

SO SÁNH HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ CHU KỲ TỰ NHIÊN SO VỚI SỬ DỤNG NỘI TIẾT NGOẠI SINH TRONG CHUẨN BỊ NỘI MẠC TỬ CUNG ĐỂ CHUYỂN PHÔI TRỮ LẠNH

Hồ Ngọc Anh Vũ¹, Hoàng Lê Trung Hiếu¹, Nguyễn Thành Nam¹, Phạm Dương Toàn¹,
Vương Thị Ngọc Lan²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Chuyển phôi trữ lạnh là xu hướng thực hành hiện nay. Chuẩn bị nội mạc tử cung là một công đoạn quan trọng, ảnh hưởng tới tỷ lệ thành công của chuyển phôi trữ lạnh. Phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung phổ biến ở Việt Nam là chu kỳ tự nhiên và sử dụng nội tiết ngoại sinh. Chưa có nghiên cứu nào so sánh hiệu quả của 2 phác đồ này.

Mục tiêu: So sánh tỷ lệ trẻ sinh sống sau chuyển phôi trữ lạnh sử dụng phác đồ chu kỳ tự nhiên và sử dụng nội tiết ngoại sinh.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu ở chu kỳ chuẩn bị nội mạc tử cung với phác đồ chu kỳ tự nhiên hay sử dụng nội tiết ngoại sinh tại IVFMD, Bệnh viện Mỹ Đức, TP. Hồ Chí Minh. Kết cục chính là tỷ lệ trẻ sinh sống.

Kết quả: Có 182 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn được nhận vào nghiên cứu từ 1/2018 đến 2/2021. Tỷ lệ trẻ sinh sống không khác biệt giữa hai phác đồ (39,1% so với 34,4%, $p=0,616$).

Kết luận: Không có sự tác động của phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung trên kết cục chuyển phôi trữ lạnh ở người phụ nữ Việt Nam.

Từ khóa: chu kỳ tự nhiên, sử dụng nội tiết ngoại sinh, chuẩn bị nội mạc tử cung, chuyển phôi trữ lạnh, tỷ lệ trẻ sinh sống

ABSTRACT

THE EFFECTIVENESS OF NATURAL CYCLE VERSUS ARTIFICIAL CYCLE FOR ENDOMETRIAL PREPARATION FOR FROZEN EMBRYO TRANSFER

Ho Ngọc Anh Vu, Hoang Le Trung Hieu, Nguyen Thanh Nam, Pham Duong Toan,
Vuong Thi Ngoc Lan * Ho Chi Minh City Journal of Medicine * Vol. 26 - No 1 - 2022: 22-28

Background: Frozen embryo transfer is a current trend in practice worldwide. The natural and artificial cycle protocols are common endometrial preparation protocols in Vietnam. There are currently no studies comparing the effectiveness of these two protocols for endometrial preparation.

Objectives: To compare the live birth rate of natural cycle and artificial cycle protocol in endometrial preparation for frozen embryo transfer.

Method: This retrospective cohort study was conducted in group of patients undergoing endometrial preparation for frozen embryo transfer with natural cycle or artificial cycle protocols at IVFMD, My Duc hospital, Ho Chi Minh City. The primary outcome was live birth rate.

Result: From January 2018 to February 2021, a total number of 182 patients were included in this study.

¹Đơn vị Hỗ trợ sinh sản IVFMD, Trung tâm nghiên cứu HOPE, Bệnh viện Mỹ Đức, TP. HCM

²Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: BS. Hồ Ngọc Anh Vũ

ĐT: 0935843336

Email: bsvu.hna@myduchospital.vn

Live birth rate was not different between the two protocols, natural cycles versus artificial cycle protocol (39.1% versus 34.4%, $p=0.616$).

Conclusion: *The initial study found no impact of the endometrial preparation regimen on the outcome of cryopreserved embryo transfer in Vietnamese women.*

Keywords: *natural cycle, artificial cycle, endometrial preparation, frozen embryo transfer, live birth rate*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong ba thập kỷ vừa qua, chuyển phôi trữ lạnh (CPT) ngày càng được thực hiện nhiều tại các trung tâm thụ tinh trong ống nghiệm trên thế giới. CPT làm giảm đáng kể nguy cơ hội chứng quá kích buồng trứng, cải thiện tỷ lệ có thai cộng dồn, cải thiện kết cục sản khoa, hạn chế ảnh hưởng của hiện tượng hoàng thể hoá sớm làm lệch cửa sổ làm tổ trong các chu kỳ chuyển phôi tươi và cho phép một khoảng thời gian chờ đợi để thực hiện các kỹ thuật di truyền tiền làm tổ hay xử trí các bất thường thực thể liên quan đến tử cung – ống dẫn trứng trước chuyển phôi⁽¹⁻⁴⁾.

Nguyên lý chuẩn bị nội mạc tử cung (NMTC) để CPT là xác định hay tạo ra cửa sổ làm tổ “lý thuyết” của NMTC bằng cách cho NMTC tiếp xúc tuần tự với estrogen và progesterone. Trong chu kỳ tự nhiên (natural cycle - NC), estradiol từ tế bào hạt của nang noãn phát triển kích thích tăng sinh NMTC và progesterone từ hoàng thể sau phóng noãn khởi phát giai đoạn cửa sổ làm tổ của NMTC. Phương án này đơn giản, nồng độ nội tiết đạt được tự nhiên và sinh lý hơn so với các phác đồ khác. Ngược lại, chu kỳ sử dụng nội tiết ngoại sinh (artificial cycle - AC) dựa vào việc bổ sung nội tiết ngoại sinh để kiểm soát quá trình tăng sinh NMTC, ức chế phát triển nang noãn và chủ động tạo ra cửa sổ làm tổ. Một tổng quan trên thư viện Cochrane (2020) tổng hợp 31 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng (RCTs) so sánh hiệu quả của phác đồ NC và AC cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trên phương diện tỷ lệ trẻ sinh sống, tỷ lệ thai lâm sàng giữa hai nhóm phác đồ⁽⁵⁾. Tuy nhiên, trên thực tế, nhược điểm của phác đồ NC là phải thực hiện siêu âm nhiều lần, kết hợp định lượng nội tiết, dự đoán thời điểm phóng noãn có thể

