

ĐẶC ĐIỂM NỘI TIẾT CỦA PHA HOÀNG THỂ SỚM SAU KHỞI ĐỘNG TRƯỞNG THÀNH NOÃN BẰNG hCG Ở BỆNH NHÂN THỤ TINH ỚNG NGHIỆM

Hồ Ngọc Anh Vũ⁽¹⁾, Vương Thị Ngọc Lan⁽²⁾, Phạm Dương Toàn⁽¹⁾, Hà Nhật Anh⁽¹⁾, Hồ Mạnh Tường⁽³⁾
(1) Bệnh viện Đa khoa Mỹ Đức, (2) Đại học Y Dược TP.HCM, (3) Đại học Quốc gia TP.HCM

Từ khóa: Thụ tinh ống nghiệm, pha hoàng thể sớm, khởi động trưởng thành noãn hCG, progesterone, estradiol, LH.
Keywords: in-vitro fertilization, early luteal phase, hCG triggering, progesterone, estradiol, LH

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm nồng độ các nội tiết progesterone, estradiol, LH và hCG trong pha hoàng thể sớm ở bệnh nhân điều trị thụ tinh ống nghiệm được khởi động trưởng thành noãn bằng hCG.

Phương pháp: Một nghiên cứu báo cáo loạt ca thực hiện tại IVFMD, bệnh viện Mỹ Đức trên 20 bệnh nhân điều trị thụ tinh ống nghiệm từ tháng 6/2016 đến tháng 7/2016. Tiêu chuẩn nhận: bệnh nhân có chỉ định trữ phôi toàn bộ trong chu kỳ hiện tại, tuổi 18 – 38, dự trữ buồng trứng bình thường, kích thích buồng trứng sử dụng FSH tái tổ hợp với phác đồ GnRH antagonist và khởi động trưởng thành noãn bằng hCG tái tổ hợp 250µg. Tiêu chuẩn loại: tiền sử đáp ứng buồng trứng kém, đáp ứng buồng trứng nhiều trong chu kỳ hiện tại. Bệnh nhân lấy máu ở 10 thời điểm từ trước khi tiêm hCG đến 6 ngày sau chọc hút noãn để định lượng progesterone, estradiol, LH và hCG.

Kết quả: Nồng độ hCG và LH đạt đỉnh (120 IU/L, 4,8IU/L, theo thứ tự) vào 12 giờ sau tiêm hCG, tuy nhiên, đỉnh hCG được duy trì trong 24 giờ còn đỉnh LH giảm nhanh về mức cơ bản trong vòng 24 giờ sau đó. Progesterone đạt đỉnh với nồng độ 60 ng/ml vào 1 ngày sau chọc hút noãn (60 giờ sau tiêm hCG) và duy trì cao trong 5 ngày sau đó. Estradiol đạt 2 đỉnh trong máu, đỉnh cao (12.000 pg/ml) vào 12 giờ sau tiêm hCG và đỉnh thấp (4.000 pg/ml) vào thời điểm sau chọc hút noãn 4 ngày.

Kết luận: Kiểu biến đổi nội tiết progesterone và estradiol trong chu kỳ KTBT và khởi động trưởng thành noãn bằng hCG khá giống chu kỳ phóng noãn tự nhiên nhưng nồng độ đỉnh estradiol và progesterone cao hơn. Ngược lại, dạng của đỉnh LH và nồng độ đỉnh LH thấp hơn chu kỳ tự nhiên nhiều lần. Các đặc điểm khác biệt này là cơ sở để xây dựng phác đồ hỗ trợ hoàng thể trong thụ tinh ống nghiệm.

Từ khóa: Thụ tinh ống nghiệm, pha hoàng thể sớm, khởi động trưởng thành noãn hCG, progesterone, estradiol, LH.

Abstract

EARLY LUTEAL PHASE ENDOCRINE

Tác giả liên hệ (Corresponding author):
Hồ Ngọc Anh Vũ, email:
bacsi.hongocanhvu@gmail.com
Ngày nhận bài (received): 10/01/2017
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
10/02/2017
Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 10/02/2017

PROFILES AFTER hCG TRIGGERING IN PATIENTS UNDERGOING IN-VITROFERTILIZATION

Objective: To explore the early luteal phase progesterone, estradiol, LH and hCG profiles after hCG triggering in patients undergoing in-vitro fertilization.

