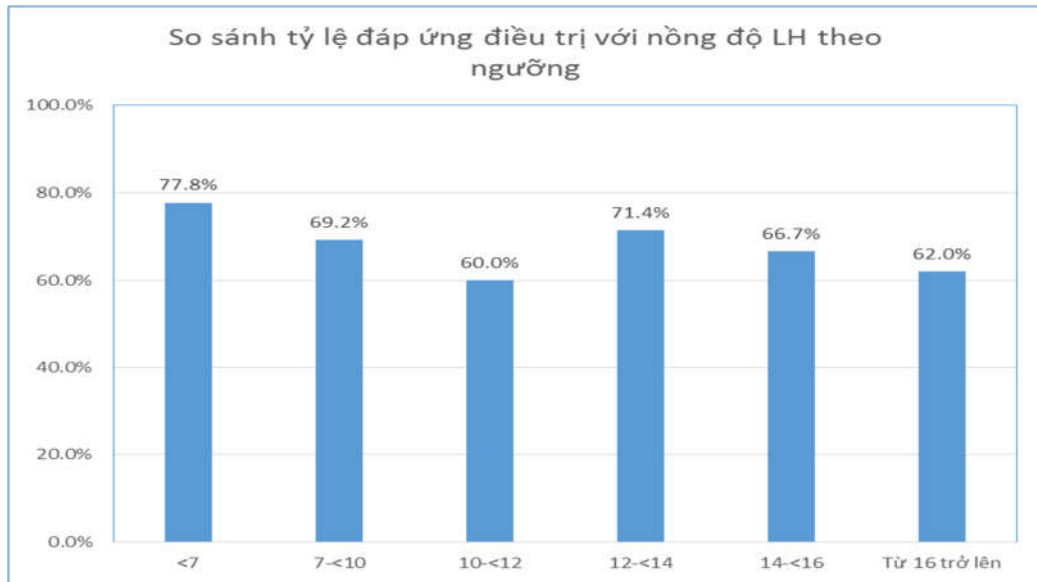
Diện tích	Sai số chuẩn	Giá trị thống kê	95% khoảng tin cậy của giá trị thống kê	
			Cận dưới	Cận trên
0,520	0,055	0,722	0,412	0,628

**Nhận xét:** Qua phân tích, giá trị diện tích  $< 0,6$  (0,520) không có ý nghĩa thống kê, không tìm thấy điểm cut-off của nồng độ LH có giá trị trong tiên lượng đáp ứng với điều trị CC.

Tiếp tục phân tích đường cong ROC với chỉ số LH/FSH, diện tích thu được 0,495 cũng nhỏ hơn 0,6, không tìm được ngưỡng cut – off có giá trị tiên lượng trong điều trị.

**Biểu đồ 3.5: Đường cong ROC với tỷ lệ LH/FSH**

### 3.3.5 So sánh đáp ứng điều trị theo ngưỡng nồng độ LH



**Biểu đồ 3.6: Biểu đồ tỷ lệ đáp ứng điều trị với nồng độ LH theo ngưỡng**

#### *Nhận xét:*

Khi thực hiện so sánh về tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng với CC theo từng ngưỡng nồng độ chúng tôi thu được tỷ lệ dao động từ 60 – 78% bệnh nhân sẽ đáp ứng với điều trị. Tỷ lệ đáp ứng cao nhất được quan sát thấy nằm ở nhóm có chỉ số nồng độ LH trung bình < 7 UI/l, tuy nhiên nhóm này tổng số chỉ có 9 bệnh nhân.

Vì thế, kiểm định  $\chi^2$  không có sự khác biệt giữa các nhóm giá trị nồng độ LH với tỷ lệ đáp ứng điều trị CC ( $p = 0,683$ ).



### 3.3.6. Phân tích hồi qui đơn biến mỗi liên quan của LH với các yếu tố:

**Bảng 3.24: Phân tích hồi qui đơn biến mỗi liên quan của LH với các đặc điểm khác**

Yếu tố	B	A	R	R <sup>2</sup>	P
<b>BMI</b>	-0,33	21,28	0,163	0,027	0,077
<b>Testosterone</b>	1,37	12,44	0,163	0,026	0,078
<b>Estradiol</b>	0,09	10,06	0,307	0,094	0,001
<b>Progesterone</b>	0,34	14,01	0,049	0,002	0,601
<b>FSH</b>	1,35	6,31	0,385	0,148	0,000
<b>Số nang trên SA</b>	-0,31	17,69	0,169	0,29	0,67

**Nhận xét:** Phân tích hồi qui đơn biến nhận thấy có mối quan hệ tuyến tính có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ LH và nồng độ FSH, estrogen được biểu diễn theo các phương trình sau:

$$[LH] = 0,09 \times [\text{estrogen}] + 10,06$$

$$[LH] = 1,35 \times [FSH] + 6,31$$

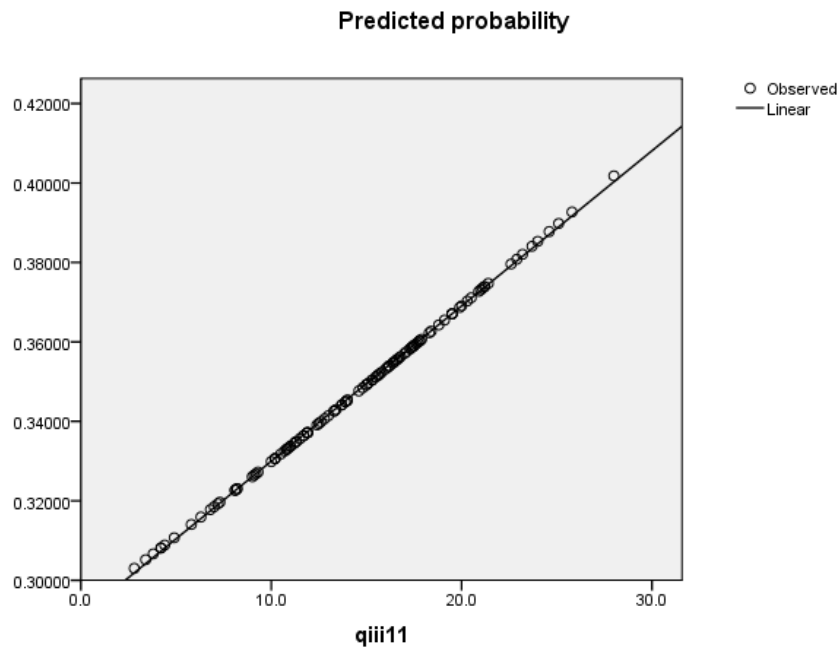
### 3.3.7. Phân tích hồi qui logistics:

Nếu gọi p là xác suất xảy ra biến cố (không đáp ứng điều trị với CC) thì (1-p) là xác suất không xảy ra biến cố (có đáp ứng điều trị với CC). Khi đó ta có phương trình hồi qui logistics:  $\ln\left(\frac{p}{(1-p)}\right) = a + bx$

Từ phương trình này ta có thể tính xác suất không đáp ứng điều trị theo giá trị của x:  $\frac{p}{(1-p)} = e^{a+bx}$

$$\text{Từ đó tính được } p = \frac{e^{a+bx}}{1+e^{a+bx}}$$

Phân tích biến độc lập là nồng độ LH với xác suất không đáp ứng điều trị với CC.



**Biểu đồ 3.7: Mối liên quan giữa nồng độ LH và xác suất không đáp ứng**

Có thể thấy có mối liên quan tuyến tính giữa nồng độ LH và xác suất không đáp ứng điều trị qua phương trình sau:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = -0,881 + 0,017 \times \text{LH}$$

$$\frac{p}{1-p} = e^{-0,881+0,017 \times \text{LH}} \text{ hay odd} = e^{-0,881+0,017 \times \text{LH}}$$

Theo đó, cứ tăng LH thêm 1 đơn vị thì xác suất không đáp ứng với điều trị tăng lên 1,017 lần hay cứ tăng LH thêm 10 đơn vị thì nguy cơ không đáp ứng với điều trị tăng 10,17 lần.

### **3.3.8. Sự biến đổi của nồng độ LH trong quá trình điều trị**

Trong quá trình theo dõi và điều trị, các bệnh nhân được định lượng nồng độ LH trước và sau điều trị rất đầy đủ ở nhóm điều trị CC50 và CC100. Vì thế, phân tích sự thay đổi nồng độ được thực hiện trên hai nhóm bệnh nhân này.

Có 118 bệnh nhân tham gia điều trị CC 50mg/24h, 81 bệnh nhân tham gia điều trị CC100mg/24h và 46 bệnh nhân tham gia điều trị CC 150mg/24h.

Ghi nhận kết quả mỗi liều điều trị được chia làm hai nhóm: nhóm có phóng noãn sau khi dùng thuốc được gọi là nhóm có đáp ứng điều trị và nhóm không có phóng noãn sau khi dùng thuốc được gọi là nhóm không đáp ứng điều trị.

Kết quả được biểu diễn trong bảng 3.28 như sau:

**Bảng 3.25: So sánh nồng độ LH trung bình trước điều trị CC50mg/24h**

Liều CC 50 mg	n	LH trung bình trước điều trị (UI/l)	p
Có đáp ứng điều trị	37	14,10 ± 5,06	0,609
Không đáp ứng	81	14,64 ± 5,46	
<b>Tổng</b>	<b>118</b>	<b>14,48 ± 5,32</b>	

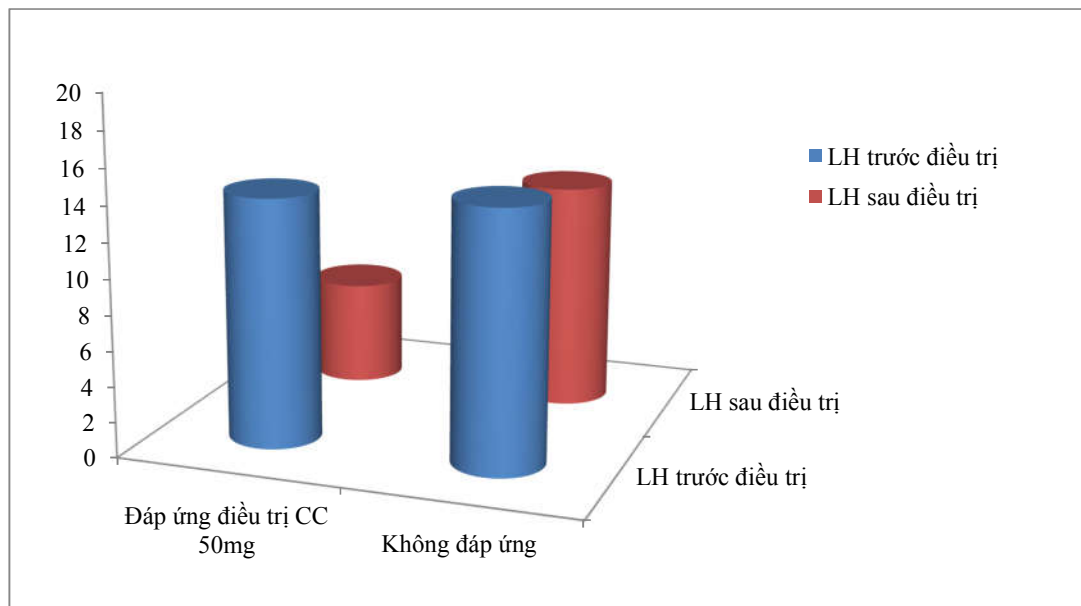
Sau liều điều trị CC 50mg/24h, có 10 bệnh nhân có thai không định lượng tiếp hormone LH, các bệnh nhân còn lại được định lượng tiếp LH trong chu kỳ sau và khi phân tích số liệu thu được bảng sau:

**Bảng 3.26: So sánh nồng độ trung bình LH sau điều trị CC50mg/24h**

Liều CC 50 mg	n	LH trung bình sau điều trị (UI/l)	p
Có đáp ứng điều trị	27	5,94 ± 2,50	< 0,001
Không đáp ứng	81	12,87 ± 5,46	
<b>Tổng</b>	<b>108</b>		

Kiểm định bằng test Mann Whitney thấy sự khác biệt nồng độ LH của hai nhóm là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

Tiếp tục phân tích T ghép cặp nồng độ LH trung bình của hai nhóm có đáp ứng, không đáp ứng với liều CC 50mg trước và sau điều trị thấy sự biến đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Có sự giảm nồng độ LH một cách rõ ràng nếu kỳ điều trị có phóng noãn.



