

HIỆU QUẢ KÍCH THÍCH PHÓNG NOÃN CỦA CHẤT ỨC CHẾ MEN THƠM HÓA (AI) Ở BỆNH NHÂN VÔ SINH CÓ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Lê Minh Tâm

Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Cơ sở nghiên cứu: Hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN) là một trong những nguyên nhân thường gặp nhất gây vô sinh nữ do rối loạn phóng noãn. Clomiphene citrate (CC) là một lựa chọn đầu tay giúp cải thiện phóng noãn nhưng có một số tác dụng không mong muốn do điều hòa giảm thụ thể estrogen. Chất ức chế men thơm hóa (AI) là nhóm thuốc mới hơn làm tăng sản xuất FSH nội sinh giúp cải thiện phóng noãn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Thử nghiệm lâm sàng so sánh ngẫu nhiên trên 64 trường hợp phụ nữ vô sinh có HCBTĐN đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Dược Huế, xen kẽ chỉ định kích thích phóng noãn với nhóm dùng AI và nhóm dùng CC từ ngày 2 chu kỳ. Theo dõi sự phát triển nang noãn và phóng noãn qua siêu âm. Chỉ tiêu đánh giá là siêu âm nang noãn và nội mạc ngày 10, ngày nang trưởng thành, đánh giá phóng noãn sau khi dùng hCG. **Kết quả:** Tổng số 64 trường hợp phân bố vào 2 nhóm dùng AI và CC tương đồng nhau về các đặc điểm và có độ tuổi trung bình $28,8 \pm 4,6$, đa số là vô sinh nguyên phát (84,4%), thời gian mong con trung bình $2,6 \pm 2,4$ năm, 85,9% có chu kỳ kinh thưa hoặc vô kinh, chỉ số khối cơ thể bình thường chiếm 60,9% và gầy chiếm 21,9%. Kết quả kích thích phóng noãn với AI và CC khi đánh giá vào ngày 10 không có sự khác biệt về nang trội và độ dày niêm mạc tử cung. Số ngày chu kỳ tính đến khi nang trưởng thành trong nhóm AI ngắn hơn ($15,1 \pm 2,9$) so với nhóm CC ($16,5 \pm 2,8$) có ý nghĩa thống kê. Số nang trưởng thành 2 nhóm không có sự khác biệt với tỷ lệ 81,3% (AI) và 84,4% (CC) nhưng tỷ lệ đơn nang cao hơn trong nhóm AI (71,9%) so với nhóm CC (65,7%) và không có trường hợp nào có 3-4 nang trưởng thành trong nhóm AI. Tỷ lệ nội mạc mỏng ($< 8\text{mm}$) trong nhóm AI (25%) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm CC (53,1%) và tỷ lệ phóng noãn cao hơn (68,8%) so với nhóm CC (56,3%) nhưng chưa thấy ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Hai loại thuốc AI và CC có khả năng gây được nang phát triển đến trưởng thành tương đương nhau, nhưng AI có khả năng tác động hiệu quả hơn so với CC về các yếu tố như thời gian nang trưởng thành ngắn hơn, tăng tỷ lệ đơn nang, hạn chế đa thai, cải thiện độ dày niêm mạc tử cung và tỷ lệ phóng noãn cao hơn. Cần có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để làm rõ ý nghĩa thống kê của một số khác biệt.

Từ khóa: Hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN), Clomiphene citrate (CC), Chất ức chế men thơm hóa (AI).

