

ĐÁP ỨNG KÉM VỚI KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG

*Cao Ngọc Thành, Lê Minh Tâm, Nguyễn Vũ Quốc Huy
Bộ môn Phụ Sản – Trường Đại học Y Dược Huế*

Tóm tắt:

Một trong những thách thức lớn nhất cho các nhà nội tiết học lâm sàng là đánh giá và xử trí những bệnh nhân kém đáp ứng với kích thích buồng trứng bằng các gonadotropin ngoại sinh. Hiện nay, nhiều phác đồ với nhiều loại thuốc khác nhau được áp dụng một cách thường quy để kích thích buồng trứng trong hỗ trợ sinh sản giúp tăng số lượng noãn thu được và nhờ đó tăng cơ hội thành công trong các chu kỳ điều trị. Tuy nhiên, trong một số trường hợp việc kích thích buồng trứng vẫn không đem lại kết quả như mong đợi với số nang noãn và số noãn thu được quá ít làm giảm cơ hội có được phôi tốt hay thậm chí phải hủy chu kỳ điều trị. Nghiên cứu của Saldeen và cộng sự (2007) so sánh những phụ nữ trên 37 tuổi và có số noãn sau chọc hút dưới 5 với những người cùng độ tuổi đáp ứng buồng trứng bình thường nhận thấy tỷ lệ thành công chung giảm rõ rệt (3,0% so với 22,1%), đến 43,6% không có phôi chuyển so với 13,2% nhóm cùng độ tuổi ($p < 0,05$), tỷ lệ có thai ở nhóm kém đáp ứng chỉ 14,0% so với 34,5% ($p < 0,05$) và tỷ lệ hủy chu kỳ điều trị đến 40,1% so với 10,5%.

Summary:

LOW RESPONSE TO CONTROLLED OVARIAN STIMULATION

*Cao Ngọc Thành, Lê Minh Tâm, Nguyễn Vũ Quốc Huy
Department of Obstetrics & Gynecology, Hue University of Medicine and Pharmacy*

In routine assisted reproductive technologies (ART), controlled ovarian stimulation is recommended to overcome the selection of one dominant follicle and to allow the growth of a cohort of follicles. This management aims to increase the number of oocytes and therefore the number of embryos leads to increasing the chance of transferring the high quality embryos. However, there is still about 10% of ART cycles face to low response with controlled ovarian stimulation which is one of the major challenges to clinical endocrinologists. Poor responders have a higher incidence of cycle cancellation, lower fertilization, and lower implantation rates. So far, there is no universally accepted definition of poor responders, with many different criteria in static tests and dynamic tests as well as different cutoff levels used to predict the ovarian response. That is the reason why the review studies show limited data of highly agreed diagnosis, management and prediction of the condition. After trying some different stimulation protocols, oocyte donation can be a choice and more research in basic medicine should be carried out to understand the mechanism underlying this condition.

1. ĐỊNH NGHĨA VỀ KÉM ĐÁP ỨNG CỦA BUỒNG TRỨNG

Thật sự hiện nay chưa có tiêu chuẩn thống nhất về “kém đáp ứng”. Rất nhiều tác giả với các nghiên cứu khác nhau sử dụng những tiêu

chuẩn khác nhau để xác định buồng trứng kém đáp ứng. Nhìn chung những tiêu chuẩn này đều dựa trên số lượng nang trưởng thành sau kích thích đo trên siêu âm (từ 18mm), số nang thứ cấp đầu chu kỳ, nồng độ FSH giai đoạn

sớm pha nang noãn, tỷ lệ FSH/LH, nồng độ E2 huyết thanh, tổng liều FSH ngoại sinh đã dùng, số noãn thu được sau chọc hút. Với mỗi tiêu chuẩn, các nghiên cứu cũng đưa đến các giá trị cut-off khác nhau. Chính vì lý do này mà kết quả so sánh các thử nghiệm khác nhau để dự đoán khả năng đáp ứng buồng trứng cũng khác nhau. Đồng thời tần suất thật sự của kém đáp ứng cũng chưa thống nhất, khoảng 10% (Fasouliotis, 2000), thay đổi từ 9-24%. Thống kê của ASRM/SART, tỷ lệ hủy chu kỳ hỗ trợ sinh sản là 14,1% và một nửa trong số này là do buồng trứng kém đáp ứng (SART, 2007).

2. NHỮNG THAY ĐỔI SINH LÝ CHỨC NĂNG BUỒNG TRỨNG THEO TUỔI

Mọi người đều công nhận rằng khả năng sinh sản giảm dần theo tuổi. Khi người phụ nữ lớn tuổi, cơ hội có thai của họ giảm đi. Khả năng sinh sản bắt đầu giảm khi người phụ nữ gần 30 tuổi và rất ít người có thể có thai sau tuổi 45.

Chức năng sinh sản thay đổi theo tuổi có một số đặc điểm quan trọng. Trước hết, nó liên quan đến sự thay đổi tình trạng của noãn. Navot và cộng sự nghiên cứu với trứng của những người cho, nhận thấy ít có những thay đổi về tỷ lệ làm tổ khi “tuổi của tử cung” tăng. Dừng trứng của những người cho cấy vào tử cung theo hai nhóm trẻ tuổi và lớn tuổi thì tỷ lệ làm tổ và có thai không khác biệt.