**Biểu đồ 3.8: So sánh nồng độ trung bình LH trước và sau điều trị ở nhóm CC50**

Với 81 bệnh nhân không đáp ứng sau liều CC 50mg/24h được tiếp tục điều trị với liều CC 100mg/24h có 35 bệnh nhân đáp ứng với điều trị và 46 bệnh nhân không đáp ứng với liều này.

**Bảng 3.27: Nồng độ trung bình LH trước điều trị CC100**

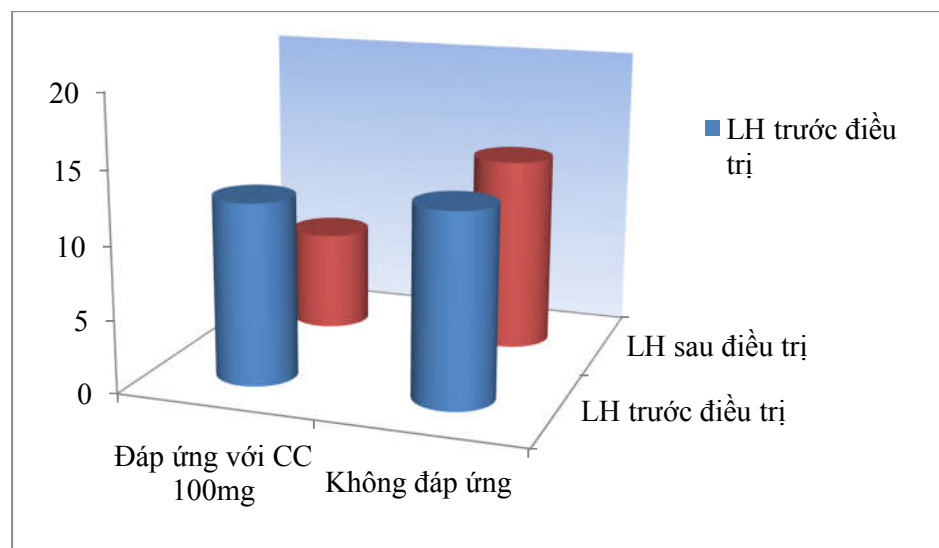
Liều CC 100 mg	n	LH trung bình trước điều trị (UI/l)	P
Có đáp ứng điều trị	35	12,49 ± 5,43	0,582
Không đáp ứng	46	13,17 ± 5,52	
<b>Tổng</b>	<b>81</b>	12,87 ± 5,46	

Sau điều trị có 35 bệnh nhân có phóng noãn, trong đó có 14 bệnh nhân có thai nên tổng số bệnh nhân được định lượng nồng độ LH sau điều trị của nhóm có đáp ứng giảm còn 21 bệnh nhân. Khi định lượng LH nhận thấy sau điều trị nồng độ LH của nhóm đáp ứng với CC 100mg thấp hơn rất nhiều so với nồng độ LH của nhóm không đáp ứng một cách có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

**Bảng 3.28: So sánh nồng độ trung bình LH sau điều trị CC100mg/24h**

Liều CC 100 mg	n	LH trung bình sau điều trị (UI/l)	P
Có đáp ứng điều trị	21	6,91 ± 3,37	< 0,001
Không đáp ứng	46	13,39 ± 4,71	
<b>Tổng</b>	<b>67</b>		

So sánh sự biến đổi nồng độ trong mỗi nhóm và so sánh sự thay đổi đó giữa các nhóm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



**Biểu đồ 3.9: So sánh nồng độ trung bình LH trước và sau điều trị ở nhóm CC100**

***Nhận xét:***

Với 46 bệnh nhân không đáp ứng với liều điều trị CC100 mg được tiếp tục với liều điều trị CC150mg thu được 5 bệnh nhân có phóng noãn, 41 bệnh nhân không đáp ứng điều trị và 5 bệnh nhân này đều có thai nên không thu được kết quả LH sau điều trị của nhóm có đáp ứng điều trị với liều này để tiếp tục thực hiện so sánh. Giá trị LH trung bình trước điều trị của 41 bệnh nhân không đáp ứng lần này được tính dựa trên nồng độ định lượng hormone LH sau khi điều trị CC 100mg và sau đó được chuyển sang điều trị CC 150mg.

**Bảng 3.29: So sánh nồng độ trung bình LH trước điều trị CC150mg/24h**

<b>Liều CC 150 mg</b>	<b>n</b>	<b>LH trung bình trước điều trị (UI/l)</b>	<b>P</b>
Có đáp ứng điều trị	5	13,06 ± 4,50	p > 0,05
Không đáp ứng	41	13,43 ± 4,92	
<b>Tổng</b>	<b>46</b>	<b>13,39 ± 4,71</b>	

***Nhận xét:***

Sau đó, 41 bệnh nhân không đáp ứng với ba đợt điều trị tăng liều dần được gọi là bệnh nhân không đáp ứng với CC chuyển sang điều trị CC + FSH có 22/23 bệnh nhân tham gia điều trị có phóng noãn, 10 bệnh nhân có thai.

**Bảng 3.30: Nồng độ trung bình LH trước điều trị FSH+CC**

<b>Liều CC 100 mg</b>	<b>n</b>	<b>LH trung bình trước điều trị (UI/l)</b>	<b>P</b>
Có đáp ứng điều trị	22	13,40 ± 4,74	
Không đáp ứng	1 bệnh nhân là sinh viên xin dừng điều trị khi đang tiêm FSH		
<b>Tổng</b>	<b>23/41</b>	13,43 ± 4,92	

***Nhận xét:***

- Sau điều trị, có 10 bệnh nhân có thai, không có bệnh nhân nào không đáp ứng điều trị. 12 bệnh nhân chưa có thai được tiếp tục định lượng nồng độ LH thu được giá trị trung bình là: 6,51 ± 3,34 UI/l.

- Kiểm định T test cho thấy sự khác biệt của nồng độ LH trung bình sau điều trị ở nhóm có phóng noãn và nhóm không phóng noãn có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Có sự giảm LH xuống mức bình thường khi có hiện tượng phóng noãn ở kỳ kinh trước.

## Chương 4

### BÀN LUẬN

Tổng số bệnh nhân: 118 BTĐN có 37 bệnh nhân đáp ứng trong chu kỳ KTPN với CC liều 50, 10 bệnh nhân có thai. Vì thế, có 27 bệnh nhân được định lượng LH hai lần vào thời điểm trước điều trị và thời điểm ngày 2 chu kỳ kinh sau phóng noãn. Trong 81 bệnh nhân không đáp ứng với CC50mg định lượng LH trước điều trị chu kỳ CC100mg, có 35 bệnh nhân đáp ứng với liều CC100mg, 14 bệnh nhân có thai, còn 21 bệnh nhân tiếp tục định lượng LH vào ngày 2 chu kỳ sau phóng noãn. 46 bệnh nhân không đáp ứng liều CC100mg được theo dõi tiếp nồng độ LH ở chu kỳ ngay sau điều trị, 5 bệnh nhân phóng noãn và có thai nên nhóm đáp ứng điều trị CC 150mg không có bệnh nhân nào được định lượng LH sau phóng noãn. Kết quả thu được số bệnh nhân HC BTĐN không đáp ứng CC: 41. Tỷ lệ không đáp ứng CC: 34,75%. So sánh kết quả của chúng tôi với các tác giả khác theo bảng 4.1

**Bảng 4.1: So sánh kết quả điều trị của CC**

Tác giả	Năm	n	Phóng noãn (%)	Có thai (%)
Roy Homburg [124]	2005	5268	73	36
Atay V [30]	2006	55	63,6	9,1
Richar S Legro [49]	2007	209	49	23,9
Badawy A [16]	2009	438	70,9	17,9
Bùi Minh Tiến [33]	2010	54	61,1	18,5
R.Homburg [79]	2011	123	63	41,2
Sujata Kar [80]	2015	32	56,2	31,2
BtoolHosein Rashidi [81]	2016	52	58,7	9,6
<b>TTT Hạnh</b>	<b>2017</b>	<b>118</b>	<b>65,25</b>	<b>24,58</b>



Tỷ lệ phóng noãn khi điều trị CC là 65,25%. Theo NICE 2004 tỷ lệ có thai là 15%, các nghiên cứu của các tác giả tỷ lệ thay đổi rất lớn tùy theo nghiên cứu và mẫu [82]. Nghiên cứu của Roy Homburg (2005) có tỷ lệ phóng noãn và có thai cao nhất, đây là nghiên cứu tổng hợp phân tích các nghiên cứu từ năm 1968 – 2002 với nhiều tiêu chuẩn đánh giá, chẩn đoán chưa đồng nhất, thuốc cũng nhiều thay đổi làm kết quả nghiên cứu khác biệt nhiều với các nghiên cứu gần đây [124]. Nhìn chung, tỷ lệ phóng noãn dao động từ 50 – 70%, tỷ lệ có thai dao động từ 15 - 30% tương đương tỷ lệ tự nhiên. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi kết quả đạt được cũng tương tự các nghiên cứu khác.

Mặt khác, tỷ lệ đáp ứng điều trị cao nhất là ở liều CC 100mg, không có trường hợp nào quá kích buồng trứng khi sử dụng CC. Tỷ lệ đáp ứng điều trị ở nhóm CC 50mg là 31,36%. Nên chăng, để rút ngắn thời gian điều trị ta sử dụng liều khởi đầu CC 100 mg thì tỷ lệ có đáp ứng điều trị tăng cao hơn ngay chu kỳ đầu tiên.

Các bệnh nhân sau khi điều trị CC tăng liều dần trong 3 chu kỳ không đáp ứng điều trị được chẩn đoán là không đáp ứng CC. Những bệnh nhân này sẽ được tiếp tục điều trị với phác đồ CC kết hợp FSH. Số bệnh nhân không đáp ứng CC trong nghiên cứu là 41 bệnh nhân. Có 23 bệnh nhân đồng ý tham gia điều trị CC + FSH với 30 chu kỳ điều trị.