Abstract

EFFECT OF AROMATASE INHIBITOR IN OVULATION INDUCTION IN FETILE WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Le Minh Tam

Hue University of Medicine and Pharmacy

Backgrounds: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is one of the most common causes of female infertility due to ovulation disorders. Clomiphene citrate (CC) is the first choice to restore ovulation but it has some side effects by estrogen receptor down-regulation. Aromatase inhibitor (AI) is a

- Liên hệ tác giả: Lê Minh Tâm, email: leminhtam@huemed-univ.edu.vn

DOI: 10.34071/jmp.2014.3.12

- Ngày nhận bài: 15/5/2014 * Ngày đồng ý đăng: 20/6/2014 * Ngày xuất bản: 10/7/2014

newer class of drugs which increases the production of endogenous FSH to stimulate ovulation. **Subjects and methods:** randomized control trial to compare 64 cases of infertile women with PCOS examined at the Hue University Hospital, alternately used AI (group I) or CC (group II) for ovulation induction from day 2 cycle. Follow-up follicle growth, endometrium and ovulation via ultrasound. Evaluation were done on 10th day cycle, day of hCG trigger and after administration of hCG. **Results:** Total of 64 PCOS cases distributed into 2 groups using alternatively AI and CC had similar characteristics with average age of 28.8 ± 4.6 , the majority were primary infertility (84.4%), infertility duration was 2.6 ± 2.4 years, 85.9% had oligomenorrhea or amenorrhea, normal body mass index accounts for 60.9% and 21.9% was lean. Evaluation of both groups on day 10 revealed no differences in the dominant follicle and endometrial thickness. Number of days until the follicle mature appears to be shorter in AI group (15.1 ± 2.9) compared to the CC group (16.5 ± 2.8) with statistical significance. The number of mature follicles in 2 groups were not different at a rate of 81.3% (AI) and 84.4% (CC) but a higher proportion of single mature follicle in the AI group (71.9%) compared with the CC group (65.7%) and There is no case with 3-4 mature follicles in the AI group. The rate of thin endometrium (<8 mm) in the AI group (25%) was lower than the CC group (53.1%) with statistically significance and higher ovulation rate (68.8%) compared with the CC group (56.3%) but have not found statistically significant. **Conclusion:** Two drugs AI and CC potentially induce follicle development and ovulation similarly, but AI has the potential to be more effective than CC on factors such as the shorter stimulation duration, increasing rate of single follicle, limiting multiple pregnancies, improve endometrial thickness and higher ovulation rate. More researches are needed with a larger sample size to clarify the statistical significance of differences.

Key words: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Clomiphene citrate (CC), Aromatase inhibitor (AI).

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN) là nguyên nhân thường gặp nhất gây rối loạn kinh nguyệt (kinh thưa, vô kinh) với tần suất gặp 4-8% phụ nữ trong độ tuổi sinh sản [1]. Nhiều trường hợp có HCBTĐH bị hiếm muộn vô sinh vì lý do giảm cơ hội phóng noãn tự nhiên. Cơ chế gây HCBTĐN rất phức tạp và nguyên nhân vẫn chưa rõ ràng. Một số triệu chứng xuất hiện do rối loạn nội tiết và chuyển hóa làm ảnh hưởng đến chức năng buồng trứng. Tiêu chuẩn chẩn đoán cho đến nay được chấp nhận vẫn là đồng thuận Rotterdam 2003 với hiện diện ít nhất 2 trong 3 tiêu chuẩn gồm (1) kinh thưa hoặc vô kinh, (2) tăng androgen trên lâm sàng hoặc cận lâm sàng, và (3) hình ảnh siêu âm có đa nang buồng trứng với 12 nang thứ cấp mỗi buồng trứng hoặc thể tích buồng trứng $>10\text{mL}$ [13]. Việc điều trị vô sinh cho những trường hợp có hội chứng buồng trứng đa nang có nhiều lựa chọn khác nhau nhằm phục hồi khả năng phóng noãn. Clomiphene citrate (CC) là một lựa

chọn đầu tay giúp cải thiện phóng noãn được dùng rộng rãi từ những năm 1960 cho những trường hợp rối loạn phóng noãn WHO nhóm 2 nhờ tác dụng gây điều hòa thụ thể estrogen chọn lọc. CC dùng đường uống, giá thành thấp và khá an toàn tuy nhiên có một số tác dụng không mong muốn do điều hòa giảm thụ thể estrogen làm mỏng niêm mạc tử cung, khô chất nhầy cổ tử cung ảnh hưởng đến khả năng di chuyển của tinh trùng cũng như sự làm tổ của phôi sau phóng noãn [4].