Kết quả nghiên cứu của Galey-Fontaine và cộng sự (2005) cho thấy điểm cut-off là 36 tuổi. Nồng độ IGF-I và IGF-II trong dịch nang bất thường ở những người có buồng trứng kém đáp ứng (Owen, 1991; Bahceci, 2006) nhưng nghiên cứu của Hamori (1991) lại không thấy khác biệt nồng độ của IGF hay IGF-BP. Dịch nang ở buồng trứng kém đáp ứng tăng nồng độ VEGF (Battaglia, 2000) và giảm inhibin B ($p < 0,001$) (Luisi, 2003).

Một trong những khía cạnh cấp thiết nhất để hiểu được ảnh hưởng của sự giảm chức

năng buồng trứng theo tuổi là cần phân biệt giữa giảm đáp ứng buồng trứng về số lượng là một đáp ứng kém và giảm dự trữ buồng trứng là chất lượng noãn kém với khả năng thụ tinh và phát triển thai thấp. Hai yếu tố này liên quan nhân quả chặt chẽ với nhau nhưng không đồng nhất.

3. CHẨN ĐOÁN BỆNH NHÂN KÉM ĐÁP ỨNG VỚI KTBT

Nói chung, chưa có một tiêu chuẩn chẩn đoán kém đáp ứng thống nhất trong y văn. Các phương pháp đưa ra dưới đây chỉ có tính chất gợi ý, giúp dự đoán nguy cơ kém đáp ứng.

3.1. Các dấu hiệu lâm sàng

- **Tuổi:** Số lượng nang noãn giảm dần theo tuổi. Tỷ lệ có thai giảm từ 50% ở phụ nữ dưới 30 tuổi xuống còn 10% ở phụ nữ trên 40 tuổi và từ tuổi 35 sự giảm này biểu hiện rõ rệt. Nhiều nghiên cứu cho thấy số lượng nang noãn giảm đi rất nhiều từ 10 năm trước khi người phụ nữ mãn kinh thật sự. Tuy nhiên, yếu tố tuổi không cho phép kết luận về khả năng sinh sản của người phụ nữ.

- **Phẫu thuật buồng trứng:** Tiền căn có phẫu thuật trên buồng trứng như bóc u nang buồng trứng, u lạc nội mạc tử cung.

- **Có tiền sử** ít nhất một lần đáp ứng kém với KTBT làm thụ tinh ống nghiệm. Số nang noãn phát triển hay số trứng chọc hút được dưới 3-5, số đơn vị FSH dùng 300IU/ngày, thời gian KTBT >18 ngày.

3.2. Thử nghiệm tĩnh

Thử nghiệm tĩnh dự báo những người đáp ứng kém bao gồm định lượng nồng độ FSH huyết thanh, inhibin B, estradiol huyết thanh và nồng độ hormone anti-Mullerian (AMH) cũng như xác định số lượng nang thứ cấp (AFC), thể tích buồng trứng và tưới máu buồng trứng.

- **Tăng nồng độ FSH cơ bản:** Nhiều nghiên cứu vào những năm 1970 và 1980 quan tâm đến khía cạnh nội tiết từ giai đoạn suy yếu đến mãn kinh của người phụ nữ. Sherman và

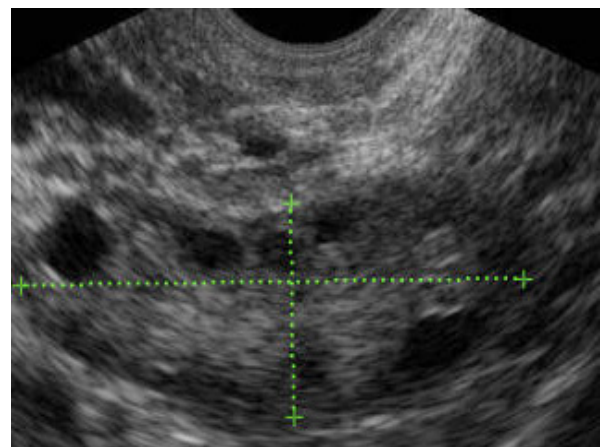
Korenman ghi nhận rằng những phụ nữ có chu kỳ kinh bình thường bắt đầu tăng nồng độ FSH vào độ tuổi quanh 35. Sự gia tăng nồng độ FSH không đồng hành với những thay đổi nồng độ estradiol và progesterone tuần hoàn trong chu kỳ kinh.