Methods: This was a case-series study conducted on 20 women undergoing IVF at IVFMD, My Duc Hospital from 6/2016 to 7/2016. Patients were recruited to the study if they had indication for freeze-all, age between 18 and 38 years, normal ovarian reserve, ovarian stimulation employed GnRH antagonist protocol and hCG triggering with rechCG 250 μ g. Exclusion criteria were history of poor response or excessive response in the ongoing cycle. Serum hCG, LH, progesterone, and estradiol concentrations were assessed 10 times from the time of hCG administration until 6 days after oocyte retrieval.

Results: hCG and LH peaked (120 IU/L and 4.8 IU/L, respectively) at 12 hours after the hCG administration; however, hCG peak maintained for 24 hours while LH peak returned to the baseline level in 24 hours. Progesterone reached a peak of 60 ng/ml 1 day after the oocyte retrieval (about 60 hours after hCG administration) and remained high for 5 days. Estradiol peaked twice, the higher peak (12,000 pg/ml) was observed at 12 hours after hCG and the lower one (4,000 pg/ml) was at 4 days after oocyte retrieval.

Conclusions: The patterns of the variability of progesterone and estradiol concentrations were similar with natural cycle, however, their concentrations were much higher in stimulated cycle with hCG triggering than natural cycle. The pattern of LH surge was different and the surge concentration was much lower than that in natural cycle. These distinctive findings are the ground for establishing different protocols for luteal support in IVF.

Keywords: in-vitro fertilization, early luteal phase, hCG triggering, progesterone, estradiol, LH.

1. Đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu

Pha hoàng thể là khoảng thời gian từ khi phóng noãn đến khi thiết lập thai kỳ hay khởi phát hành kinh vào 2 tuần sau đó [1]. Hoàng thể được hình thành sau phóng noãn có chức năng chế tiết progesterone và estradiol. Trong đó, progesterone có vai trò chính, đảm bảo cho nội mạc tử cung chuyển dạng chế tiết, cho phép phôi làm tổ và hỗ trợ cho thai kỳ ở giai đoạn sớm. Hoàng thể được duy trì và đảm bảo chức năng sản xuất progesterone là nhờ tác động kích thích của LH từ tuyến yên.

Kích thích buồng trứng (KTBT) trong hỗ trợ sinh sản gây rối loạn chức năng pha hoàng thể với biểu hiện là nồng độ progesterone tăng cao nhưng giảm sớm làm cho pha hoàng thể bị ngắn đi một cách

đáng kể, cửa sổ làm tổ của phôi bị thay đổi làm giảm khả năng có thai, tăng khả năng sảy thai [5]. Nồng độ progesterone trong pha hoàng thể bị thay đổi là do thiếu sự kích thích của LH. Đỉnh LH trong pha hoàng thể của chu kỳ KTBT bị thiếu hụt về nồng độ và thời gian được cho là do các nguyên nhân: (i) Tuyến yên bị ức chế sản xuất LH dưới tác động của GnRH đồng vận hay đối vận sử dụng trong phác đồ KTBT, (ii) Sự hình thành đa hoàng thể là kết quả của KTBT đa noãn và khởi động trưởng thành noãn bằng hCG đã đưa đến việc tăng nồng độ progesterone và estradiol trên mức sinh lý; thông qua cơ chế phản hồi âm lên tuyến yên, progesterone và estradiol ức chế chế tiết LH từ tuyến yên [2;7;8].

Như vậy, KTBT cùng với khởi động trưởng thành noãn bằng hCG đã được ghi nhận làm thay đổi sự

sản xuất nội tiết của pha hoàng thể. Đây cũng là phác đồ được thực hiện thường quy cho hầu hết các chu kỳ TTON. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu về đặc điểm nội tiết của pha hoàng thể của các chu kỳ này được thực hiện, nhằm thiết lập cơ sở cho việc tối ưu hóa các phác đồ hỗ trợ hoàng thể cho bệnh nhân TTON.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu khảo sát đặc điểm nồng độ các nội tiết progesterone, estradiol, LH và hCG trong pha hoàng thể sớm ở bệnh nhân điều trị TTON được khởi động trưởng thành noãn bằng hCG.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: báo cáo loạt ca

Dân số nghiên cứu: bệnh nhân điều trị thụ tinh ống nghiệm, thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu sau đây.