Chất ức chế men thơm hóa (Aromatase inhibitors - AI) là nhóm thuốc mới hơn được dùng đường uống gây phóng noãn từ năm 2001 [11]. Trước đó, AI được xem là thuốc dự phòng (hóa trị liệu) ung thư vú. Men thơm hóa kiểm soát sự sản xuất estrogen bằng cách chuyển từ androstendione và testosterone thông qua khử gốc hydroxyl thành estrone và estradiol [9]. Sử dụng AI để gây phóng noãn dựa trên cơ sở AI gây giảm nồng độ estrogen thật sự qua đó hồi tác dương trung ương làm tăng sản xuất FSH nội sinh. Đồng thời dùng AI có thể

tránh được tác dụng không mong muốn do tính kháng estrogenic ở mô đích như trong CC [7].

AI cũng tương tự như CC được dùng đường uống, liệu trình 5 ngày, bắt đầu vào những ngày đầu chu kỳ, nhưng do thời gian bán hủy ngắn sau 48 tiếng nên gây ít tác dụng phụ trên mô đích so với CC [8]; AI tác động tại buồng trứng làm tăng nhạy cảm của nang noãn đối với FSH. Điều này do sự tích lũy androgen bên trong nang vì không được thơm hóa thành estrogen. Androgen có tác dụng kích thích nang noãn phát triển ở giai đoạn đầu pha nang noãn bằng cách trình diện các thụ thể với FSH [15]. Bên cạnh đó, sự tích lũy androgen kích thích sản xuất IGF1 và các yếu tố cận tiết thúc đẩy phát triển nang noãn [11].

Do AI không làm cạn kiệt các thụ thể estrogen như CC nên cơ chế hồi tác lên trung ương vẫn còn và khi có nang noãn vượt trội và nồng độ estrogen nội sinh tăng lên, cơ chế hồi tác âm vẫn xảy ra. Điều này dẫn đến sự ức chế FSH và các nang noãn nhỏ bị thoái triển và chỉ có một nang trội đi đến trưởng thành và phóng noãn trong hầu hết trường hợp [4]. Vì vậy, nhờ cơ chế phản hồi trung ương còn nguyên vẹn, AIs ít nguy cơ gây phóng nhiều noãn hay quá kích buồng trứng như CC. Hai nghiên cứu lớn trên 911 và 470 trẻ sinh ra sau kích trứng với letrozole và CC so với các trường hợp sinh tự nhiên không thấy làm tăng bất thường bẩm sinh hay dị tật tim [6][14].

Hơn mười năm qua, đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả lâm sàng gây phóng noãn của AI với một số kết quả ưu thế trội hơn so với CC, tuy nhiên vẫn chưa có sự thống nhất về các kết quả. Để góp phần đánh giá hiệu quả thật sự của một thuốc kích thích phóng noãn đường uống, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này đối với quần thể bệnh nhân vô sinh có hội chứng buồng trứng đa nang.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thực hiện trên 64 trường hợp vô sinh theo tiêu chuẩn Tổ chức Y tế Thế giới, có

HCBTDN chẩn đoán theo tiêu chuẩn Rotterdam 2003 [13], đến khám và điều trị tại Trung tâm Nội tiết sinh sản và vô sinh, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế trong thời gian từ 6/2012 đến 06/2014.

Tiêu chuẩn nhận vào nghiên cứu là những trường hợp vô sinh có nguyên nhân đơn thuần do rối loạn phóng noãn, vòi tử cung bình thường qua phim chụp HSG, không mắc các bệnh lý nặng có thể ảnh hưởng tính mạng khi mang thai, đã có theo dõi chu kỳ tự nhiên không thấy nang trưởng thành, kết quả tinh trùng người chồng bình thường hoặc yếu nhẹ có chỉ định làm phương pháp thụ tinh nhân tạo và chấp thuận tham gia nghiên cứu.