Nồng độ FSH huyết thanh tăng dần khi đến tuổi mãn kinh và đây là yếu tố giúp dự báo khả năng đáp ứng của buồng trứng tốt hơn yếu tố tuổi (Toner, 1991). Giá trị đo được vào ngày 3 với nhiều điểm cut-off khác nhau do các tác giả khác nhau đề xuất thay đổi từ 10, 12 hay 15mIU/mL. Tỷ lệ có thai chỉ dưới 2% nếu nồng độ FSH cơ bản đến 25 mIU/ml. Tuy nhiên, nhiều trường hợp có tăng nồng độ FSH cơ bản nhưng khả năng đáp ứng của buồng trứng vẫn tốt, tỷ lệ có thai 16% mỗi noãn khi có trên 3 noãn ở những phụ nữ trên 40 tuổi (Bassil, 1999) và tỷ lệ có thai diễn tiến cao mặc dù tỷ lệ hủy chu kỳ điều trị cao hơn những người có nồng độ FSH bình thường (van Rooij, 2003). Việc định lượng FSH cơ bản có thể thực hiện nhiều lần nhưng điều này không đem lại lợi ích gì (Abdalla, 2006). Phân tích tổng hợp cho thấy FSH có giá trị dự báo trung bình đối với đáp ứng buồng trứng và hiệu quả IVF (Bancsi, 2003).

- Tăng nồng độ estradiol cơ bản: Thời điểm được xem là lý tưởng để đánh giá nồng độ E2 tuần hoàn là khi nó có ở nồng độ thấp nhất tức là vào ngày 3 của chu kỳ kinh. Một số bệnh nhân có nồng độ E2 cao bất thường có thể ức chế nồng độ FSH trở lại giới hạn bình thường, làm che giấu tình trạng bất thường của giảm dự trữ buồng trứng. Vì thế, trong giai đoạn đầu, dự trữ buồng trứng bắt đầu giảm, FSH và LH có thể bình thường nhưng tế bào hạt của các nang noãn còn lại tăng đáp ứng với sản xuất E2. Khi buồng trứng suy thực sự thì E2 giảm nhiều còn FSH và LH tăng cao. Không có trường hợp có thai E2 ngày 3 trên 75 pg/mL (Liccardi, 1995). Phối hợp nồng độ E2 và FSH ngày 3 giúp tiên lượng tốt hơn đáp ứng buồng

trứng (Smotrich, 1995; Evers, 1998; Costello, 2001). Nghiên cứu của Smotrich và cộng sự chứng minh rằng có sự giảm đáng kể tỷ lệ có thai ở những phụ nữ có nồng độ E2 cao, ngay cả khi kiểm soát được nồng độ FSH. Nghiên cứu này chọn giá trị ngưỡng cao hơn để xác định có sự tăng E2 (80pg/ml). Hiện nay người ta chấp nhận có sự tăng E2 khi nồng độ cơ bản trên 80pg/ml.

- Inhibin B: Inhibin B là một glycoprotein thuộc gia đình transforming growth factor beta (TGF- β) do tế bào hạt bao quanh noãn tiết ra và ức chế tuyến yên trước chế tiết FSH. Khi dự trữ buồng trứng giảm, khả năng sản xuất inhibin B của nang noãn giảm làm chế tiết FSH và LH tăng lên. Nghiên cứu của Seifer và cộng sự cho thấy, những phụ nữ với nồng độ inhibin B ngày 3 huyết thanh thấp biểu hiện E2 thấp hơn, giảm số lượng nang noãn, tăng tỷ lệ ngưng điều trị và tỷ lệ có thai giảm. Nồng độ Inhibin huyết thanh gọi là giảm khi $<45\text{pg/ml}$. Nhiều nghiên cứu ghi nhận khi nồng độ inhibin B thấp làm buồng trứng đáp ứng kém hơn và sự tương quan này rất chặt chẽ khi nang noãn từ 10mm đường kính (Luisi, 2003; Bancsi, 2002; Kligman, 2001). Giá trị inhibin B thấp đáng kể ($p < 0,001$) ở người kém đáp ứng ($70 \pm 12,79 \text{ pg/mL}$) so với người bình thường ($126,9 \pm 8,8 \text{ pg/mL}$) (Muttukrishna, 2004).



Hình 1: Thẻ tích buồng trứng đo vào đầu chu kỳ và nang thứ cấp

- **AMH:** là một glycoprotein hormone thuộc gia đình TGF- β do tế bào Sertoli tinh hoàn hay tế bào hạt bao quanh noãn tổng hợp nên. Nồng độ AMH được ghi nhận giảm thấp có ý nghĩa ở những người có buồng trứng đáp ứng kém (de Vet A, 2002; Fanchin, 2003; Hazout, 2004) chỉ khoảng $0,175 \pm 0,04$ ng/mL so với $1,13 \pm 0,2$ ng/mL ở nhóm chứng (Muttukrishna, 2004). Tuy nhiên, nghiên cứu tổng hợp gần đây lại không thấy AMH có giá trị tiên lượng tốt (Broekmans, 2006).