Tiêu chuẩn nhận:

- o Kích thích buồng trứng sử dụng phác đồ GnRH antagonist

- o Trữ phôi toàn bộ sau khi khởi động trưởng thành noãn bằng hCG

- o Tuổi 18 – 38

- o BMI < 28 kg/m²

- o Dự trữ buồng trứng bình thường: AMH > 1.25 ng/ml hay AFC ≥ 6

Tiêu chuẩn loại:

- o Tiền căn đáp ứng kém (≤ 3 noãn) sau khi kích thích buồng trứng bằng phác đồ chuẩn

- o Đáp ứng quá mức trong chu kỳ KTBT hiện tại: >20 nang kích thước ≥ 14 mm ở ngày khởi động trưởng thành noãn

- o Tiền sử gần đây mắc các bệnh mãn tính đang điều trị

- o Đang tham gia vào bất kỳ nghiên cứu can thiệp nào khác.

Cỡ mẫu: nghiên cứu dẫn đường với cỡ mẫu 20 bệnh nhân

Địa điểm và thời gian nghiên cứu: nghiên cứu được tiến hành tại IVFMD, Bệnh viện Mỹ Đức từ tháng 1/6/2016 đến tháng 15/7/2016.

Phương pháp tiến hành:

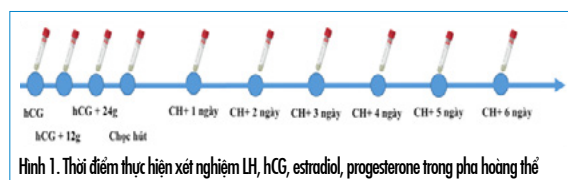
Chọn bệnh nhân, kích thích buồng trứng, chọc hút noãn và trữ phôi:

Bệnh nhân có chỉ định TTON được chọn vào nghiên cứu khi thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, được

tư vấn về nghiên cứu, ký cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu bằng văn bản. Bệnh nhân được kích thích buồng trứng bằng phác đồ GnRH antagonist với liều đầu FSH được xác định theo tuổi và xét nghiệm dự trữ buồng trứng của bệnh nhân. Theo dõi KTBT được thực hiện bằng siêu âm đầu dò âm đạo và định lượng estradiol và progesterone. Khi có ít nhất 2 nang ≥ 17 mm trên siêu âm, bệnh nhân được khởi động trưởng thành noãn bằng tiêm dưới da 250 µg hCG tái tổ hợp (tương đương 6500 IU hCG nước tiểu). Chọc hút noãn được thực hiện 36 giờ sau tiêm hCG. Trữ phôi toàn bộ được thực hiện vào ngày 3.

Xét nghiệm LH, hCG, estradiol và progesterone trong pha hoàng thể:

Bệnh nhân được lấy tổng cộng 10 mẫu máu (2ml mỗi lần lấy máu) để định lượng LH, hCG, estradiol và progesterone (hình 1). Các mẫu máu được lấy cùng giờ vào các ngày thực hiện xét nghiệm: 20g cho mẫu máu tại thời điểm tiêm hCG và hCG+24 giờ, 8g cho các mẫu máu tại các thời điểm hCG+12 giờ, chọc hút noãn (CH), CH+1 ngày, CH+2 ngày, CH+3 ngày, CH+4 ngày, CH+5 ngày và CH+6 ngày.



Hình 1. Thời điểm thực hiện xét nghiệm LH, hCG, estradiol, progesterone trong pha hoàng thể

Kết cục nghiên cứu:

- o **Kết cục chính:** Đặc điểm các nội tiết LH, hCG, estradiol và progesterone trong pha hoàng thể sớm

- o **Kết cục phụ:** Tương quan giữa số nang ≥ 11 mm ở ngày tiêm hCG và nồng độ progesterone trong pha hoàng thể sớm

Phân tích số liệu: Kết quả được phân tích bằng phần mềm R (phiên bản 3.3.2).