Nghiên cứu thực hiện theo phương pháp thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh giữa hai nhóm sử dụng chất ức chế men thơm hóa AI và nhóm sử dụng Clomiphene citrate để kích thích phóng noãn. Kinh không đều gồm kinh thưa và vô kinh. Gọi là kinh thưa khi chu kỳ trên 35 ngày và vô kinh khi không có kinh trên 6 tháng. Chỉ số khối cơ thể (BMI) dựa vào tiêu chuẩn đánh giá của WHO dành cho người Châu Á. Các trường hợp nhận vào mẫu nghiên cứu được chỉ định ngẫu nhiên xen kẽ kích thích bằng AI hoặc CC sau khi siêu âm kiểm tra vào ngày 2 chu kỳ bằng siêu âm phụ khoa đường âm đạo. Những trường hợp kinh thưa có thể chỉ định Orgametri[®] (Lynestrenol, Organon) 5mg x 1 viên/ngày x 10 ngày để ra kinh. Phác đồ cho nhóm AI là Femara[®] 2,5mg (Letrozole, Novartis Pharmaceuticals) đường uống 2 viên/ngày x 5 ngày từ ngày 2-3 chu kỳ kinh. Phác đồ cho nhóm CC là Serophene[®] (Clomiphene citrate, Merck Serono) 50mg đường uống 2 viên/ngày x 5 ngày từ ngày 2-3 chu kỳ kinh.

Bệnh nhân được hẹn siêu âm theo dõi từ ngày 10 chu kỳ để đánh giá sự phát triển nang noãn và niêm mạc tử cung. Nếu chưa có nang noãn trội (đường kính nang < 12mm) thì có thể hẹn lại sau 3-4 ngày. Nếu nang trội (từ 12mm trở lên) có thể hẹn sau 2-3 ngày. Nếu thời gian theo dõi trên 20 ngày mà vẫn không có nang noãn trội thì xem như thất bại và hủy chu kỳ. Khi nang noãn đạt kích thước 18mm đường kính thì gây phóng noãn

với Pregnyl® (human chorionic gonadotropin, Organon) 5000IU tiêm bắp. Thực hiện thụ tinh nhân tạo với bơm tinh trùng vào buồng tử cung sau 36 tiếng kể từ khi tiêm Pregnyl. Bệnh nhân được hẹn sau bơm tinh trùng 24 tiếng để siêu âm kiểm tra có phóng noãn. Các chỉ tiêu nghiên cứu dựa vào có nang noãn trưởng thành và số nang, có phóng noãn qua siêu âm kiểm tra, độ dày và hình

thai niêm mạc tử cung. Gọi là chu kỳ gây phóng noãn thất bại khi không có nang noãn trội sau ngày 20, không có nang noãn trưởng thành hoặc không phóng noãn qua siêu âm.

Số liệu được nhập và xử lý theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 19.0. Tính trung bình và độ lệch chuẩn cho các biến số và giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa.

3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm AI n=32 (%)	Nhóm CC n=32 (%)	Tổng n=64 (%)	p
Tuổi				
< 35	26 (81,3)	27 (84,4)	53 (82,8)	>0,05
≥ 35	6 (18,7)	5 (15,6)	11 (17,2)	
Mean±SD	29,0±5,2	28,5±3,9	28,8±4,6	
Loại vô sinh				
VSI	28 (87,5)	26 (81,3)	54 (84,4)	>0,05
VSII	4 (12,5)	6 (18,7)	10 (15,6)	
Thời gian mong con				
< 3 năm	21 (65,6)	23 (71,9)	44 (68,8)	>0,05
≥ 3 năm	11 (34,4)	9 (28,1)	20 (31,2)	
Mean±SD	2,9±2,8	2,4±1,8	2,6±2,4	
Chu kỳ kinh				
Đều	6 (18,7)	3 (9,4)	9 (14,1)	>0,05
Không đều	26 (81,3)	29 (90,6)	55 (85,9)	
BMI				
< 18,5	6 (18,7)	8 (25,0)	14 (21,9)	>0,05
18,5 - 22,9	20 (62,5)	19 (59,4)	39 (60,9)	
23-24,9	3 (9,4)	3 (9,4)	6 (9,4)	
≥ 25	3 (9,4)	2 (6,2)	5 (7,8)	

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm nghiên cứu giữa hai nhóm dùng AI và CC.