- **Giảm thể tích buồng trứng:** Các kích thước của buồng trứng cũng được xem như là các giá trị dự báo của đáp ứng buồng trứng. Thể tích buồng trứng trong giai đoạn sớm pha nang noãn đo qua siêu âm đường âm đạo theo ba kích thước buồng trứng ($(4/3 \pi D1 \times D2 \times D3)/8$). Thể tích buồng trứng khoảng $0,7\text{cm}^3$ lúc 10 tuổi và khoảng $5,8\text{cm}^3$ lúc 18 tuổi. Gọi là giảm thể tích buồng trứng khi thể tích $< 3\text{cm}^3$. Nghiên cứu ghi nhận có mối tương quan giữa thể tích buồng trứng và số nang thứ cấp (Tomas, 1997; Erdem, 2004). Nghiên cứu tổng hợp kết luận khả năng dự đoán của thể tích buồng trứng đối với đáp ứng tốt hơn số nang thứ cấp (Hendriks, 2007).

- **Giảm số nang noãn thứ cấp vào ngày 2 hay ngày 3 của chu kỳ:** Từ năm 1997, Tomas là người đầu tiên đề xướng đánh giá số nang noãn thứ cấp (AFC) trong giai đoạn sớm pha nang noãn (đường kính 2-5mm hai buồng trứng) qua siêu âm đường âm đạo như là yếu tố tiên lượng khả năng đáp ứng của buồng trứng và số noãn thu được sau kích thích. Nếu số nang thứ cấp dưới 5 ở cả hai buồng trứng tiên lượng sẽ đáp ứng kém với giá trị dự báo tốt hơn yếu tố tuổi và thể tích buồng trứng (Bancsi, 2002; Pellicer, 1998; Kwee, 2007). Tuy nhiên, phân tích tổng hợp cho thấy yếu tố này chỉ có khả năng dự báo mức trung bình (Broekmans, 2006).

3.3. Các khảo sát động

Để cải thiện khả năng dự báo của các thử

nghiệm tĩnh, một số thử nghiệm động đã được đề xuất, cơ bản là sự đáp ứng của buồng trứng đối với các thuốc kích thích buồng trứng theo phác đồ cố định như thử nghiệm với clomiphene citrate (CC), với FSH hay đồng vận gonadotrophin.

- **Nghiệm pháp Clomiphene Citrate:** Clomiphene Citrate – một estrogen tổng hợp không có nhân steroid, với tác dụng tranh chấp thụ thể của estrogen ở vùng dưới đồi làm tăng sản xuất FSH và LH, nang noãn tăng phát triển và tăng sản xuất E2 và inhibin. Nếu buồng trứng bình thường, E2 và inhibin được sản xuất đủ sẽ ức chế FSH và nồng độ này trong máu sẽ không tăng.

Thử nghiệm CC theo đề xuất đầu tiên của Navot (1987) với liều 100mg/ngày từ ngày 5–9 chu kỳ, định lượng FSH vào ngày 2–3 và tiếp theo vào ngày 9–11 xem mức độ tăng FSH nội sinh. Thử nghiệm này tỏ ra rất giá trị so với các thử nghiệm tĩnh (số nang thứ cấp, thể tích buồng trứng, FSH cơ bản hay inhibin-B (Erdem, 2004; Loumaye, 1990; Scott, 1993). Một số biến thể khác của thử nghiệm CC là định lượng estradiol huyết thanh (Scott, 1993), inhibin B (Hofmann, 1998) trước và sau CC.

- **Thử nghiệm FSH ngoại sinh:** Nếu thử nghiệm trên dựa vào tác dụng của FSH nội sinh thì phương pháp này đánh giá dự trữ buồng trứng dựa trên tác dụng của FSH ngoại sinh. Liều FSH 150 IU/ngày loại tái tổ hợp hoặc chiết xuất từ nước tiểu từ ngày 3-6 chu kỳ trước khi chỉ định IVF. Định lượng E2 huyết thanh trước và sau khi bổ sung FSH giúp tiên lượng đáp ứng buồng trứng. Biến thể khác của phương pháp này là EFORT (exogenous FSH ovarian reserve test) do Fanchin (1994) đề xuất với liều FSH 300IU tiêm bắp ngày 3 chu kỳ và định lượng E2 huyết thanh trước và 24 giờ sau tiêm FSH. Điểm cut-off thử nghiệm này là 30 pg/mL tức buồng trứng còn hoạt động tốt, nếu thấp hơn là đáp ứng kém (Fanchin, 1994).

Tương tự như vậy, việc đánh giá đáp ứng

của buồng trứng trong các chu kỳ kích thích buồng trứng trước đây cũng rất có giá trị. Những thông tin này có thể được xem như một nghiệm pháp động để tham khảo.