Tổng số ngày điều trị trung bình:  $7,3 \pm 3,1$  (ngày)

Tổng liều FSH trung bình =  $416 \pm 213$  (UI)

**Bảng 4.2: So sánh tỷ lệ phóng noãn và có thai trong các nghiên cứu sử dụng phác đồ kết hợp**

Tác giả	Năm	n	Phóng noãn (%)	Có thai (%)
Brzechffa P.R [125]	1998	416	86	23,1
Roy Homburg [124]	2005	5268	92	62
Samir Mohamed [126]	2011	60	82	20
Mohamd E.Ghanem [85]	2013	82	87,8	26,8
<b>TTT Hạnh</b>	<b>2017</b>	<b>30</b>	<b>96,67</b>	<b>43,48</b>

**Bảng 4.3: So sánh tổng liều FSH của phác đồ kết hợp với sử dụng FSH đơn thuần**

Tác giả	Năm	n	Phác đồ	Tổng liều FSH	Phóng noãn (%)	Có thai (%)
Per Olav Dale [127]	1993	66	$\alpha$ FSH 75		83	22
Calaf Alsina [128]	2003	945	$\beta$ FSH 50	807	84	53,1
VươngTNLan[34]	2009	183	$\beta$ FSH 25	484	84,2	35,5
Mahamad E [85]	2013	82	CC +FSH	532	87,8	26,8
		77	FSH	1057	31,5	24,6
<b>TTT Hạnh</b>	<b>2017</b>	<b>30</b>	<b>CC+ <math>\beta</math>FSH</b>	<b>416</b>	<b>96,67</b>	<b>43,48</b>

Theo phác đồ điều trị kết hợp, từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 7 của vòng kinh bệnh nhân được sử dụng CC liều 100mg /24h. Từ ngày thứ 8 của vòng kinh bệnh nhân được sử dụng beta follitropin 50UI/24h (Puregon – Organon) cho tới khi đạt nang noãn  $\geq 18$  mm. Có một trường hợp duy nhất xếp vào không phóng noãn là một sinh viên 22 tuổi xin dừng điều trị ngày FSH thứ 9 vì điều kiện kinh tế.

Theo Calaf Alsina J và đồng nghiệp năm 2003 nghiên cứu trên 945 chu kỳ điều trị đã đưa ra khuyến cáo đầu tiên về liều bắt đầu điều trị cho bệnh nhân BTĐN nên sử dụng cho follitropin beta là 50UI. Đây là liều tối ưu về hiệu quả điều trị, chi phí, và hạn chế nguy cơ quá kích buồng trứng. Số ngày điều trị trung bình 14 ngày, tổng liều 807 UI, liều trung bình mỗi ngày là  $54\text{UI} \pm 9$  [128].

Năm 2009, Vương Thị Ngọc Lan và cộng sự đưa ra liều tăng dần bắt đầu bằng 25 UI, tổng liều FSH là  $484 \pm 257$  UI, tổng số ngày điều trị  $15,9 \pm 4,8$  [34].

Nghiên cứu của chúng tôi liều trung bình cho FSH là 416UI cho trung bình 7 ngày dùng FSH và 5 ngày sử dụng CC là khá chuẩn cho một phác đồ kích thích phóng noãn.

Sử dụng CC những ngày đầu với cơ chế tranh chấp thụ thể estrogen kích thích tăng GnRH làm tăng FSH nội sinh. Bổ sung FSH những ngày tiếp theo làm tăng nồng độ FSH trực tiếp giúp giảm được tổng liều FSH cần dùng và tổng số ngày điều trị không dài hơn sử dụng FSH đơn thuần. Với hiệu quả điều trị tương đương đã phần nào giúp bệnh nhân giảm một phần chi phí điều trị. Nghiên cứu của Mahamad E và cộng sự năm 2013 trên 174 bệnh nhân không đáp ứng CC với phác đồ kết hợp tương tự so sánh với sử dụng FSH đơn thuần đã đưa ra kết luận nhóm điều trị kết hợp có tỷ lệ thụ thai cao hơn và tiêu thụ ít FSH hơn rất có ý nghĩa thống kê [85].

#### **4.1. Nồng độ LH ở bệnh nhân vô sinh có BTĐN**

Năm 1931, nhà sinh hóa học của Mỹ Fevold HL và cộng sự đã phát hiện hormone luteinizing (LH) và hormone kích thích nang trứng (FSH). Họ phân lập từ thùy trước tuyến yên hai hormone FSH, LH với việc thực hiện các tác động khác nhau trên buồng trứng của chuột họ đưa ra kết luận FSH kích thích sự phát triển nang noãn buồng trứng và gây phát dục sớm ở chuột chưa trưởng thành còn LH không có tác dụng một mình, mà giúp nang trứng trưởng thành và phóng noãn trên những nang được kích thích bởi FSH [35].

Năm 1958, Mc Arthur, Ingersoll, Worcester nghiên cứu nồng độ hormone FSH và LH trong nước tiểu ở 122 vòng kinh nhận thấy có sự tăng cao LH ở phụ nữ có hội chứng BTĐN [36].

Trong suốt những năm 70 – 80, nồng độ LH và testosterone luôn được xem là điều kiện cần thiết cho việc chẩn đoán BTĐN. Bên cạnh đó là tỉ lệ LH/FSH cũng là một tỉ lệ được đề cao trong các tiêu chuẩn chẩn đoán BTĐN [36],[129]. Từ những năm 90 trở đi, câu hỏi về nồng độ LH luôn gây ra nhiều tranh cãi cho các nhà khoa học về vai trò thực sự của nó trong buồng trứng đa nang đặc biệt liên qua đến chẩn đoán. Qua rất nhiều tranh cãi tham luận và các cuộc hội nghị đã đưa ra tiêu chuẩn Rosterdam 2003 và 2007 cho rằng nồng độ LH chỉ là một trong số các tiêu chuẩn để chẩn đoán hội chứng BTĐN [37][130]. Tuy nhiên, LH tăng cao luôn là một trong các dấu hiệu đáng chú ý của hội chứng BTĐN, người ta đã chứng minh được rằng LH tiết ra theo nhịp xung, thay đổi trong ngày và có sự gia tăng cả tần số xung và biên độ xung LH ở người phụ nữ BTĐN dẫn tới sự tăng tiết LH trong 24h. Đây là hậu quả của việc tăng tần số xung của vùng dưới đồi tiết GnRH. Sự tăng LH dẫn tới sự gia tăng sản xuất androgen do các tế bào vỏ ở buồng trứng và kích thích tăng sản xuất estrogen tạo ra những thay đổi mô học của buồng trứng.

Giá trị trung bình của LH trong nghiên cứu của chúng tôi là 14,475 mUI/ml với nồng độ LH > 10 UI/l chiếm tới 81,4%. Theo Sinh lý học nồng độ LH trung bình ngày 2 -3 của chu kỳ kinh ở người Việt Nam là 3,94 – 7,66 UI/L [40]. Như vậy, nồng độ LH trung bình của nhóm bệnh nhân BTĐN cao hơn hẳn giá trị LH sinh lý ở người bình thường.

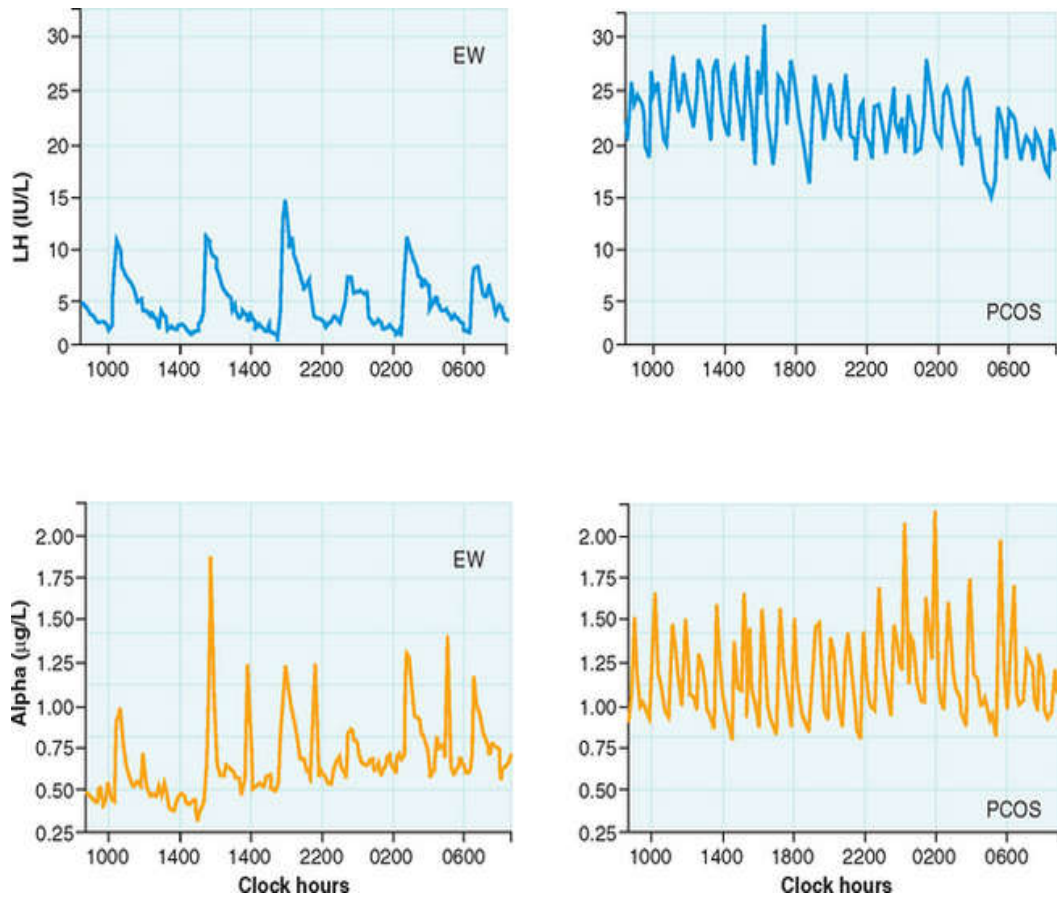
**Bảng 4.4: So sánh nồng độ LH trung bình với các nghiên cứu khác**

<b>Tác giả</b>	<b>Năm</b>	<b>n</b>	<b>Điều trị</b>	<b>LH trung bình (UI/L)</b>
Amer S.A.K [57]	2002	161	CC	14,3 ± 7,1
Calaf Alsina J [128]	2003	945	Puregon 50UI	8,83 ± 5,15
Badawy A [16]	2009	218	Letrozol	11,2 ± 1,8
		220	CC	14,1 ± 2,2
Mohamad S Abdellah [117]	2011		LOD (kháng cc)	14,1
Lisa [31]	2011	38	Châm cứu	10,2
Gustavo [32]	2011	53	Met	11,06 ± 5,1
Bùi Minh Tiến [33]	2010	54	CC	11,26 ± 6,25
		54	Met	11,8 ± 6,17
		54	CC+Met	13,29 ± 5,36
J Chakrabarti [131]	2013	16		8,9
FangWang [132]	2016	2632	Gonal F	9,22 ± 7,6
<b>TTT Hạnh</b>	<b>2017</b>	<b>118</b>	<b>CC</b>	<b>14,47 ± 5,32</b>

Khi so sánh nồng độ LH trung bình với các nghiên cứu khác thấy nồng độ LH trung bình đều cao hơn ngưỡng bình thường nhưng sự phân bố nồng độ LH không giống nhau trong các nghiên cứu, tùy thuộc các đặc điểm khác có liên quan như BMI, thời gian mất kinh, tuổi, các đặc điểm cận lâm sàng khác.