Bảng 2. Kết quả kích thích phóng noãn

Đặc điểm	Nhóm AI n=32 (%)	Nhóm CC n=32 (%)	Tổng n=64 (%)	p
Nang trội ngày 10 (mm)				
0	12 (37,5)	13 (40,6)	25 (39,0)	>0,05
1	19 (59,4)	14 (43,8)	33 (51,6)	
2	1 (3,1)	3 (9,4)	4 (6,3)	
3	0 (0)	2 (6,2)	2 (3,1)	
Mean±SD	0,75±0,6	0,9±1,1		

Nội mạc ngày 10 (mm)				
Mean±SD	5,9±1,9	6,0±1,3	5,9±1,7	>0,05
Số nang trưởng thành				
0	6 (18,7)	5 (15,6)	11 (17,2)	>0,05
1	23 (71,9)	21 (65,7)	44 (68,8)	
2	3 (9,4)	3 (9,4)	6 (9,3)	
3	0 (0)	2 (6,2)	2 (3,1)	
4	0 (0)	1 (3,1)	1 (1,6)	
Mean±SD	1,1±0,5	1,2±0,7		
Ngày hCG				
Mean±SD	15,1±2,9	16,5±2,8	15,7±2,9	<0,05
Nội mạc ngày hCG				
<8mm	8 (25,0)	17 (53,1)	25 (39,0)	<0,05
8-12mm	20 (62,5)	15 (46,9)	35 (54,7)	>0,05
>12mm	4 (12,5)	0 (0)	4 (6,3)	>0,05
Mean±SD	9,2±2,3	7,8±2,2		
Phóng noãn				
Không có nang trội	6 (18,7)	5 (15,6)	11 (17,2)	>0,05
Nang phóng noãn	22 (68,8)	18 (56,3)	40 (62,5)	>0,05
Nang không phóng noãn	4 (12,5)	9 (28,1)	13 (20,3)	>0,05

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đặc điểm siêu âm nang noãn và nội mạc vào ngày 10 giữa hai nhóm AI và CC cũng như số trường hợp có nang phát triển đến trưởng thành. Nhưng AI gây trưởng thành nang sớm hơn, tạo được nội mạc tốt hơn CC có ý nghĩa thống kê, và tỷ lệ phóng noãn cao hơn CC về tỷ lệ % (không có ý nghĩa thống kê).

4. BÀN LUẬN

HCBTĐN là một trong những nguyên nhân thường gặp nhất gây vô sinh ở người nữ. Việc điều trị chủ yếu cải thiện khả năng phóng noãn bằng các phương pháp khác nhau. Mặc dù CC được xem là một loại thuốc đầu tay trong kích thích phóng noãn, đặc biệt là ở những trường hợp vô sinh do HCBTĐN, khả năng gây phóng noãn từ 60% - 80%, nhưng tỷ lệ có thai chỉ dao động từ 10% - 20%. Điều này là do tác động kháng estrogen của CC trên mô đích gây cạn kiệt các thụ thể và với

thời gian bán hủy dài tạo nên các tác dụng không mong muốn như mỏng niêm mạc tử cung và khô chất nhầy cổ tử cung, đa thai. Vì vậy, mặc dù tỷ lệ phóng noãn cao nhưng hiệu quả CC trong điều trị vô sinh chưa thật sự thuyết phục [3].