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức của BV Mỹ Đức ngày 31/05/2016, mã số HĐĐĐ 01/16/ĐĐ-BVMD

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm lâm sàng và kết quả kích thích buồng trứng:

Từ tháng 1/6/2015 đến tháng 15/7/2016, có 20 bệnh nhân được nhận vào nghiên cứu. Đặc

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu

Đặc điểm	Kết quả (n=20)	Giá trị tối thiểu - Giá trị tối đa
Tuổi (năm)	32,4 ± 2,6	29 - 38
BMI (kg/m ²)	20,3 ± 2,4	17,6 - 26,4
AMH (ng/ml)	5,4 ± 2,5	2,3 - 12,1
AFC	13,3 ± 5,4	5 - 24
Chi định IVF		
Vô sinh nam	7 (35%)	
Lớn tuổi	2 (10%)	
Ổng dẫn trứng	8 (40%)	
Chưa rõ nguyên nhân	3 (15%)	
Chi định trừ phôi toàn bộ		
Tăng sinh NMTC	6 (30%)	
Úc dịch ống dẫn trứng chưa nội soi	2 (10%)	
Polyp long TC	2 (10%)	
Yêu cầu của BN	8 (40%)	
Hồ sơ mô lấy thai cũ	2 (10%)	

Số liệu được trình bày trung bình ± độ lệch chuẩn; n (%)

Bảng 2: Đặc điểm kích thích buồng trứng và kết quả phôi của bệnh nhân trong nghiên cứu

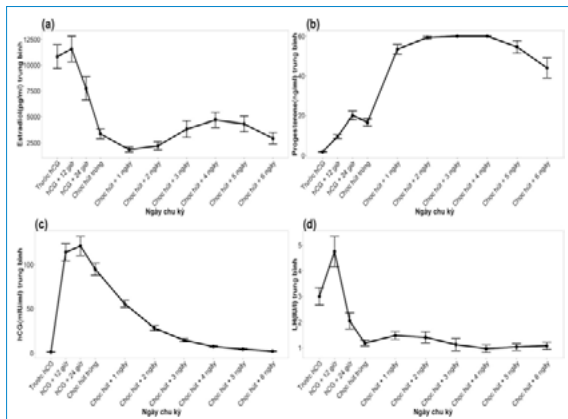
Đặc điểm	Kết quả (n=20)	Giá trị tối thiểu - Giá trị tối đa
Tổng đơn vị FSH sử dụng (IU/L)	2857,5 ± 838,7	1500 - 4800
Thời gian kích thích buồng trứng (ngày)	9,5 ± 1,2	8 - 12
Độ dài pha hoàng thể (ngày)	10,1 ± 1,3	8 - 20
Số nang có kích thước ≥ 11mm	14,2 ± 4	5 - 22
Số nang có kích thước ≥ 14mm	9,9 ± 3,7	3 - 18
Số trứng chọc hút	14,5 ± 7,3	4 - 36
Số trứng trưởng thành	12,1 ± 5,7	2 - 23
Số phôi	8,4 ± 4,6	2 - 18
Số phôi trữ	5,4 ± 2,3	0 - 7
Quá kích buồng trứng	1 (5%)	

Số liệu được trình bày trung bình ± độ lệch chuẩn; n (%)

điểm lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu được trình bày trong bảng 1. Đặc điểm kích thích buồng trứng và kết quả phôi học được trình bày trong bảng 2.

3.2. Đặc điểm nội tiết trong pha hoàng thể sớm:

Sự biến đổi của nồng độ các nội tiết LH, hCG,



Biểu đồ 1: Sự biến đổi các nội tiết estradiol (a), progesterone (b), hCG (c) và LH (d) trong pha hoàng thể sớm sau khởi động trưởng thành noãn bằng hCG 6500 IU

estradiol và progesterone trong pha hoàng thể sớm được trình bày trong biểu đồ 1.