LH tăng cao do ba nguyên nhân chính: sự tăng hoạt động của tuyến yên do kích thích từ GnRH tiết ra từ tuyến dưới đồi, do tác động điều hòa ngược dương tính từ nồng độ estrogen cao mạn tính và do rối loạn chuyển hóa cùng béo phì làm thay đổi mô hình tiết LH. Người ta nhận thấy rằng GnRh không tăng tiết một cách rõ ràng mà có sự tăng nhạy cảm của tuyến yên với tuyến dưới đồi hoặc có sự thay đổi qui luật chế tiết GnRh. Như vậy, LH cao phản ánh mức độ rối loạn kéo dài của hệ thống trục dưới đồi, tuyến yên, buồng trứng do nhiều nguyên nhân khác nhau. Trước hết phải nói tới đầu tiên là sự tăng xung và cường độ chế tiết GnRh do tác nhân trực tiếp như gen qui định, tác động phản hồi dương tính từ nồng độ estrogen và progesterone tăng cao. Tuy nhiên, khi nghiên cứu Berga S và cộng sự (1993) và Anthony P.Cheung (1997) đưa ra câu hỏi liệu chỉ có duy nhất GnRh tác động lên sự tăng LH hay còn nhân tố nào khác không [133],[134] ?

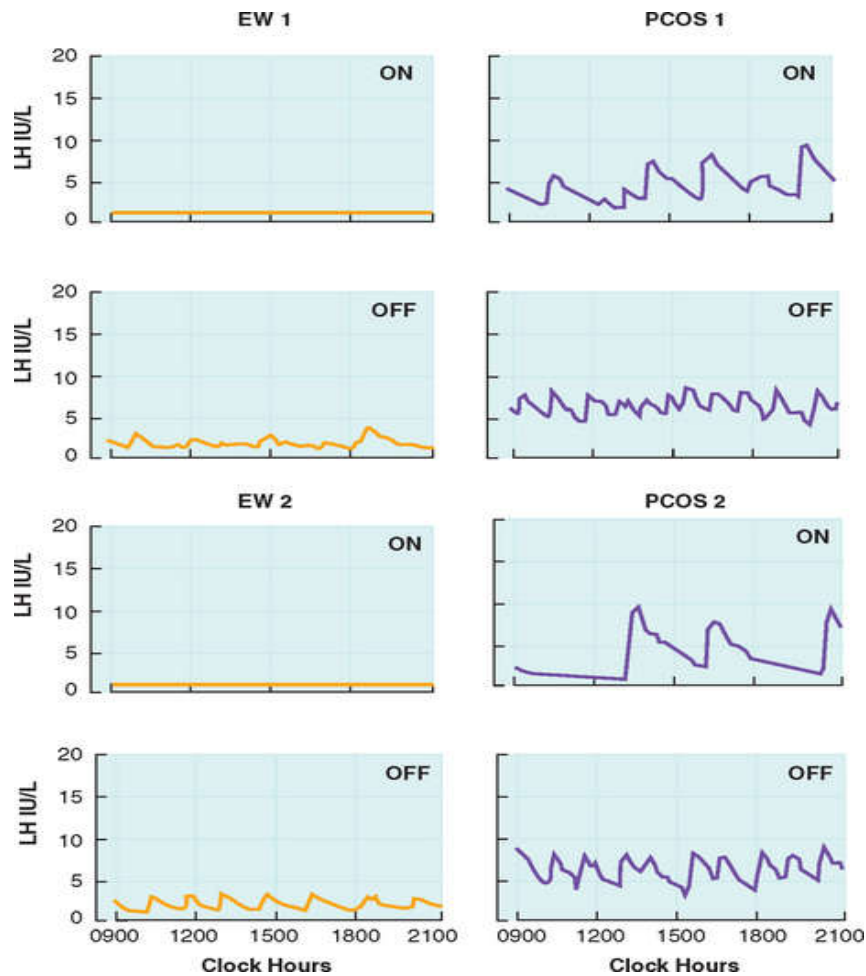
Berga S và cộng sự (1993) đã tiến hành nghiên cứu nồng độ LH trên các bệnh nhân BTĐN ngày thứ 2 kỳ kinh có đối chứng và khi có can thiệp dùng thuốc tránh thai kết hợp, định lượng LH vào ngày 21 kỳ kinh và ngày thứ 7 sau dùng thuốc. Người ta nhận thấy sự tiết LH theo dạng xung cao hơn hẳn về tần số và biên độ ở nhóm BTĐN trong 24h [133].



**Hình 4.1: LH ngày thứ 2 kỳ kinh ở người bình thường và BTĐN [120]**

*Nguồn: Berga S, Guzick D, Winters S: Increased luteinizing hormone and  $\alpha$ -subunit secretion in women with hyperandrogenic anovulation. J Clin Endocrinol Metab 77:895–901, 1993 [133]*

Trong trường hợp sử dụng thuốc tránh thai kết hợp ức chế tuyến dưới đồi vẫn luôn tồn tại một sự tăng cao của LH ở ngày thứ 21 khi dùng thuốc tránh thai và ngày thứ 7 sau dùng thuốc (tương ứng ngày 2 của vòng kinh nhân tạo). Điều này đặt ra câu hỏi, nồng độ LH tăng cao ở BTĐN liệu còn có yếu tố nào khác chi phối bên cạnh sự điều khiển của GnRh.



**Hình 4.2: LH ngày 21 khi dùng thuốc tránh thai kết hợp (on) và ngày thứ 7 sau khi dùng thuốc (off) của bệnh nhân BTĐN và nhóm chứng [133]**

Nguồn: Berga S, Guzick D, Winters S: Increased luteinizing hormone and  $\alpha$ -subunit secretion in women with hyperandrogenic anovulation. *JClin Endocrinol Metab* 77:895–901, 1993 [133]

Để nghiên cứu về sự thay đổi nồng độ LH và nhân tố điều khiển, Anthony và cộng sự (1997) đã tiến hành nghiên cứu trên hai nhóm gồm 6 bệnh nhân BTĐN và 6 bệnh nhân khỏe mạnh ở nhóm chứng. Các bệnh nhân được lấy máu vào ngày 2 kỳ kinh ở 2 chu kỳ trước can thiệp. Sau đó được điều trị GnRH agonist trong 14 tuần. Mẫu xét nghiệm lấy tại các thời điểm tiêm thuốc tuần 12 và tuần 1, 2, 4 sau điều trị [134].



**Bảng 4.5: Nồng độ LH, FSH và tỷ lệ LH/FSH ban đầu [134]**

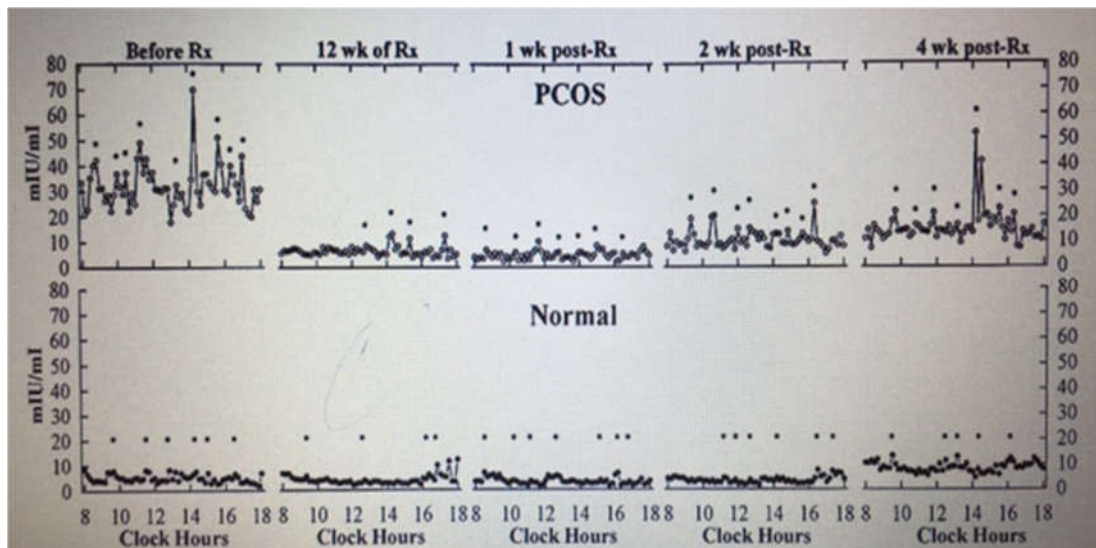
Tên	Nhóm BTĐN	Nhóm chứng	p
LH (UI/l)	24.48 ± 4.56	8.52 ± 1.59	0.0025
LH/FSH	2.16 ± 0.25	0.71 ± 0.17	0.001
Biên độ LH (UI/l)	14.41 ± 2.58	4.03 ± 0.58	0.0009
Tần số đỉnh LH	8.2 ± 0.58	6.5 ± 0.34	0.036

**Nguồn:** Anthony P.Cheung, John K.H.Lu and R.Jeffrey Chang (1997).

*Pulsatile gonadotropin secretion in women with PCOS after gonadotropin – releasing hormone agonist treatment. Human Reproduction. Vol.12 No6.*

1156 – 1164 [134]

Nghiên cứu thu được kết quả như sau:



**Hình 4.3: Nồng độ LH trước can thiệp, 12 tuần khi can thiệp, 1 tuần, 2 tuần, 4 tuần sau ngừng can thiệp GnRH agonist [134]**

**Nguồn:** Anthony P.Cheung, John K.H.Lu and R.Jeffrey Chang (1997).

*Pulsatile gonadotropin secretion in women with PCOS after gonadotropin – releasing hormone agonist treatment. Human Reproduction.*

Vol.12 No6. 1156 – 1164 [134]

Kết quả nghiên cứu thấy rằng: sự tăng trở lại nồng độ LH ban đầu là do sự phục hồi GnRH được thể hiện ở cả hai nhóm BTĐN và nhóm chứng nhưng sau đó có thêm tác động khác ở những bệnh nhân BTĐN nên có sự tăng cao hơn về tần số và biên độ cũng như nồng độ LH so với nhóm chứng. Như vậy cả hai nghiên cứu trên cơ sở ức chế tuyến dưới đồi từ đó ức chế sự tăng sản xuất LH. Nhưng cùng thời gian phục hồi trở lại thì nhóm bệnh nhân BTĐN vẫn có sự tăng tiết LH nhanh hơn. Điều này gợi ý các nhà di truyền học nghiên cứu nguyên nhân do sự khác nhau về gen chi phối tốc độ đáp ứng này. Nghiên cứu của Liu N và cộng sự (2012) là một trong các nghiên cứu đề cập tới nguyên nhân này, tác giả đã nghiên cứu trên 315 phụ nữ BTĐN và 212 nhóm chứng để sàng lọc biến thể gen của G1052A LH và đa hình rs61996318LHR. Kết quả là, các bệnh nhân BTĐN có tần số alen đột biến LH G1052A nhiều hơn hẳn nhóm chứng ( $p = 0.001$ ). Trong nhóm BTĐN, bệnh nhân không mang đột biến gen này sẽ có kiểu hình nồng độ LH thấp hơn và mức đường huyết khi đói cao hơn [135].

Giá trị FSH trung bình 6,06 mUI/ml. Thấp nhất là 3,2 mUI/ml và cao nhất là 9,8mUI/ml nằm trong giới hạn sinh lý bình thường của chỉ số này. Khi mang kết quả của nghiên cứu so sánh với các nghiên cứu khác ta thu được kết quả tương tự. Không có sự thay đổi đặc biệt về nồng độ FSH ở bệnh nhân BTĐN.