- Thử nghiệm GnRHagonist: Với tác dụng kích hoạt của GnRH α , tuyến yên tiết ra FSH kích thích nang noãn phát triển. Có 4 dạng thay đổi E2 được ghi nhận gồm (1) Tăng tức thời và giảm đến ngày thứ tư, (2) Tăng trễ và giảm đến ngày thứ 6, (3) Duy trì ở mức cao và (4) Không tăng sau GnRH α . Dùng 1mg Decapeptil tiêm dưới da. Sự chênh lệch nồng độ E2 >100pg/ml chứng tỏ buồng trứng vẫn hoạt động tốt. Tuy nhiên do hiệu quả thật sự kém nhạy, phương pháp này ít được ứng dụng trong thực hành lâm sàng (Hendricks, 2005)

Mặc dù có nhiều phương pháp thử nghiệm tĩnh và động như đã trình bày, các nghiên cứu tổng hợp không ghi nhận một phương pháp nào tỏ ra ưu việt hẳn hay nên kết hợp những thử nghiệm khác nhau để giúp tiên lượng chính xác khả năng đáp ứng của buồng trứng. (Bukulmez, 2004; Klinkert, 2004; Broekmans, 2006). Chính vì thế, tiến hành ngay chu kỳ hỗ trợ sinh sản thụ tinh ống nghiệm có thể là một chọn lựa từ ban đầu kể cả những người có nguy cơ đáp ứng kém. Ngược lại, những bệnh nhân dù không có dấu hiệu tiên đoán nào của đáp ứng kém với KTBT vẫn có thể đáp ứng kém khi được kích thích bằng phác đồ chuẩn.

4. XỬ TRÍ BỆNH NHÂN KÉM ĐÁP ỨNG VỚI KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG

Nhiều phác đồ khác nhau được áp dụng cho các bệnh nhân kém đáp ứng như tăng liều HMG hay FSH, giảm thời gian dùng GnRH agonist, kết hợp GnRH antagonists, thêm CC, hormone tăng trưởng hay các thuốc hỗ trợ như viên tránh thai uống hay androgenic hormones (testosterone hay DHEA) trước khi thực hiện IVF. Tuy nhiên dù chỉ định phác đồ nào cũng cần tư vấn cho bệnh nhân về nguy cơ hủy chu kỳ do đáp ứng kém với kích thích.

4.1. Tăng liều gonadotropin ngoại sinh

Cách giải quyết đầu tiên đơn giản nhất để tăng khả năng đáp ứng của buồng trứng có thể là tăng nồng độ gonadotropin trong tuần hoàn bằng cách tăng liều gonadotropin tiêm. (Hofmann, 1989; Pantos, 1990; Karande, 1990; Manzi, 1994; Land, 1996). Liều tăng có thể đến 300-450IU/ngày. Mặc dù đối với một số bệnh nhân, phương pháp này tỏ ra hiệu quả, nhưng trong nhiều trường hợp kết quả vẫn còn hạn chế. Khi dùng gonadotropin đến một nồng độ nào đó thì đáp ứng của buồng trứng đối với sự sản xuất nang noãn sẽ phụ thuộc vào sự chiêu mộ nang noãn trước đó hơn là do tăng nồng độ gonadotropin tuần hoàn. Đây là điểm quan trọng trong đáp ứng kém, nói chung là do giảm số lượng nang noãn được chiêu mộ. Việc tăng liều như thế này có thể tăng số noãn sau chọc hút và giảm tỷ lệ hủy chu kỳ nhưng không cải thiện tỷ lệ có thai lâm sàng một cách có ý nghĩa (Hofmann, 1989; Land, 1996). Một nghiên cứu thử nghiệm mới đây kết luận rằng với người có số nang thứ cấp dưới 5, việc tăng liều FSH ngoại sinh không đem lại lợi ích gì (Klinkert, 2005). Như vậy, liều cần thiết để đạt được số lượng nang noãn lý tưởng có thể khác nhau giữa người này với người khác nhưng với liều trên 450IU/ngày hiếm khi có cải thiện đáng kể về mặt lâm sàng. So sánh hai loại FSH ngoại sinh, loại tái tổ hợp tỏ ra hiệu quả hơn loại chiết xuất từ nước tiểu (De Placido, 2000; Lisi, 2001) về cả số nang noãn phát triển cũng như tỷ lệ có thai (Raga, 1999).

4.2. GnRH agonist Down-Regulation

Phác đồ kích thích buồng trứng với GnRH α được trình bày vào những năm cuối 1980 mang lại cơ hội tốt hơn cho những bệnh nhân trước đó kém đáp ứng với gonadotropin. Những báo cáo ban đầu chứng tỏ có một số bệnh nhân đáp ứng kém có kết quả tốt hơn khi dùng GnRH α .

Đáp ứng của buồng trứng tăng lên ở những bệnh nhân kém đáp ứng khi được duy trì liều thấp GnRH α sau khi ức chế tuyến yên

(microdose GnRHa). GnRH-a (0.1 mg mỗi ngày trong 10-12 ngày sau đó giảm 0.05 mg ngày) làm tăng nồng độ E2 và giảm nồng độ Progesterone vào ngày cho hCG, giảm tỷ lệ hủy chu kỳ, đồng thời tăng số noãn thu được cũng như số phôi chuyển (Feldberg, 1994).

GnRH agonist flare (Phác đồ ngắn): Với mục đích làm tăng nồng độ gonadotropin tuần hoàn, một số tác giả cho GnRHa vào đầu pha nang noãn. Gonadotropin nội sinh được tạo ra do tác dụng flare-up của GnRHa kết hợp với gonadotropin ngoại sinh thêm vào. Thời gian flare-up của gonadotropin không đặc trưng, nhưng sự trở hoá của tuyến yên thường bắt đầu đạt được sau 5 ngày điều trị.