3.3. Tương quan giữa số nang có đường kính ≥ 11 mm ở ngày hCG và nồng độ progesterone ở các thời điểm khác nhau trong pha hoàng thể sớm:

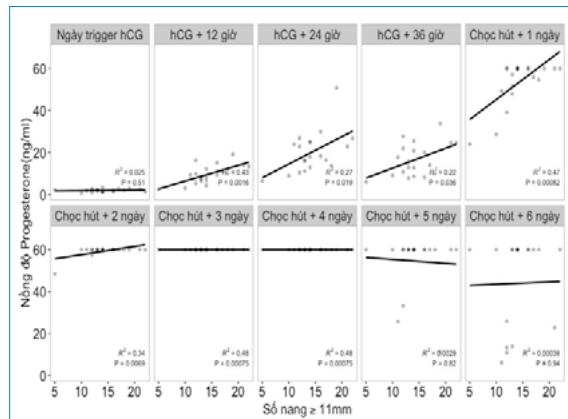
Có sự tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa số nang noãn có đường kính ≥ 11 mm ở ngày hCG và nồng độ progesterone ở các thời điểm hCG+12 giờ, hCG+24 giờ, CH noãn (hCG+36 giờ), CH+1 ngày, CH+2 ngày, CH+3 ngày và CH+4 ngày (biểu đồ 2).

4. Bàn luận

Phác đồ lâm sàng của một chu kỳ TTON gồm 2 phần, kích thích buồng trứng và hỗ trợ hoàng thể. Trái với KTBT đã được nghiên cứu rất nhiều, đặc điểm nội tiết trong pha hoàng thể của các chu kỳ khởi động trưởng thành noãn bằng hCG chưa được nghiên cứu nhiều. Xác định kiểu biến đổi của nồng độ các nội tiết estradiol, progesterone, LH và hCG trong pha hoàng thể sẽ là cơ sở cho việc xây dựng phác đồ hỗ trợ hoàng thể, hướng tới cá thể hóa hỗ trợ hoàng thể cho các bệnh nhân, tăng tỉ lệ có thai và giảm tỉ lệ sẩy thai của điều trị TTON.

4.1. Đặc điểm nồng độ LH và hCG trong pha hoàng thể

Đỉnh LH sau khởi động trưởng thành noãn bằng hCG có các đặc điểm sau khác với chu kỳ tự nhiên (i) Thời gian LH đạt nồng độ đỉnh là 12 giờ sau tiêm hCG, trong khi thời gian tăng LH để đạt nồng độ đỉnh của chu kỳ tự nhiên là 14 giờ, (ii) Nồng độ đỉnh LH sau tiêm hCG thấp hơn đáng kể (5 IU/L)



Biểu đồ 2: Tương quan giữa số nang có đường kính ≥ 11 mm và nồng độ progesterone trong pha hoàng thể sớm

so với chu kỳ tự nhiên (80IU/L), (iii) Thời gian LH ở nồng độ đỉnh rất ngắn, không có giai đoạn bình nguyên như đối với chu kỳ tự nhiên, và (iv) Thời gian kết thúc đỉnh LH khoảng 24-28 giờ sau tiêm hCG so với chu kỳ tự nhiên là 48 giờ sau khởi phát đỉnh LH [4].

Như vậy, đỉnh LH sau tiêm hCG khác biệt đáng kể so với chu kỳ tự nhiên, đặc biệt là về nồng độ đỉnh, thời gian kéo dài nồng độ đỉnh và thời gian kết thúc đỉnh. Do đó, có thể nói, hoàng thể của chu kỳ KTBT được khởi động trưởng thành noãn bị thiếu kích thích của LH cả về cường độ và thời gian.

hCG có tác động giống LH nhưng mạnh hơn và thời gian bán hủy dài hơn nên được sử dụng thay thế LH khởi động trưởng thành noãn trong chu kỳ KTBT. Sau tiêm, hCG đạt nồng độ đỉnh vào khoảng 12 giờ, sau đó, khác với LH, nồng độ đỉnh duy trì trong 24 giờ, giảm dần và kết thúc vào thời điểm 3 ngày sau chọc hút noãn (4,5 ngày sau tiêm hCG). So với LH, đỉnh hCG xuất hiện đồng thời, có pha bình nguyên và kéo dài hơn khoảng 4 ngày. Việc kéo dài của hCG có thể thay thế LH kích thích hoàng thể sản xuất progesterone, tuy nhiên, hCG cũng giảm về mức < 5mIU/ml vào ngày 5 sau CH noãn (ngày 6,5 sau tiêm hCG), như vậy, có thể thấy rằng nửa sau của pha hoàng thể thiếu hụt hoàn toàn kích thích của LH cũng như hCG có tác động giống LH. Điều này có thể đưa đến thiếu hụt sản xuất progesterone, pha hoàng thể bị ngắn lại và người phụ nữ có hiện tượng chảy máu âm đạo sớm khi chưa đến ngày thử thai. Đây cũng là cơ sở cho việc sử dụng hCG trong một số phác đồ hỗ trợ hoàng thể đang sử dụng hiện nay.