**Bảng 4.6: So sánh nồng độ FSH trung bình với nghiên cứu khác**

<b>Tác giả</b>	<b>Năm</b>	<b>n</b>	<b>Mẫu</b>	<b>FSH trung bình (UI/l)</b>
Calaf Alsina J [128]	2003	945	Puregon	5,93 ± 2,32
Badawy A [16]	2009	218	Letrozol	4,1 ± 3,1
		220	CC	5,1 ± 2,2
Bùi Minh Tiến [33]	2010	54	CC	6,77 ± 1,45
		54	Met	6,38 ± 2,16
		54	CC+Met	7,03 ± 2,45
J Chakrabarti [131]	2013	16		4,44
Seddigheh [17]	2014	175		6,6 ± 2,0
FangWang [132]	2016	2632	Gonal F	6,16 ± 1,49
<b>TTT Hạnh</b>	<b>2017</b>	<b>118</b>	<b>CC</b>	<b>6,06 ± 1,52</b>

***Nhận xét:***

- Chỉ số LH/FSH trung bình: Chỉ số tiêu chuẩn đã từng thống trị “chìa khóa vàng” chẩn đoán BTĐN tăng lên đáng kể trong nhóm bệnh nhân BTĐN của nghiên cứu. Nồng độ LH trung bình cao, FSH bình thường thì việc dẫn tới tăng chỉ số LH/FSH là tất yếu.

**Bảng 4.7: So sánh chỉ số LH/FSH trung bình với nghiên cứu khác**

Tác giả	Năm	n	Mẫu	LH/FSH trung bình
Calaf Alsina J [128]	2003	945	Pureron 50UI	1,64 ± 1,01
Lisa [31]	2011	3,8	Châm cứu	2,2
Bùi Minh Tiên [33]	2011	54	CC	1,69 ± 0,95
		54	Met	1,96 ± 1,07
		54	CC+Met	2,03 ± 1,01
J Chakrabarti [131]	2013	16		2,0
Seddigheh [17]	2014	175		1,4 ± 1,5
<b>TTT Hạnh</b>	<b>2017</b>	<b>118</b>	<b>CC</b>	<b>2,49 ± 1,0</b>

**Bảng 4.8: So sánh nồng độ LH và chỉ số LH/FSH trung bình ở Việt Nam**

Tác giả	Năm	LH trung bình	LH/FSH ; % >1.5
Âu Nhật Luân [101]	2001		2.05
Nguyễn T Mai Anh [51]	2001	13.7	73.6%
Đặng Ngọc Khánh [52]	2004	17.7	
Nguyễn Mạnh Thắng [53]	2004	12.56	58.2%
Nguyễn Mạnh Trí [54]	2005	12.56	
Vũ Văn Tâm [55]	2009	16.6/16.54	
Bùi Minh Tiên [33]	2010	17,5	78.57 %
Trần Thị Ngọc Hà [56]	2010	13.1	69.8%
<b>Trần Thị Thu Hạnh</b>	<b>3017</b>	<b>14,47 ± 5,32</b>	<b>86,43</b>

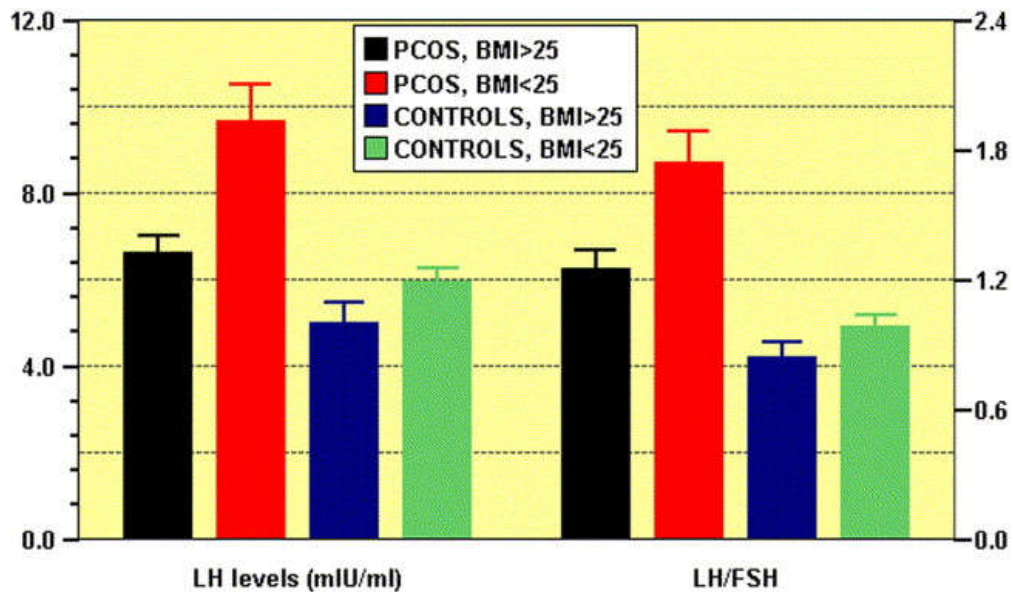
Chỉ số LH/FSH trung bình là 2,49. Trong đó 64,4% bệnh nhân có tỷ lệ này lớn hơn 2 và 86,43% có tỷ lệ lớn hơn 1,5. LH trung bình là 14,47 tương tự các nghiên cứu của Việt nam và có cao hơn một vài nghiên cứu của nước ngoài nhưng tương tự nghiên cứu của Shilpi Dasgupta trên phụ nữ Nam Ấn Độ là  $15,9 \pm 1,86$  FSH hầu như không có biến đổi gì đặc biệt và khá đồng nhất trong các nghiên cứu nên tỉ lệ LH/FSH tăng khá cao trong nghiên cứu là hoàn toàn phù hợp [61]. Phải chăng người Việt Nam và chủng tộc Châu Á với hội chứng BTĐN có nồng độ LH cao hơn của các chủng tộc khác ?

Theo cơ chế bệnh sinh, sự tăng LH kéo dài làm tăng quá trình tổng hợp testosterone dẫn tới sự tăng nồng độ testosterone, gia tăng các biểu hiện cường androgen như rậm lông, trứng cá. Biến đổi LH còn kéo theo sự gia tăng nồng độ estrogen kéo dài và gây thiếu progesterone tương đối gây rối loạn rụng trứng và gây sự phát triển bất thường niêm mạc tử cung làm rối loạn kinh nguyệt. Các đặc điểm lâm sàng khác của bệnh nhân BTĐN có liên quan hay không tới nồng độ LH vẫn còn nhiều tranh cãi. Với tỷ lệ 78% bệnh nhân có đặc điểm rậm lông, 94,9% có rối loạn kinh nguyệt, 78,81% có nồng độ testosterone lớn hơn 1 là những rối loạn lâm sàng và cận lâm sàng tương ứng với tình trạng cường androgen khá tương đồng với các nghiên cứu khác ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, khi phân tích tìm mối tương quan giữa nồng độ LH với các đặc điểm bất thường này thì chúng tôi không tìm được mối tương quan nào. Ngược lại, với chỉ số BMI chỉ có 20,33% bất thường với 3,39% béo phì. Đây là điểm khác biệt trong nghiên cứu và khác với hình ảnh bệnh nhân BTĐN truyền thống và khi phân tích sâu hơn chúng tôi nhận thấy có mối quan hệ tuyến tính tỷ lệ nghịch giữa nồng độ LH và cân nặng của bệnh nhân BTĐN theo phương trình:

$$LH = 22,83 - 0,167 \times \text{cân nặng (kg)}$$

Bệnh sinh BTĐN liên quan tới hai cơ chế chính là do tăng nồng độ LH hoặc cơ chế kháng insulin. Sự phân bố khác biệt về cân nặng, gần 80% cân nặng của bệnh nhân trong nghiên cứu bình thường và phần lớn cân nặng bất thường là gầy, chỉ số BMI trong nghiên cứu 20,86 cho thấy cơ chế bệnh sinh chính trong nhóm nghiên cứu đồng nhất không liên quan đến kháng insulin mà do sự tăng cao của nồng độ LH là lời giải thích cho việc nồng độ LH trung bình trong nghiên cứu cao hơn hẳn các nghiên cứu khác. Phải chăng đây là đặc điểm khác biệt của bệnh nhân BTĐN ở Việt Nam hay nói rằng đặc điểm chủng tộc khác nhau trong cơ chế bệnh sinh của BTĐN. Theo nghiên cứu của Richard S và cộng sự (2007) tổng kết 15 nghiên cứu chứng minh có mối liên hệ về di truyền cho hội chứng BTĐN nhưng chưa đưa ra được các qui luật di truyền phù hợp [49]. Nghiên cứu của Chen ZJ và cộng sự (2011) đưa ra gần 100 gen có khả năng tham gia biểu hiện lâm sàng của BTĐN với các nhóm chính là: Nhóm gen liên quan steroid buồng trứng, nhóm gen liên quan nội tiết tố steroid, nhóm gen liên quan gonadotropin, nhóm gen tham gia hoạt động tiết insulin, nhóm gen liên quan tới năng lượng homeostasis, nhóm gen liên quan tình trạng viêm mạn tính và một số gen còn đang nghiên cứu [50].

Như vậy LH tăng cao là một trong các đặc điểm chính và khác biệt của nhóm bệnh nhân BTĐN của Việt Nam. Phân tích nghiên cứu của chúng tôi muốn khẳng định vai trò thực tế của LH trong tiên lượng bệnh nhân BTĐN, một đặc điểm khác biệt của bệnh nhân BTĐN của Việt Nam. Nghiên cứu của Moran C và cộng sự năm 2014 đã khẳng định có sự tăng cao LH ở bệnh nhân BTĐN của nhóm BMI dưới 25 hơn so với nhóm BMI trên 25 và rất nhiều nghiên cứu khác khẳng định không có mối liên hệ giữa sự tăng LH với tăng insulin [27][136].



**Hình 4.4: So sánh nồng độ LH theo chỉ số BMI**

Nguồn: Moran C, Arriaga M, Arechavaleta-Velasco F, Moran S. (2014). Adrenal androgen excess and body mass index in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*; 100(3): 942-50 [136]

Nghiên cứu của Pagan YL và cộng (2006) cũng nhận thấy mối liên quan âm tính giữa BMI và nồng độ LH, tỷ lệ LH/FSH bằng cách tăng GnRh trên bệnh nhân PCOS, LH bị ức chế không tăng nồng độ ở những bệnh nhân có BMI cao [137].

Tương tự mối liên quan tuyến tính giữa cân nặng và nồng độ LH chúng tôi đưa ra về tỷ lệ nghịch giữa nồng độ LH với cân nặng bệnh nhân BTĐN, Batista MC và cộng sự 2014 phát hiện gen: rs 1800447/rs34349826 mã hóa đột biến TRP28Arg/Ile35Thr của LB có liên quan tới tăng LH trong bệnh sinh BTĐN và tỷ lệ nồng độ LH thấp hơn ở nhóm BMI cao [138]. Xu hướng nghiên cứu về nguyên nhân của BTĐN do tăng LH liên quan tới gen qui định tổng hợp chuỗi beta luteinizing hormone đang là xu hướng chính thu hút các nhà khoa học.