Microdose GnRH agonist flare (Phác đồ ngắn với liều thấp): Cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào được công bố về đáp ứng liều của GnRH khi flare-up chu kỳ gây phóng noãn. Navot và CS báo cáo vào năm 1990 rằng tốc độ trở hoá tuyến yên và điều hoà giảm buồng trứng chậm đi đáng kể bằng cách dùng 1% liều histerelin bình thường. Tuyến yên có thể đáp ứng giải phóng siêu sinh lý khi phản ứng lại liều thấp GnRHa trong một khoảng thời gian kéo dài mà không gây trở hoá.

Nghiên cứu của Scott và cộng sự về tác động của microdose GnRHa bằng cách cho bệnh nhân đáp ứng kém 20µg leuprolide acetate (1/50 liều bình thường) mỗi 12 giờ bắt đầu vào ngày 2 chu kỳ kinh, tiếp tục cho đến khi tiêm hCG. Bệnh nhân đồng thời được bổ sung gonadotropin ngoại sinh bắt đầu từ ngày 4 của chu kỳ. Hầu hết đều có biểu hiện cải thiện đáp ứng buồng trứng đáng kể với nồng độ đỉnh E2 cao hơn, tăng số nang noãn phát triển, thu được nhiều nang noãn hơn và không có bệnh nhân nào xuất hiện đỉnh LH sớm.

Điều hoà giảm: GnRHa khi cho trong thời gian từ 2-3 tuần sẽ gây tác động ức chế lên sự chế tiết tuyến yên do làm trở hoá và giảm thụ thể GnRH trên tuyến yên. Nhờ đó, người ta có thể chủ động kiểm soát sự phát triển của nang

noãn bằng gonadotropin ngoại sinh mà không sợ các tác dụng phụ do đỉnh LH sớm.

4.3. Phác đồ sử dụng GnRH antagonist

GnRH antagonist là một đồng dạng khác của GnRH, được tạo thành do thay thế nhiều amino acid. GnRH antagonist khi gắn vào thụ thể của GnRH và gây ức chế cạnh tranh với GnRH, làm giảm ngay lập tức nồng độ gonadotropin tuyến yên chỉ vài giờ sau khi sử dụng.

GnRHanta có thể được dùng một liều duy nhất hay đa liều, theo thời điểm cố định của chu kỳ kích thích buồng trứng (chương trình hoá) hay theo đáp ứng của từng bệnh nhân. Theo dõi sự phát triển nang noãn và cho HCG như trong điều hoà giảm.

Bổ sung liều hàng ngày 0,25 mg Cetrorelix hay Ganirelix khi nang đạt đến 14mm đường kính và kéo dài cho đến khi cho hCG (Craft, 1999). Tuy nhiên, một nghiên cứu tổng hợp gần đây cho thấy phác đồ với GnRH antagonist ưu thế hơn phác đồ dài ở những người kém đáp ứng (Griesinger, 2006) nhưng kết quả của một phân tích khác lại không thấy sự khác biệt này (De Placido, 2006).

4.4. LH tái tổ hợp

Vai trò của LH trong sự phát triển nang noãn đã được chứng minh. Trong những trường hợp có nhiều nguy cơ kém đáp ứng như lớn tuổi, do bị ức chế quá mức sau điều hoà giảm, hay không phóng noãn do thiếu năng tuyến yên, LH tái tổ hợp tỏ ra khá hữu hiệu.

Nhiều tác giả đã thống nhất liều LH 75IU/ngày là vừa đủ cho đa số bệnh nhân để đạt hiệu quả kích thích buồng trứng tốt nhất mà không vượt qua giá trị trần của LH. Thời điểm sử dụng LH tái tổ hợp có thể bắt đầu từ ngày đầu tiên kích thích buồng trứng hoặc nửa sau của pha nang noãn.

4.5. Bổ sung Growth hormone

Nhiều dữ kiện thu được cho đến nay cho thấy tầm quan trọng đặc biệt của IGF-IGFBP (Insulin Growth Factor I và II và các binding protein) đối với sự phát triển nang noãn.

Đặc biệt IGF I phụ thuộc GH (GH dependent) và liên quan đến khả năng tác động của FSH. Vì thế, nhiều nhà nghiên cứu đã đánh giá hiệu quả của bổ sung GH trong kích thích nang noãn. GH có thể tác động trực tiếp lên các thụ thể của nó trên tế bào hạt.

4.6. Hỗ trợ thoát màng

Một số phương pháp điều trị nhằm cải thiện tỷ lệ có thai ở những bệnh nhân kém đáp ứng không phải hướng đến việc cải thiện đáp ứng của buồng trứng. Cohen và cộng sự báo cáo vào năm 1992 phương pháp hỗ trợ thoát màng có chọn lọc ở những phụ nữ có nồng độ FSH giới hạn đã cải thiện tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai. Điều này cho thấy có thể phôi của những phụ nữ kém đáp ứng có thể khiếm khuyết trong việc sản xuất men thoát màng hoặc màng ZP của phôi cứng hơn hay dày hơn.