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện với nhóm các phụ nữ vô sinh do HCBTĐN được chẩn đoán dựa vào tiêu chuẩn Rotterdam 2003. Việc nhận mẫu vào hai nhóm thử nghiệm với CC và AI theo thứ tự xen kẽ ngẫu nhiên, đảm bảo tính đồng nhất của mẫu. Bảng 1 ghi nhận độ tuổi trung bình của những người vô sinh có HCBTĐN còn khá trẻ 28,8±4,6 tuổi, hầu hết là vô sinh nguyên phát (chiếm 84,4%) và có thời gian mong con trung bình dưới 3 năm (68,8%). Hai yếu tố này đều là tiên lượng thuận lợi cho quá trình điều trị vô sinh. Triệu chứng kinh thưa và vô kinh chiếm đến 85,9% có lẽ là nguyên nhân khiến người bệnh sớm tìm đến sự hỗ trợ của thầy thuốc vì triệu chứng này dễ nhận biết là gây nhiều lo lắng cho người

phụ nữ. Béo phì là một trong những yếu tố thường được đề cập ở những người có HCBTĐN trong các nghiên cứu ngoài nước. Tuy nhiên, đặc điểm của đối tượng nghiên cứu chúng tôi, chỉ số khối cơ thể đa phần trong giới hạn bình thường (60,9%) thậm chí có đến 21,9% thuộc mức gầy (BMI < 18,5). Chỉ có 9,4% thừa cân và 7,8% là có béo phì. Như vậy, dù cơ chế sinh bệnh có thể có đồng thuận về sự rối loạn dung nạp glucose và thừa cân béo phì, những biểu hiện của HCBTĐN ở các quần thể khác nhau có thể không giống nhau. Các đặc điểm nêu trên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm sử dụng CC và AI.

Chất ức chế men thơm hóa (AI) với khả năng ngăn cản quá trình thơm hóa từ androgen thành estrogen, giúp tăng sản xuất gonadotropin nội sinh khi giảm phản hồi âm lên trung ương của estrogen nội sinh. Mặc dù hai loại thuốc này có nhiều điểm tương đồng như đều là thuốc dùng đường uống, vào đầu chu kỳ kinh, làm tăng FSH nội sinh, nhưng khác biệt cơ bản là CC ngăn chặn thụ thể estrogen ở tuyến yên còn AI làm giảm nồng độ thật sự estrogen trong tuần hoàn. Vì vậy, sự sản xuất FSH nội sinh từ tuyến yên có thể tốt hơn trong nhóm AI so với nhóm CC [11].

Về sinh lý sinh nang noãn, từ ngày 6 - 8 chu kỳ kinh diễn ra sự chọn lọc và sau đó là vượt trội của nang lớn nhất khi kích thước từ 12mm. Kết quả kích thích phóng noãn với AI và với CC khi siêu âm ngày 10 chu kỳ có đến 39% tính chung cả hai nhóm chưa có nang vượt trội và cũng không thấy sự khác biệt có ý nghĩa về số nang vượt trội và độ dày niêm mạc tử cung giữa 2 nhóm. Tuy nhiên, khi so sánh vào thời điểm có nang trưởng thành một số kết quả đáng ghi nhận là mặc dù số trứng hợp không có nang trưởng thành tương đương nhau giữa 2 nhóm nhưng tỷ lệ đạt đơn nang ưu thế thuộc về nhóm sử dụng AI (71,9% so với 65,7%). Nhóm AI chỉ có 9,4% trứng hợp có 2 nang trưởng thành và không có trứng hợp nào từ 3 nang trưởng thành trở lên so với nhóm CC có 6,2% có 3 nang và 3,1% có 4 nang trưởng thành, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Khi sử dụng AI, nang noãn sẽ trở nên nhạy cảm hơn với FSH do có

sự tích lũy androgen bên trong dịch nang. Nang noãn trội tăng sản xuất estradiol, sự phản hồi âm lên trung ương vẫn hoạt động bình thường và gây giảm nồng độ FSH nội sinh, khiến các nang nhỏ hơn thoái triển. Cơ chế này tránh tình trạng phát triển nhiều noãn như trong phác đồ sử dụng CC và hạn chế đa thai.