#### **4.2. Lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân không đáp ứng với phác đồ điều trị CC đơn thuần**

Tuổi bắt đầu có kinh trung bình của nhóm không đáp ứng với điều trị CC là  $14,51 \pm 1,75$  nhỏ nhất là 11 tuổi và lớn nhất là 18 tuổi. Theo nghiên cứu của Olga Karapanou (2010) tuổi có kinh trung bình của các nước trên thế giới từ 12 – 13,5 như bảng 4.4 [139]. Ở Việt Nam, tuổi có kinh trung bình khoảng 12 tuổi. Như vậy, tuổi có kinh trung bình của nhóm BTĐN cao hơn thông kê tuổi có kinh trung bình của trẻ gái. Theo nghiên cứu của Jessica Carrol (2012) thấy rằng với các bệnh nhân BTĐN tuổi bắt đầu ra kinh luôn cao hơn khi so sánh với nhóm chứng có cùng BMI [140]. Vì thế, điều này minh chứng những rối loạn đầu tiên của BTĐN xuất hiện và biểu hiện từ rất sớm.

Perry (2009) nghiên cứu và công bố một loạt các gen chi phối tuổi bắt đầu có kinh, quan trọng nhất là LIN28B và có rất nhiều biến dị [141]. Với bệnh nhân BTĐN, các biến thể của LIN28B trên nhiễm sắc thể số 6 (rs314276-C, rs314277-C và rs7759938-T) chính là gen có nhiều mối liên quan nhất tới tuổi bắt đầu ra kinh [140]. Nghiên cứu đưa ra tuổi có kinh trung bình của bệnh nhân BTĐN mang gen TT là  $12,6 \pm 0,09$  và CC là  $13,41 \pm 0,23$ , CT là  $12,75 \pm 0,1$  [141]. Các tác giả còn đưa ra kết luận về mối liên quan giữa tuổi bắt đầu có kinh với chỉ số BMI. Theo đó, các gen tương tác với BMI quyết định tuổi bắt đầu có kinh của bệnh nhân BTĐN, gen tương tác với BMI cao thì tuổi bắt đầu ra kinh sớm hơn gen tương tác với BMI thấp. Điều này hoàn toàn tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số BMI thấp và bình thường chiếm đa số nên tuổi ra kinh muộn hơn các nghiên cứu khác với chỉ số BMI cao. Liệu có phải gen chi phối tuổi ra kinh của các bệnh nhân BTĐN của Việt Nam là tổ hợp CC thì cần phải có các nghiên cứu chuyên sâu kết hợp với các nhà di truyền học.



**Bảng 4.9: Tuổi bắt đầu có kinh trung bình của bé gái theo quốc gia**

Table 1 Age at menarche in various countries around the world <sup>1</sup>	
Country, Date: Age	
Italy 1995: 12.0	India 1998: 12.1
Greece 1999: 12.3	Hong Kong 1997: 12.4
Thailand 1997: 12.5	USA/NHANES <sup>2</sup> 2001: 12.5
France 2006: 12.6	Japan 1992: 12.6
Spain 2002: 12.6	Venezuela 2000: 12.6
Denmark 1998: 13.0	Finland 1993: 13.0
UK 1993: 13.0	Belgium 1985: 13.1
Cameroon 1999: 13.2	Netherlands 2000: 13.2
South Africa 1990: 13.2	Sweden 1996: 13.2
Switzerland 1983: 13.4	Germany 1996: 13.5

<sup>1</sup>Adapted from Ref [33]  
<sup>2</sup>National Health and Nutrition Examination Survey

*Nguồn: Olga Karapanou and Anastasios Papadimitriou. Determinants of menarche. ReprodBiolEndocrinol.2010;8. [139]*

Đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu  $\leq 30$  tuổi (90,7%). Theo thống kê của Tổng cục điều tra dân số năm 2009 ở Việt Nam tuổi kết hôn lần đầu trung bình ở nữ là 25,4 [142]. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi về độ tuổi trung bình của các bệnh nhân: 25,54 là không có sự khác biệt với cộng đồng. Một đặc điểm của bệnh nhân BTĐN là rối loạn kinh nguyệt chiếm tới 90%, đây là một trong các triệu chứng lâm sàng người phụ nữ dễ nhận biết để đi kiểm tra sức khỏe sinh sản sớm nên tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu gần với độ tuổi kết hôn. Đặc điểm kinh thưa là dấu hiệu gợi ý khiến người phụ nữ quan tâm tới việc thăm khám tìm nguyên nhân nhưng cũng là dấu hiệu làm lạc xu hướng điều trị, việc điều trị tập trung vào việc điều trị triệu chứng tạo vòng kinh theo nhu cầu bệnh nhân thường không giải quyết được vấn đề liên quan đến sinh sản và phóng noãn. Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cũng giống như nghiên cứu của tác giả Bùi Minh Tiến [33].

**Bảng 4.10: So sánh tuổi trung bình nhóm nghiên cứu**

Tác giả	Năm	Đặc điểm mẫu	Cỡ mẫu	Tuổi trung bình (năm)
Atay V [30]	2006	Điều trị CC 100mg	55	26,2 ± 1,1
Legro [78]	2007	Clomiphen, Metformin	209	27,9 ± 4
Badawy A [16]	2009	Letrozol	218	27,1 ± 3,2
		Clomiphen	220	29,3 ± 2,9
Palomba S [143]	2010	Không đáp ứng CC,	32	27,5 ± 4,95
		điều trị chế độ luyện	32	26,5 ± 4,26
		tập và ăn uống	32	28,43 ± 8,3
Lisa [31]	2011	Châm cứu	40	26,0 ± 6,3
Gustavo [32]	2011	Metformin	53	25,2 ± 5,9
Bùi Minh Tiến [33]	2011	CC	54	24,5
		Metformin	54	24,78
		CC + Metformin	54	25,57
Sujata Kar [80]	2015	CC	35	25,8 ± 2,46
		Met	35	25,2 ± 3,47
		CC + Met	35	26,62 ± 3,54
Maryam Eftekhar [144]	2016		150	27,96 ± 3,8
		Không đáp ứng CC	150	27.21 ± 4,13
<b>TTT Hạnh</b>	<b>2017</b>	<b>Không đáp ứng CC</b>	<b>41</b>	<b>25,59 ± 5,2</b>

Tương tự như vậy, tuổi trung bình của các nghiên cứu nước ngoài cao hơn Việt Nam vì tuổi kết hôn lần đầu trung bình của họ cao hơn.

BTĐN là một loại rối loạn phóng noãn nhóm II và chiếm 75% nguyên nhân của nhóm này. BTĐN là một bệnh lý phức tạp bắt nguồn từ các gen di

truyền [50][145][146]. Hoặc bắt nguồn từ sự tương tác qua lại giữa kiểu gen và môi trường [147][148]. Nhiều nhà nghiên cứu cho rằng, những biến đổi bất thường ở buồng trứng bắt đầu xuất hiện từ thời kỳ phôi thai kéo dài tới thời kỳ dậy thì. Vì thế, khi bệnh nhân bắt đầu có ý định mang thai là bắt đầu gặp khó khăn khiến bệnh nhân phải đến các cơ sở y tế. Điều này lí giải tỷ lệ vô sinh I luôn chiếm tỷ lệ cao trong các nghiên cứu từ 65 -92% và nghiên cứu của chúng tôi cũng không nằm ngoài qui luật đó, trong số 41 bệnh nhân chỉ có 7 bệnh nhân VSII và 34 bệnh nhân VS I, tỷ lệ vô sinh I chiếm 82,93% cao hơn tỷ lệ vô sinh II, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , tỷ lệ tương tự các nghiên cứu trong và ngoài nước.

**Bảng 4.11: So sánh phân loại vô sinh**

Tác giả	Năm	Mẫu	n	VS I (%)	VS II (%)
Amer S.A.K [57]	2002	CC	161	65	35
Majedah Al- Azemi [29]	2004	CC, HMG	270	65,6	34,4
Vương T N Lan [34]	2009	FSH 25UI	183	80,9	19,1
Bùi Minh Tiến [33]	2011	CC	54	74,1	25,9
		Met	54	75,9	24,1
		CC+Met	54	75,9	24,1
Maryam Eftekhan MD [144]	2016	LOD	150	90,7	9,3
		Không	150	92,7	7,3
FangWang [132]	2016		2632	79,67	20,33
<b>TTT Hạnh</b>	<b>2017</b>	<b>Không đáp ứng CC</b>	<b>41</b>	<b>82,93</b>	<b>17,07</b>

Các đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân BTĐN chủ yếu do cơ chế cường androgen. Nồng độ testosterone trung bình là  $1,405 \pm 0,54$  và tỷ lệ 80,49% nồng độ này  $\geq 1$  nmol/l là lời giải thích giá trị cho các biểu hiện lâm sàng cường androgen cao của bệnh nhân không đáp ứng với CC.

**Bảng 4.12: So sánh các đặc điểm lâm sàng**

Tác giả	n	Rậm lông %	Trúng cá %	BMI	RLKN %
AmerS.A.K(2002) [57]	161	33	33		93,0
Majedah Al-Azemi (2004) [29]	270			$28,55 \pm 5,5$	
Atay V (2006) [30]				$25,8 \pm 1,77$	
Dewailly D (2007) [149]	62/287/110			28,2/25,2/24,6	75,9
Badawy A (2009) [16]	218		53,6	$28,1 \pm 3,2$	89,9
	220		58,6	$27,1 \pm 3,1$	86,3
Lisa (2011) [31]	40	67,5	50	$30,1 \pm 7,0$	
Gustavo (2011)[32]	53		58,6	$29,5 \pm 6,9$	
Bùi Minh Tiến (2011) [33]	54			20,5	68,2
	54			20,4	95,1
	54			20,4	97,4
JChakrabarti(2013) [131]	16	16		27,51	
Seddigheh (2014) [17]	175	78,9	31,4	$27,7 \pm 5,9$	92,0
Sujata Kar (2015) [80]	32			$26,5 \pm 3,7$	
	24			$24,5 \pm 5$	
	24			$27,2 \pm 3,7$	
Fang Gang (2016) [132]	2632			$23,6 \pm 3,5$	
<b>TTT Hạnh (2017)</b>	<b>41</b>	<b>82,93</b>	<b>36,59</b>	<b><math>21,27 \pm 3,31</math></b>	<b>92,68</b>

Theo Ashlay Montagu (1989) thống kê nhân trắc học thấy rằng đặc điểm phân bố lông là khác nhau giữa các chủng tộc, đặc biệt là người Châu Á ít lông trên cơ thể hơn người da trắng Châu Âu và người da đen [20]. Đặc điểm rậm lông của bệnh nhân của chúng tôi thường tập trung ở vùng mu, rốn, mép, chân và cánh tay, hầu như không có rậm lông vùng ngực, lưng, mông và cằm. Một đặc điểm dễ nhận thấy là chỉ số BMI ở các chủng tộc mà chúng tôi vừa nói tới rất khác nhau trong cộng đồng chung và trong quần thể bệnh nhân BTĐN nói riêng khi bệnh nhân có BMI cao, sự tăng tiết testosterone do sự kháng insulin làm tăng các biểu hiện trên lâm sàng liên quan tới cường androgen như rậm lông, trứng cá. Điều này giải thích sự khác biệt trong các tỷ lệ phân bố thu được trong nghiên cứu của chúng tôi.