4.7. Aspirin liều thấp

Điều trị với aspirin liều thấp cho thấy có sự tăng máu đến các hệ thống cơ quan khác nhau. Đó là do sự ức chế nhiều hơn các prostaglandin co mạch (thromboxane A2) so

với prostaglandin giãn mạch (prostacyclin). Một nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên có đối chứng gần đây ở Argentina đánh giá tác dụng của 100mg aspirin lên nhiều thông số gồm đáp ứng buồng trứng, số noãn, tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ có thai. Kết quả làm cải thiện rõ rệt khả năng đáp ứng với gonadotropin, tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ có thai.

Tóm lại, tình trạng kém đáp ứng của buồng trứng khi kích thích đặc biệt trong các chu kỳ hỗ trợ sinh sản không phải là hiếm gặp và cho đến nay vẫn còn là một thách thức cho các nhà nội tiết lâm sàng. Thật sự các nguyên nhân và sinh lý bệnh học của tình trạng này cần được nghiên cứu thêm, đặc biệt là chú trọng vào nghiên cứu cơ bản. Trong thực hành lâm sàng, việc xét nghiệm thăm dò, chẩn đoán và xử trí khác nhau rất nhiều tùy cộng đồng dân cư và tùy từng bệnh nhân cũng như sự khác nhau trên cùng một bệnh nhân ở những thời điểm khác nhau. Vì thế, dựa vào từng trường hợp cụ thể và theo kinh nghiệm của thầy thuốc để có hướng xử trí tốt nhất cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abdalla H, Thum MY. Repeated testing of basal FSH levels has no predictive value for IVF outcome in women with elevated basal FSH. *Hum Reprod.* 2006;21(1):171-4.
2. Bahceci M, Ulug U, Turan E, Akman MA. Comparisons of follicular levels of sex steroids, gonadotropins and insulin like growth factor-1 (IGF-1) and epidermal growth factor (EGF) in poor responder and normoresponder patients undergoing ovarian stimulation with GnRH antagonist. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;130(1):93-8. Epub 2006 May 23.
3. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2002;77(2):328-36.
4. Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, Habbema JD, te Velde ER. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2003; 79(5):1091-100.
5. Bassil S, Godin PA, Gillerot S, Verougstraete JC, Donnez J. In vitro fertilization outcome according to age and follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3. *J Assist Reprod Genet.* 1999;16(5):236-41.
6. Battaglia C, Genazzani AD, Regnani G, Primavera MR, Petraglia F, Volpe A. Perifollicular Doppler flow and follicular fluid vascular endothelial growth factor concentrations in poor responders. *Fertil Steril.* 2000;74(4):809-12.
7. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):685-718.
8. Bukulmez O, Arici A. Assessment of

- ovarian reserve. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004;16(3):231–7.
9. Cai J, Lou HY, Dong MY, Lu XE, Zhu YM, Gao HJ, Huang HF. Poor ovarian response to gonadotropin stimulation is associated with low expression of follicle-stimulating hormone receptor in granulosa cells. *Fertil Steril.* 2007;87(6):1350–6.
 10. Costello MF, Hughes GJ, Garrett DK, Steigrad SJ, Ekangaki A. Prognostic value of baseline serum oestradiol in controlled ovarian hyperstimulation of women with unexplained infertility. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2001;41(1):69–74.
 11. Craft I, Gorgy A, Hill J, Menon D, Podsiadly B. Will GnRH antagonists provide new hope for patients considered 'difficult responders' to GnRH agonist protocols? *Hum Reprod.* 1999; 14(12):2959–62.
 12. De Placido G, Alviggi C, Mollo A, Strina I, Varricchio MT, Molis M. Recombinant follicle stimulating hormone is effective in poor responders to highly purified follicle stimulating hormone. *Hum Reprod.* 2000;15(1):17–20.
 13. De Placido G, Mollo A, Clarizia R, Strina I, Conforti S, Alviggi C. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist plus recombinant luteinizing hormone vs. a standard GnRH agonist short protocol in patients at risk for poor ovarian response. *Fertil Steril.* 2006;85(1):247–50.
 14. De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril.* 2002;77(2):357–62.
 15. Erdem M, Erdem A, Gursoy R, Biberoglu K. Comparison of basal and clomiphene citrate induced FSH and inhibin B, ovarian volume and antral follicle counts as ovarian reserve tests and predictors of poor ovarian response in IVF. *J Assist Reprod Genet.* 2004;21(2):37–45.
 16. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17-beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1998;69:1010–4.
 17. Fanchin R, de Ziegler D, Olivennes F, et al. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting poor responders in invitro fertilization. *Hum Reprod.* 1994;9(9):1607–11.
 18. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod.* 2003;18(2):323–7.
 19. Fasouliotis SJ, Simon A, Laufer N. Evaluation and treatment of low responders in assisted reproductive technology: a challenge to meet. *J Assist Reprod Genet.* 2000;17(7):357–73.
 20. Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J, Dicker D, Shalev J, Ben-Rafael Z. Minidose gonadotropin-releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril.* 1994;62(2):343–6.
 21. Galey-Fontaine J, Ce'drin-Durnerin I, Chai'bi R, Massin N, Hugues JN. Age and ovarian reserve are distinct predictive factors of cycle outcome in low responders. *Reprod Biomed Online.* 2005;10(1):94–9.
 22. Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2006;13(5):628–38.
 23. Haadsma ML, Bukman A, Groen H, Roeloffzen EM, Groenewoud ER, Heineman MJ, Hoek A. The number of small antral follicles (2-6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Hum Reprod.* 2007;22(7):1925–31. Epub 2007 Apr 16.
 24. Hamori M, Blum WF, To'ro'k A, Stehle R, Waibel E, Cledon P, Ranke MB. Insulin-like growth factors and their binding proteins