4.2. Đặc điểm nồng độ estradiol và progesterone trong pha hoàng thể:

Dưới tác động của LH hay hCG có tác động giống LH, hoàng thể sản xuất progesterone và estradiol. Nồng độ progesterone chỉ đạt đỉnh sau khi có đỉnh LH và đỉnh hCG khoảng 2 ngày (sau tiêm hCG khoảng 2,5 ngày) và duy trì nồng độ đỉnh trong 3 ngày, sau đó, bắt đầu giảm dần từ ngày 4 sau chọc hút noãn (sau tiêm hCG khoảng 5,5 ngày). Như vậy, nồng độ progesterone bắt đầu giảm từ giữa pha hoàng thể là hậu quả của thiếu kích thích của LH như đã trình bày ở trên. Nồng độ đỉnh progesterone của chu kỳ KTBT khởi động trưởng thành noãn bằng hCG đạt khoảng

60 nmol/L, cao hơn khoảng 4 lần so với chu kỳ tự nhiên là 25 nmol/L [3]. Đây là kết quả của hiện tượng đa hoàng thể do KTBT. Nồng độ cao progesterone trong pha hoàng thể tạo ra phản hồi âm lên vùng dưới đồi và tuyến yên, càng làm giảm thêm sự sản xuất LH trong pha hoàng thể.

Khác với progesterone, nồng độ estradiol đạt đỉnh cùng lúc với đỉnh LH và hCG (12 giờ sau tiêm hCG). Nồng độ estradiol của đỉnh thứ nhất này đạt khoảng 12000pg/ml, cao hơn chu kỳ tự nhiên (khoảng 300pg/ml) gấp nhiều lần [6]. Đây là kết quả của sự phát triển đa noãn do KTBT. Giống với chu kỳ tự nhiên, estradiol có đỉnh thứ hai xảy ra vào giữa pha hoàng thể vào ngày 4 sau CH noãn (ngày 5,5 sau tiêm hCG) và cũng bắt đầu giảm nồng độ sau đó, tuy nhiên, nồng độ estradiol ở đỉnh thứ 2 này cũng cao hơn trong chu kỳ tự nhiên nhiều lần (4000 pg/ml so với 10 pg/ml) [6]. Nhìn chung, trong chu kỳ KTBT được khởi động trưởng thành noãn bằng hCG, kiểu biến đổi của nồng độ progesterone và estradiol khá giống với tự nhiên nhưng thời gian duy trì nồng độ đỉnh ngắn hơn và nồng độ đỉnh cao hơn chu kỳ tự nhiên nhiều lần.

4.3. Tương quan giữa số nang noãn ≥ 11 mm với nồng độ progesterone trong pha hoàng thể:

Có sự tương quan thuận giữa số nang noãn và nồng độ progesterone từ sau tiêm hCG khoảng 12 giờ cho đến ngày 4 sau chọc hút noãn (khoảng ngày 5,5 sau tiêm hCG). Số nang càng nhiều thì nồng độ progesterone càng tăng. Tuy nhiên, từ ngày thứ 5 sau chọc hút noãn trở đi (ngày 6,5 sau tiêm hCG), nồng độ progesterone bắt đầu giảm và mối tương quan với số nang noãn trước tiêm hCG không còn nữa. Về mặt lý thuyết, khi hoàng thể thoái hóa, nồng độ progesterone giảm thì ở giai đoạn này, tương quan nghịch giữa số nang noãn ở thời điểm tiêm hCG (hay số hoàng thể sau tiêm hCG) với nồng độ progesterone sẽ hiện diện. Thực tế không có mối tương quan nghịch này, có thể do sự thoái hóa của các hoàng thể không đồng bộ hay do sự sản xuất progesterone không giống nhau giữa các hoàng thể.