Về thời gian đến trưởng thành nang, phác đồ dùng AI trung bình mất $15,1 \pm 2,9$ ngày, ngắn hơn so với phác đồ dùng CC là $16,5 \pm 2,8$, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Khi thời gian kích thích nang noãn càng kéo dài, cơ hội thành công sẽ giảm đi và như vậy có thể nói AI ưu thế hơn CC nhờ rút ngắn thời gian phát triển nang.

Điểm rất quan trọng khác khi đánh giá hiệu quả kích thích phóng noãn là tình trạng niêm mạc tử cung khi nang trưởng thành vì đây là yếu tố tiên lượng thành công trong chu kỳ điều trị. Nhược điểm đáng ngại của CC là tác dụng kháng estrogen ở mô ngoại biên, đặc biệt là ở niêm mạc tử cung và cổ tử cung gây mỏng niêm mạc và khô chất nhầy cổ tử cung. Với thời gian bán hủy dài và gây suy kiệt thụ thể estrogen, cho dù estrogen nội sinh đã tăng cao khi nang noãn trưởng thành nhưng việc cải thiện tình trạng niêm mạc vẫn là một thách thức. Với AI, khả năng ức chế thơm hóa chỉ diễn ra thời gian ngắn và không làm ảnh hưởng đến mô đích ở ngoại biên và vì thế không có những tác dụng bất lợi như CC [7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy tỷ lệ niêm mạc mỏng dưới 8mm trong nhóm CC chiếm đến 53,1% so với 25% trong nhóm AI và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ có niêm mạc bình thường ưu thế thuộc về nhóm AI trong khi đó không có trứng hợp nào ghi nhận niêm mạc trên 12mm khi dùng CC. Tác giả Casper và cộng sự cho rằng có sự điều hòa tăng thụ thể estrogen khi dùng AI giúp cho sự phát triển niêm mạc nhanh chóng khi tăng nồng độ estrogen nội sinh [5]. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nhiều nghiên cứu khác ngoài nước với ưu thế niêm mạc dày hơn ở nhóm AI (8,4mm) so với nhóm CC (5,2 mm) [2] hay nghiên cứu của Nik H. N. Hussain với độ dày niêm mạc lần lượt là $9,2 \pm 2,3$ và $8,4 \pm 2,2$ khi dùng letrozole và CC [12].

Như vậy có thể nói sử dụng AI giúp đạt được mục đích cải thiện độ dày niêm mạc tử cung so với khi dùng CC.

Tất cả các trường hợp kích thích phóng noãn trong nghiên cứu chúng tôi đều được tiêm hCG và thực hiện bơm tinh trùng vào buồng tử cung sau đó 36 tiếng và bệnh nhân được hẹn trở lại vào ngày hôm sau (sau 24 tiếng) để siêu âm kiểm tra phóng noãn. Tỷ lệ không có nang trưởng thành tương đương nhau giữa 2 nhóm sử dụng AI và CC (lần lượt là 18,7% và 15,6%), tỷ lệ có nang trưởng thành và phóng noãn trong nhóm AI (68,8%) cao hơn so với nhóm sử dụng CC (56,3%) trong khi đó tỷ lệ nang trưởng thành không phóng noãn (nang cơ năng) chiếm tỷ lệ đáng kể trong nhóm CC (28,1%) so với nhóm AI chỉ chiếm 12,5%. Như vậy, mặc dù tỷ lệ phát triển nang noãn trong CC khá cao (84,4%) nhưng phóng noãn thật sự chỉ là 56,3%. Tỷ lệ không phóng noãn khi dùng AI chỉ gặp trong 12,5% trường hợp. So với các nghiên cứu khác, Abu Hashim và cộng sự báo cáo tỷ lệ phóng noãn lần lượt là 82,4% và 63,2% khi dùng Letrozole và CC [1], hay kết quả của Nik H. N. Hussain ở Malaysia ghi nhận tỷ lệ phóng noãn tương đương với chúng tôi là 78,7% (với AI) và 53,3% (với CC) [12], nghiên cứu của Begum thậm chí có tỷ lệ phóng noãn đạt được cho 2 nhóm chỉ là 62,5% (với letrozole) và

37,5% (với CC) [3]. Mặc dù các kết quả có thể khác nhau về tỷ lệ phóng noãn, nhưng điều ghi nhận chung là tỷ lệ gây phóng noãn của AI luôn cao hơn so với CC.