- in human follicular fluid. *Hum Reprod.* 1991;6(3):313–8.
25. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. Serum antimullerian hormone/mullerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril.* 2004;82(5): 1323–9.
 26. Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, Looman CW, de Jong FH, te Velde ER. Single and repeated GnRH agonist stimulation tests compared with basal markers of ovarian reserve in the prediction of outcome in IVF. *J Assist Reprod Genet.* 2005; 22(2): 65–73.
 27. Hendriks DJ, Kwee J, Mol BW, te Velde ER, Broekmans FJ. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril.* 2007;87(4):764–75. Epub 2007 Jan 18.
 28. Hofmann GE, Danforth DR, Seifer DB. Inhibin-B: the physiologic basis of the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril.* 1998;69(3):474–7.
 29. Hofmann GE, Toner JP, Muasher SJ, Jones GS. High-dose follicle-stimulating hormone (FSH) ovarian stimulation in lowresponder patients for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1989;6(5):285–9.
 30. Karande VC, Jones GS, Veeck LL, Muasher SJ. High-dose follicle-stimulating hormone stimulation at the onset.
 31. Kligman I, Rosenwaks Z. Differentiating clinical profiles: predicting good responders, poor responders, and hyperresponders. *Fertil Steril.* 2001;76(6):1185–90.
 32. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2005;20(3):611–5. Epub 2004 Dec 9.
 33. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, Te Velde ER. A poor response in the first in vitro fertilization cycle is not necessarily related to a poor prognosis in subsequent cycles. *Fertil Steril.* 2004;81(5):1247–53.
 34. Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2007;5:9.
 35. Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JC, Evers JL. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1996;65(5):961–5.
 36. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1995;64(5):991–4.
 37. Lisi F, Rinaldi L, Fishel S, Lisi R, Pepe G, Picconeri MG, Campbell A, Rowe P. Use of recombinant FSH and recombinant LH in multiple follicular stimulation for IVF: a preliminary study. *Reprod Biomed Online.* 2001;3(3):190–4.
 38. Loumaye E, Billion JM, Mine JM, et al. Prediction of individual response to controlled ovarian hyperstimulation by means of a clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril.* 1990;53(2): 295–301.
 39. Luisi S, Palumbo M, Calonaci G, De Leo V, Razzi S, Inaudi P, Cobellis G, Petraglia F. Serum inhibin B correlates with successful ovulation in infertile women. *J Assist Reprod Genet.* 2003;20(6):241–7.
 40. Manzi DL, Thornton KL, Scott LB, Nulsen JC. The value of increasing the dose of human menopausal gonadotropins in women who initially demonstrate a poor response. *Fertil Steril.* 1994;62(2):251–6.
 41. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? *BJOG* 2004;111(11):1248–53.
 42. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ.

- Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet*. 1987;2(8560):645–7.
43. Owen EJ, Torresani T, West C, Mason BA, Jacobs HS. Serum and follicular fluid insulin like growth factors I and II during growth hormone co-treatment for in-vitro fertilization and embryo transfer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;35(4):327–34.
 44. Pantos C, Thornton SJ, Speirs AL, Johnston I. Increasing the human menopausal gonadotropin dose—does the response really improve? *Fertil Steril*. 1990;53(3):436–9.
 45. Pellicer A, Ardiles G, Neuspiller F, Remohí J, Simón C, Bonilla-Musoles F. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril*. 1998; 70(4):671–5.
 46. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan EM, et al. Recombinant follicle stimulating hormone stimulation in poor responders with normal basal concentrations of follicle stimulating hormone and oestradiol: improved reproductive outcome. *Hum Reprod*. 1999;14(6):1431–4.
 47. Saldeen P, Källén K, Sundström P. The probability of successful IVF outcome after poor ovarian response. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(4):457–61.
 48. Scott RT Jr, Illions EH, Kost ER, et al. Evaluation of the significance of the estradiol response during the clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril*. 1993;60(2):242–6.
 49. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, et al. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1995;64(6):1136–40.
 50. Society for Assisted Reproductive Technology; American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril*. 2007;87(6):1253–66. Epub 2007 Feb 2.
 51. Tomas C, Nuojua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1997;12(2):220–3.
 52. Toner JP, Philput CB, Jones GS, et al. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril*. 1991;55(4):784–91.
 53. van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2003;79(3):482–8.