4.4. Ứng dụng kết quả nghiên cứu vào lâm sàng:

Kết quả nghiên cứu ghi nhận các đặc điểm chính như sau (i) Pha hoàng thể của chu kỳ KTBT

được khởi động trưởng thành noãn bằng hCG bị thiếu tác động của LH, (ii) Nồng độ estradiol và progesterone cao hơn nồng độ sinh lý nhiều lần tạo ra phản hồi âm lên vùng dưới đồi và tuyến yên, càng làm thiếu kích thích của LH, (iii) Đỉnh progesterone và estradiol giảm từ giữa pha hoàng thể, lý giải cho việc pha hoàng thể bị khiếm khuyết trong chu kỳ KTBT.

Kết quả tìm thấy từ nghiên cứu đã góp phần chứng minh các luận cứ đã nêu trong lý thuyết về pha hoàng thể của chu kỳ KTBT trong TTON, đồng thời cũng là cơ sở cho việc xây dựng các phác đồ hỗ trợ hoàng thể phù hợp.

Phác đồ hỗ trợ hoàng thể cần cân nhắc việc sử dụng hCG với tác động giống LH vào thời điểm 2 ngày trước khi progesterone giảm (khoảng ngày 3-4 sau chọc hút noãn). Tuy nhiên, sử dụng hCG được ghi nhận làm tăng tỉ lệ QKBT do hCG tồn tại trong máu kéo dài [9]; do đó, không sử dụng hCG cho các đối tượng có nguy cơ cao QKBT. Ở các bệnh nhân đáp ứng buồng trứng nhiều như vậy, có thể trữ phôi toàn bộ để tránh QKBT và cũng tránh thiếu hụt của pha hoàng thể. Nội tiết chính trong phác đồ hỗ

trợ hoàng thể là progesterone và cần kéo dài đến hết pha hoàng thể để tránh hiện tượng xuất huyết âm đạo sớm trước thời điểm thử thai, ảnh hưởng đến cơ hội làm tổ của phôi. Ngoài ra, việc xây dựng các biểu đồ nội tiết, nhất là hCG, có thể dùng để tham khảo trong các trường hợp chọc hút không noãn để biết bệnh nhân có thực hiện tiêm thuốc hCG đúng và đủ liều không. Biểu đồ các nội tiết tìm được từ nghiên cứu này có thể được sử dụng làm chuẩn tham khảo cho việc điều chỉnh loại và liều thuốc nội tiết cần thiết, hướng tới cá thể hóa hỗ trợ hoàng thể nhằm tăng tỉ lệ có thai, giảm tỉ lệ sảy thai.

5. Kết luận

Kiểu biến đổi nội tiết progesterone và estradiol trong chu kỳ KTBT và khởi động trưởng thành noãn bằng hCG khá giống chu kỳ phóng noãn tự nhiên nhưng nồng độ đỉnh estradiol và progesterone cao hơn và thời gian nồng độ đỉnh ngắn hơn. Ngược lại, dạng của đỉnh LH khác và nồng độ đỉnh LH thấp hơn chu kỳ tự nhiên nhiều lần. Các đặc điểm khác biệt này là cơ sở để xây dựng phác đồ hỗ trợ hoàng thể trong thụ tinh ống nghiệm.

Tài liệu tham khảo

1. Fatemi HM, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Donoso P, Papanikolaou E, Devroey P. Addition of estradiol to progesterone for luteal supplementation in patients stimulated with GnRH antagonist/ rFSH for IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2006; 21:2628-2632.
2. Fauser BC and Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends Endocrinology Metabolism.* 2003; 14, 236-242.
3. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger FE, Mather JP, McNeilly A. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1996;81, 1401-1407.
4. Hoff JD, Quigley ME, Yen SS. Hormonal dynamics at mid-cycle: a re-evaluation. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism.* 1983; 57:792-6.

5. Jones Jr HW. What has happened? Where are we? *Hum Reprod* 1996;11(Suppl 1):7-24
6. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005
7. Tavaniotou A, Albano C, Smits J, Devroey P. Impact of ovarian stimulation on corpus luteum function and embryonic implantation. *J Reprod Immunol.* 2002; 55:123-30
8. Van Der Gaast MH, Beckers NG, Beier-Hellwig K, Beier HM, Macklon NS, Fauser BC. Ovarian stimulation for IVF and endometrial receptivity – the missing link. *Reprod Biomed Online.* 2002; 5 01:36-43.
9. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; Issue 7. Art. No.: CD009154.