Khi thiết kế nghiên cứu này, chúng tôi cố gắng hoàn thiện phương pháp nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng để có tính thuyết phục cao, nhưng khó khăn gặp phải là số lượng đối tượng nghiên cứu thỏa tiêu chuẩn còn ít, khiến không thể áp dụng công thức tính cỡ mẫu một cách hợp lý. Điều này đã ảnh hưởng một phần đến tính toán ý nghĩa thống kê mặc dù về tỷ lệ phần trăm đã thể hiện nhiều sự khác biệt và hy vọng trong tương lai sẽ có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để xác định những ưu nhược điểm của từng loại thuốc.

5. KẾT LUẬN

Thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh giữa chất ức chế men thơm hóa (AI) và clomiphene citrate trong kích thích phóng noãn ở những trường hợp vô sinh có HCBTĐN cho thấy hai loại thuốc này có khả năng gây được nang phát triển đến trưởng thành tương đương nhau, nhưng AI có khả năng tác động hiệu quả hơn so với CC về các yếu tố như thời gian nang trưởng thành ngắn hơn, tăng tỷ lệ đơn nang, hạn chế đa thai, cải thiện độ dày niêm mạc tử cung và tỷ lệ phóng noãn cao hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abu Hashim, H., Shokeir, T. and Badawy, A. (2010) Letrozole versus combined metformin and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*, 94, 1405-1409.
2. Atay, V., Cam, C., Muhcu, M., Cam, M. and Karateke, A. (2006) Comparison of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation. *Journal of International Medical Research*, 34, 73-76.
3. Begum, M.R., Ferdous, J., Begum, A. and Quadir, E. (2009) Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *Fertility and Sterility*, 92, 853-857.
4. Casper RF, Mitwally MF. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:760-71.
5. Casper, R.F. and Mitwally, M.F. (2006) Review: Aromatase inhibitors for ovulation induction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91, 760-771.
6. Forman R, Gill S, Moretti M, Tulandi T, Koren G, Casper R. (2007) Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*; 29(8):668.
7. Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan MM. (2003) Effects of letrozole on superovulation with gonadotrophins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*; 80:1325-9.
8. Jirge PR, Patil RS. (2010) Comparison of endocrine

- and ultrasound profiles during ovulation induction with clomiphene citrate and letrozole in ovulatory volunteer women. *Fertility and Sterility*;93:174–83.
9. Karaer O, Oruc S, Koyuncu FM. (2004) Aromatase inhibitors: possible future applications. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*;83:699–706.
 10. Lee VC, Ledger W. (2011) Aromatase inhibitors for ovulation induction and ovarian stimulation. *Clinical Endocrinology*;74:537–46.
 11. Mitwally MF, Casper RF. (2001) Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertility and Sterility*; 75:305–9.
 12. Nik Hazlina Nik Hussain, Munawwirah Ismail, Murizah Mohd. Zain, Pu Chan Yeu, et al. (2013) Randomized controlled trial of Letrozole versus Clomiphene citrate for induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS): A Malaysian experience. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2013, 3, 11-17 OJOG
 13. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 81, 19- 25.
 14. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, Librach C, Greenblatt E, Casper RF. (2006) Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertility and Sterility*;85(6):1761.
 15. Weil SJ, Vendola K, Zhou J, Adesanya OO, Wang J, Okafor J, et al (1998). Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation and functional correlations. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*;83:2479–85.