Tiếp tục với chỉ số BMI khi so sánh BMI của nhóm bệnh nhân không đáp ứng điều trị CC trong nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu trong và ngoài nước chúng tôi thấy có sự khác biệt nổi trội. Bệnh nhân BTĐN của các nước khác luôn có một chỉ số BMI cao khác hẳn với Việt Nam, trong đó nếu so sánh thấy chỉ số này thay đổi theo vùng trên thế giới, rất cao ở Châu Âu, thấp hơn ở Châu Á. Nghiên cứu của chúng tôi trong nhóm không đáp ứng điều trị CC chỉ có 4/41 bệnh nhân có BMI > 25 tương đương với 9,75% và nhóm BMI < 18,5 chiếm tới 9,75 % tương tự trong nghiên cứu của tác giả Vương Thị Ngọc Lan (2009) là 6,6% và 14,8% nhưng khác hẳn so với tỷ lệ tương tự trong nghiên cứu của Majedah Al-Azemi (2004) là 55,9% và 0,7% [34][59]. Tỷ lệ BMI trên 25 rất thấp và nhỏ hơn 18,5 rất cao là đặc điểm khác biệt lớn nhất so với các nước khác. Nghiên cứu của Partel K và cộng sự trên các bệnh nhân BTĐN có BMI trung bình 35 bằng cách gây tăng nồng độ glucose và insulin trong máu có kiểm soát và theo dõi nhận thấy nồng LH không thay đổi [48]. Như vậy, cơ chế bệnh học BTĐN ở bệnh nhân BMI cao

là cơ chế không liên quan tới nồng độ LH. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi nói chung, chỉ có 4 bệnh nhân có BMI cao trên 25 với nồng độ LH tương ứng: 15.5, 10.2, 10.2, 16.6 mUI/l và cả 4 bệnh nhân này đều không đáp ứng điều trị với CC.

Nồng độ hormone LH, FSH và chỉ số LH/FSH ở bệnh nhân BTĐN không đáp ứng với CC khi được so sánh giữa hai nhóm đáp ứng, không đáp ứng với điều trị CC không thấy sự khác biệt và không khác biệt với nồng độ trung bình các hormone này của nhóm ban đầu 118 bệnh nhân. Vì vậy khi so sánh với các nghiên cứu khác như phần 4.1 đã làm thì có điểm khác biệt là sự tăng cao trong nồng độ trung bình LH cũng như chỉ số LH/FSH.

Nồng độ estradiol, testosterone

**Bảng 4.13: So sánh nồng độ Testosterone trung bình với nghiên cứu khác**

Tác giả	Năm	n	Mẫu	Testosterone trung bình (nmol/l)
Dewailly D [149]	2007	457	63/284/110	0,58/0,48/0,36
Gustavo [32]	2011	53	Met	113,9 ± 46,9 (ng/ml)
Bùi Minh Tiến	2011	54	CC	1,65 ± 0,94
[33]		54	Met	1,88 ± 0,93
		54	CC+Met	1,76 ± 0,75
J Chakrabarti [131]	2013	16		1,02
<b>TTT Hạnh</b>	<b>2017</b>	<b>41</b>	<b>Không đ/ư CC</b>	<b>1,41 ± 0,54</b>

Nồng độ testosterone trung bình của nhóm không đáp ứng với CC là 1,48 nmol/l, có tới 78,81% bệnh nhân có lượng testosterone cao hơn hoặc bằng 1nmol/l. Ở nữ giới, testosterone được sản xuất ra từ buồng trứng

dưới tác động của LH lên tế bào vỏ và một lượng rất nhỏ từ tuyến thượng thận. Trong cơ thể, testosterone được gắn với SHBG và testosterone tự do sẽ tạo ra hoạt tính sinh học của nó. Nồng độ của nó thay đổi trong ngày, cao nhất là buổi sáng và thấp nhất là buổi tối. Các bệnh nhân của chúng tôi đều được lấy xét nghiệm vào buổi sáng để đảm bảo xác định được nồng độ tối đa của testosterone. Như vậy, với tỉ lệ 81,4% nồng độ LH trên 10mUI/ml kéo theo 78,81% bệnh nhân có nồng độ testosterone trên 1 nmol/l là phù hợp. Tuy nhiên, khi cố gắng phân tích tìm mối liên quan giữa sự tăng nồng độ LH và nồng độ testosterone thì chúng tôi không thấy có sự khác biệt về nồng độ LH ở nhóm testosterone trên 1 và dưới 1. Tương tự như vậy khi phân tích hồi qui đơn biến không thấy mối liên quan về nồng độ LH với nồng độ testosterone.

Khi nồng độ LH tăng cao kích thích tế bào Vỏ sản xuất androstenedione để chuyển thành estrogen gây ra tình trạng tăng estrogen mạn tính. Mặt khác, nồng độ testosterone tăng gây tăng tổng hợp estrogen theo con đường ngoại biên. Tác dụng feedback của estrogen lại gây tăng LH. Vòng xoắn bệnh lý của BTĐN gây tình trạng ức chế phóng noãn kéo dài. Đối với nồng độ estradiol chúng tôi tìm thấy mối quan hệ tuyến tính với nồng độ LH biểu diễn theo phương trình:

$$LH = 0,09x [\text{estradiol}] + 10,06$$

Mặt khác, khi so sánh với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước nhận thấy:

**Bảng 4.14: So sánh nồng độ estrogen**

Tác giả	Năm	n	Mẫu	Estrogen trung bình (pg/ml)
Gustavo [150]	2011	53	Met	57,3 ± 32,4
Bùi Minh Tiến [33]	2011	54	CC	170,7 ± 78,2
		54	Met	177,8 ± 52,8
		54	CC+Met	187,3 ± 144,1
J Chakrabarti [131]	2013	16		47,15
Batoool Hosein -Rashidi [81]	2016	52	CC	103,87 ± 22,27
		44	rFSH	70,32 ± 11,82
<b>TTT Hạnh</b>	<b>2017</b>	<b>41</b>	<b>Không đ/r CC</b>	<b>46,83 ± 17,36</b>

Nồng độ E2 trung bình là 46,83pg/ml với giá trị nhỏ nhất là 10pg/ml và giá trị lớn nhất là 120pg/ml. Sự không đồng nhất với kết quả nồng độ estrogen của tác giả Bùi Minh Tiến là do trước đây bệnh viện PSTW định lượng nồng độ estrogen tổng hợp, còn hiện nay xét nghiệm của bệnh viện định lượng estradiol và nghiên cứu của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài khác khi định lượng estradiol [33].

Tuy nhiên, nồng độ Estradiol được tổng hợp từ tế bào granulosa dưới tác động của men aromatase. Nồng độ trung bình ngày 2 kỳ kinh của estradiol khoảng 25 – 73 pg/ml. Nồng độ estradiol sẽ thay đổi theo chiều hướng tăng dần trong quá trình phát triển nang noãn tới trưởng thành, sau đó sẽ giảm ở pha hoàng thể và thấp nhất vào ngày 2 chu kỳ tiếp theo. Trong hội chứng BTĐN, nồng độ estradiol thường không khác biệt với người bình thường, mà sự khác biệt là tỷ lệ nồng độ estron/estradiol (E1/E2) cao hơn tỷ lệ này ở người bình thường. Cụ thể, nồng độ E1 bình thường nhỏ hơn E2, trong HC BTĐN thì E1 lại



lớn hơn E2 do cơ chế tổng hợp ngoại biên tăng lên tương xứng với sự tăng nồng độ testosterone. Như vậy xét nghiệm E2 thường không thể hiện được sự bất bình thường này đặc biệt trong các trường hợp BMI bình thường.

- Hình ảnh BTĐN trên siêu âm:

**Bảng 4.15: Siêu âm có hình ảnh buồng trứng đa nang**

Tác giả	Năm	n	Mẫu	BTĐN trên siêu âm (%)
Bùi Minh Tiến [33]	2011	54	CC	13,7
		54	Met	24,4
		54	CC+Met	15,8
Seddigheh [17]	2014	175		89,1
<b>TTT Hạnh</b>	<b>2017</b>	<b>41</b>	<b>Không đ/r CC</b>	<b>63,41</b>

Có 55,1% các bệnh nhân BTĐN có hình ảnh BTĐN trên siêu âm, số nang trung bình trên bề mặt buồng trứng là 10,44 nang. Hình ảnh siêu âm buồng trứng được gọi là đa nang khi có số nang trên bề mặt buồng trứng  $\geq 12$  nang. Bình thường trong quần thể có khoảng 20 – 30% phụ nữ có hình ảnh siêu âm buồng trứng nhiều nang. Tỷ lệ này tăng cao ở nhóm bệnh nhân BTĐN là phù hợp. Sự tăng LH kích thích tế bào Vô làm tăng andogene dẫn tới tăng sự phát triển từ nang nguyên thủy thành của nang sơ cấp và phát triển sớm thành nang thứ cấp. Sự phát triển bất thường làm tăng AMH dẫn tới ngừng phát triển nang noãn ở giai đoạn thứ cấp tạo hình ảnh “đa nang” ta quan sát được khi siêu âm. Tuy vậy, khi phân tích mối liên quan giữa bệnh nhân có hình ảnh siêu âm BTĐN với khả năng đáp ứng với điều trị CC thì tỷ lệ này là như nhau (62,32% đáp ứng điều trị ở nhóm siêu âm có hình ảnh BTĐN và 69,34% đáp ứng điều trị ở nhóm siêu âm hình ảnh buồng trứng bình thường).

### 4.3. Sự biến đổi nồng độ LH ở bệnh nhân có đáp ứng và không đáp ứng với phác đồ CC đơn thuần và phác đồ CC kết hợp FSH

Quá trình theo dõi và ghi nhận nồng độ LH lần lượt qua từng giai đoạn từ khi bắt đầu thu nhận bệnh nhân, kích thích phóng noãn liều CC 50mg, 100mg, 150mg và điều trị kết hợp CC và FSH chúng tôi nhận thấy khi không có sự phóng noãn hay gọi là không đáp ứng điều trị thì nồng độ LH có sự thay đổi rất ít sau khi dùng thuốc với nồng độ LH lần lượt 14,UI/l, 13,17UI/l, 13,43UI/l. Đối với nhóm có phóng noãn hay có đáp ứng với điều trị thì có sự giảm nồng độ LH một cách có ý nghĩa thống kê: Với liều điều trị CC 50mg: nồng độ LH trước điều trị 14,10UI/l sau giảm xuống còn 5,94UI/l, với liều CC100mg nồng độ LH trước điều trị 12,49UI/l sau giảm xuống 6,91UI/l, tương tự với điều trị kết hợp FSH và CC tương ứng là: 13,43UI/l và 6,51UI/l.

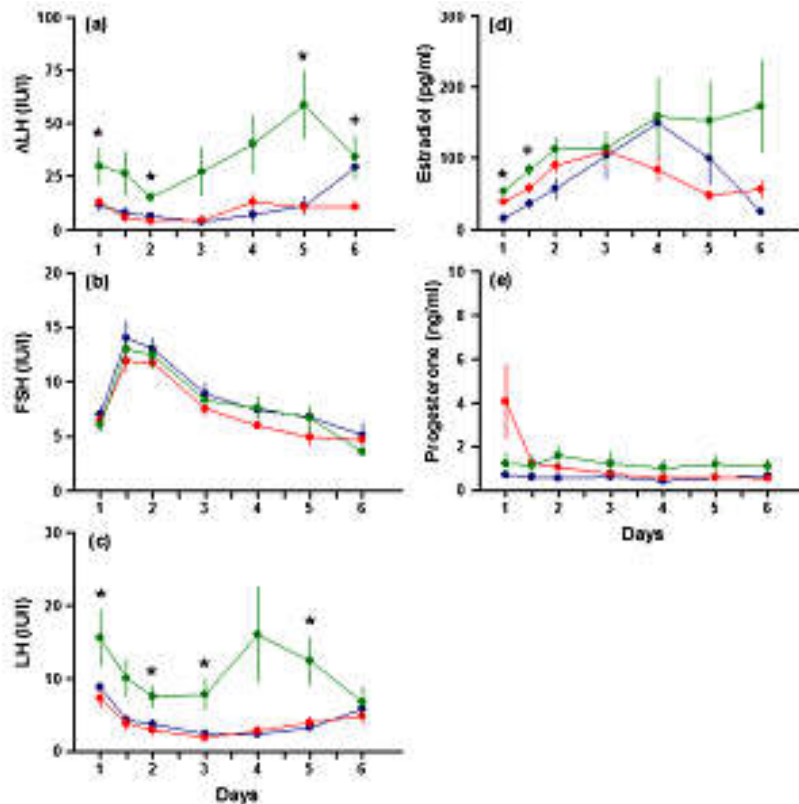
**Bảng 4.16: So sánh biến đổi LH với các nghiên cứu khác**

Tác giả	Điều trị	Nhóm	n	LH trước điều trị	LH sau điều trị
Gustavo (2011) [150]	Met	PN	30	11,06 ± 5,1	7,07 ± 3,42
		K	23	8,83 ± 4,17	10,9 ± 5,96
Bùi Minh Tiến (2011) [33]	CC 100	Chung	54	11,35 ± 6,75	10,54 ± 6,4
Lisa (2011) [31]	Châm cứu	Chung	38	10,2	7,0
TTT Hạnh (2017)	CC 50	PN	37	14,10 ± 5,06	5,94 ± 2,50
		K	81	14,64 ± 5,46	12,87 ± 5,46
	CC100	PN	35	12,49 ± 5,43	6,91 ± 3,37
		K	46	13,17 ± 5,52	13,39 ± 4,71

Kiểm định T test cho thấy sự khác biệt của nồng độ LH trung bình sau điều trị ở nhóm có phóng noãn và nhóm không phóng noãn có ý nghĩa thống kê trong nghiên cứu của chúng tôi với  $p < 0,05$ . Theo chu trình hai tế bào, thời gian bán hủy của LH là 20 phút, khi kích thích buồng trứng, nang noãn chuyển sang giai đoạn nang noãn trưởng thành (loại 6), tăng tiết estrogen tăng dần tác dụng feedback tăng tiết LH đạt đỉnh dẫn tới hiện tượng phóng noãn, giai đoạn hoàng thể xuất hiện không làm tăng tiết LH [151]. Vì vậy, xét nghiệm nồng độ LH khi kích thích có phóng noãn giảm rõ ràng có ý nghĩa. Nghiên cứu của tác giả Bùi Minh Tiến, sự thay đổi nồng độ LH trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê liên quan tới việc phân tích kết quả nghiên cứu, tác giả đã cộng gộp cả nhóm có phóng noãn và nhóm không phóng noãn để tính trung bình. Như vậy, có sự giảm LH xuống mức bình thường một cách rõ ràng khi có hiện tượng phóng noãn ở kỳ kinh trước. Phải chăng đây là nguyên nhân xét nghiệm LH của bệnh nhân BTĐN thu được bình thường khi chúng ta xét nghiệm nội tiết vô tình ngay sau một chu kỳ kinh có phóng noãn tự nhiên.

Trên bệnh nhân BTĐN có sự gia tăng nồng độ LH dẫn tới nồng độ FSH bị thấp một cách tương đối. Dưới tác động của CC tranh chấp thụ thể estradiol ở vùng dưới đồi gây tăng tiết GnRh làm tăng FSH nội sinh. Dưới tác dụng của FSH, nang noãn tăng kích thước và làm tăng receptor với LH, làm giảm lượng LH trong máu. Nhờ có sự gắn kết với LH nên có sự chuyển androgen thành estrogen tăng lên theo sự lớn dần của nang noãn. Sự tăng estrogen dẫn tới ức chế tiết FSH và tăng tiết LH tạo đỉnh LH gây phóng noãn. Sau thời điểm phóng noãn, có sự tăng progesterone kết hợp estrogen ức chế tuyến dưới đồi giảm xung tiết GnRh dẫn tới sự giảm mạnh LH và FSH. Điều này giải thích tại sao sau phóng noãn LH giảm xuống một cách rõ rệt tới mức bình thường.

Nghiên cứu diễn biến sự thay đổi nội tiết trên bệnh nhân BTĐN đã được tác giả Konstantinos và cộng sự (2009) tiến hành theo dõi và so sánh sự biến thiên của các nồng độ trên bệnh nhân khi sử dụng FSH với liều 300UI kết hợp với Gonadorelin từ ngày thứ 6 có nhóm chứng là người bình thường. Kết quả thu được cho thấy sự biến thiên LH của bệnh nhân BTĐN có những đặc điểm riêng nhưng vẫn điều chỉnh gần tương đương với người bình thường tuy ở nồng độ cơ sở cao hơn, estrogen cũng biến đổi có sự khác biệt tương tự LH như hình 4.4. Điều này tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi về mối quan hệ tuyến tính ghi nhận được của nồng độ estradiol với nồng độ LH trung bình [152].



**Hình 4.5: Sơ đồ biểu diễn biến đổi nồng độ hormone[152]**

**Nguồn:** Konstantinos Dafopoulos, and all (2009). Ovarian control of pituitary sensitivity of luteinizing hormone secretion to gonadotropin-releasing hormone in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* Vol. 92, No. 4, October 2009. 1378-1380 [152]

Như vậy, các biến đổi nồng độ của LH trên bệnh nhân BTĐN gần giống như các chu kỳ bình thường khi có can thiệp điều trị. Tuy nhiên khi không can thiệp thì hai hormone LH và estradiol là không diễn biến như nhóm chứng. Điều này phù hợp với nhận xét của chúng tôi khi có đáp ứng điều trị thì LH giảm rõ rệt về tới mức bình thường ở kỳ tiếp theo sau điều trị.

Trong kết quả phân tích về sự phân bố nồng độ LH ở nhóm đáp ứng với điều trị và không đáp ứng với điều trị CC chúng tôi không thấy sự khác biệt mà hai nhóm phân bố như nhau về nồng độ LH.

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu thực hiện trong 4 năm theo dõi 118 bệnh nhân BTĐN điều trị tại khoa Khám Bệnh - Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

### 1. Nồng độ LH ở bệnh nhân vô sinh có BTĐN:

- Nồng độ LH trung bình:  $14,48 \pm 5,32$
- Nồng độ LH  $\geq 10$  chiếm 81,4%
- Không tìm thấy mối tương quan giữa nồng độ LH với các đặc điểm lâm sàng cường androgen.
- Nồng độ LH trung bình của nhóm bệnh nhân có hình ảnh siêu âm buồng trứng đa nang ( $13,78 \pm 5,76$ ) thấp hơn nồng độ LH trung bình của nhóm có hình ảnh siêu âm buồng trứng bình thường ( $15,45 \pm 4,5$ ).
- Có mối liên quan tỷ lệ nghịch giữa nồng độ LH và cân nặng:  

$$LH = 22,83 - 0,167 \times \text{cân nặng (kg)} \quad R = 0,223 \quad R^2 = 0,050$$

### 2. So sánh đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân đã ứng với bệnh nhân không đáp ứng clomiphene citrate đơn thuần và mô tả đặc điểm cận lâm sàng của nhóm không đáp ứng

- Không tìm thấy sự khác biệt về các đặc điểm lâm sàng ở hai nhóm bệnh nhân đáp ứng và không đáp ứng với kích thích buồng trứng bằng CC đơn thuần với các giá trị như sau:
  - Tuổi có kinh trung bình:  $14,51 \pm 1,75$  (tuổi)
  - Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu:  $25,79 \pm 5,2$  (tuổi)
  - Số ngày mất kinh dài nhất:  $139 \pm 89$  (ngày)
  - Chỉ số BMI trung bình:  $21,27 \pm 3,31$
  - Đặc điểm lâm sàng có rối loạn kinh nguyệt, có rụng lông, có trứng cá chiếm tỷ lệ lần lượt là: 92,68%, 82,93%, 35,59%.
- Nồng độ hormone trung bình của nhóm không đáp ứng CC
  - ✓ LH trung bình =  $14,79 \pm 4,92$
  - ✓ FSH trung bình =  $6,23 \pm 1,57$

- ✓ Tỷ lệ LH/FSH trung bình =  $2,44 \pm 0,78$
- ✓ Testosterone trung bình =  $1,41 \pm 0,54$
- ✓ Estradiol trung bình =  $47,05 \pm 19,45$
- ✓ Progesterone trung bình =  $1,71 \pm 0,89$

### 3. Sự biến đổi LH ở bệnh nhân BTĐN có và không đáp ứng với phác đồ CC đơn thuần hoặc kết hợp:

- Phân tích hồi qui đơn biến nhận thấy có mối quan hệ tuyến tính có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ LH và nồng độ FSH, estrogen được biểu diễn theo các phương trình sau:

$$[LH] = 0,09 \times [\text{estrogen}] + 10,06 \quad R^2 = 0,094$$

$$[LH] = 1,35 \times [FSH] + 6,31 \quad R^2 = 0,148$$

- Có mối liên quan tuyến tính giữa nồng độ LH và xác suất không đáp ứng điều trị qua phương trình sau:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = -0,881 + 0,017 \times LH$$

$$\frac{p}{1-p} = e^{-0,881+0,017 \times LH} \quad \text{hay} \quad \text{odds} = e^{-0,881+0,017 \times LH}$$

Theo đó, cứ tăng LH thêm 1 đơn vị thì xác suất không đáp ứng với điều trị tăng lên 1,017 lần hay cứ tăng LH thêm 10 đơn vị thì nguy cơ không đáp ứng với điều trị tăng 10,17 lần.

- Có sự giảm nồng độ LH một cách có ý nghĩa thống kê khi bệnh nhân có đáp ứng với điều trị kích thích phóng noãn (có phóng noãn). Với nhóm điều trị CC 50 mg giảm từ  $14,10 \pm 5,06$  UI/l xuống  $5,94 \pm 2,50$  UI/l, nhóm điều trị CC 100mg giảm từ  $12,49 \pm 5,43$  UI/l xuống  $6,91 \pm 3,37$  UI/l, N=nhóm điều trị CC + FSH giảm từ  $13,40 \pm 4,74$  UI/l xuống  $6,51 \pm 3,34$  UI/l.
- Ngược lại, nếu không đáp ứng điều trị thì nồng độ LH hầu như không thay đổi trước và sau điều trị.

## **KIẾN NGHỊ**

Nồng độ LH cơ sở trước điều trị không cảnh báo khả năng không đáp ứng với clomiphene citrat trong điều trị KTPN ở bệnh nhân BTĐN.

Liều điều trị khởi đầu cho bệnh nhân BTĐN nên sử dụng với liều CC 100mg thay bằng việc sử dụng liều CC 50mg.

Bệnh nhân BTĐN trong nghiên cứu có BMI cao đều không đáp ứng điều trị với CC. Cần có nghiên cứu với mẫu đủ lớn ở nhóm này để xem xét việc có nên bỏ qua giai đoạn điều trị CC để rút ngắn thời gian điều trị giảm chi phí điều trị cho bệnh nhân.