không chính xác, làm sai lệch cửa sổ làm tổ, từ đó dẫn đến thất bại chuyển phôi⁽⁶⁻⁹⁾. Đặc biệt, không thể áp dụng phác đồ NC cho nhóm phụ nữ có chu kỳ kinh nguyệt không đều hay buồng trứng không còn hoạt động. Phác đồ AC linh hoạt, thuận tiện và ít phải hủy chu kỳ hơn so với NC. Tuy nhiên, nhược điểm của AC chủ yếu liên quan đến sự vắng mặt hoàng thể (corpus luteum, CL) và các yếu tố hoàng thể (CL-secreted factors) như các chất trung gian giãn mạch (relaxin), dẫn đến nguy cơ tăng rối loạn tăng huyết áp thai kỳ và tiền sản giật trong thai kỳ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Ngoài ra, nồng độ estradiol cao vượt trên ngưỡng sinh lý trong các chu kỳ sử dụng phác đồ AC đã được ghi nhận có liên quan đến giảm tỷ lệ thai diễn tiến và giảm tỷ lệ trẻ sinh sống sau chuyển phôi⁽¹⁵⁾.

Tại Việt Nam, chuyển phôi trữ lạnh được thực hiện nhiều hơn chuyển phôi tươi ở hầu hết các trung tâm thụ tinh ống nghiệm. Cả 2 phác đồ chuẩn bị NMTC đều đang được áp dụng, tuy nhiên, chưa có nghiên cứu đánh giá hiệu quả của 2 phác đồ này. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm so sánh tỷ lệ trẻ sinh sống và các kết cục thai kỳ sau CPT sử dụng phác đồ NC so với AC trên nhóm dân số phụ nữ hiếm muộn người Việt Nam.

ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân CPT sử dụng phác đồ chu kỳ tự nhiên hoặc sử dụng nội tiết ngoại sinh để chuẩn bị NMTC tại Đơn vị Hỗ trợ sinh sản IVFMD bệnh viện Mỹ Đức TP. HCM từ tháng 01/2018 đến 02/2021.

Tiêu chuẩn nhận

Từ đủ 18 tuổi trở lên.

Chuyển tối đa 2 phôi ngày 3 hoặc ngày 5.

Phác đồ CBNMTC là NC hoặc AC.

Điều trị ≤ 3 chu kỳ TTON trước đó.

Tiêu chuẩn loại

Bất thường cấu trúc tử cung - ống dẫn trứng chưa xử trí: polyp buồng tử cung, u xơ cơ tử cung dưới niêm, adenomyosis, dính buồng tử cung hay dị tật bẩm sinh tử cung (tử cung một sừng/hai sừng, tử cung đôi).

Chu kỳ chuyển phôi được chẩn đoán di truyền tiền làm tổ, phôi từ kỹ thuật trưởng thành noãn non trong ống nghiệm hay noãn hiến tặng.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu.

Cách chọn mẫu

Chọn toàn bộ các trường hợp thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu trong thời gian nghiên cứu.

Năng lực mẫu

Số bệnh nhân ở nhóm NC và AC lần lượt là 92 và 90. Với số lượng mẫu này thì lực cỡ mẫu phát hiện sự khác biệt về tỷ lệ có thai sinh sống giữa hai nhóm là 10,1%. Trong đó, tỷ lệ có thai nhóm NC là 39,13% và nhóm AC là 34,44% (khác biệt 4,69%) với sai lầm loại I là 0,05 (hai đuôi).

Phương pháp tiến hành

Tất cả hồ sơ bệnh án phù hợp tiêu chuẩn nhận – loại của nghiên cứu được nhận vào nghiên cứu.

Phác đồ chuẩn bị NMTC để CPT:

- Đối với phác đồ NC: bệnh nhân được siêu âm vào ngày thứ hai đến ngày thứ tư của chu kỳ kinh nhằm loại trừ các bất thường liên quan đến NMTC, lòng tử cung và ghi nhận sự có mặt của bất kỳ nang bất thường nào của buồng trứng. Siêu âm lần thứ hai sẽ được thực hiện vào ngày 6 của vòng kinh để đánh giá sự phát triển về kích thước của nang noãn và độ dày NMTC. Khi nang noãn đạt kích thước ≥ 12 mm, bệnh nhân được thực hiện siêu âm và xét nghiệm định lượng LH và estradiol mỗi ngày cho đến khi xác định được khởi phát đỉnh LH. Trên phương diện lâm sàng, khởi phát đỉnh LH được định nghĩa là

khi thỏa cả 3 tiêu chí sau: (i) nồng độ LH tăng cao gấp 180% so với giá trị nồng độ trong huyết thanh của lần đo gần nhất⁽¹⁶⁾, (ii) nồng độ LH có xu hướng tiếp tục tăng sau đó, (iii) nồng độ LH đạt ngưỡng ≥ 10 IU/L⁽¹⁷⁾. Đối với phôi ngày 3, thời điểm chuyển phôi được tiến hành ở 108 giờ kể từ thời điểm xác định có khởi phát đỉnh LH. Đối với phôi ngày 5, thời điểm chuyển phôi được tiến hành ở 156 giờ kể từ thời điểm xác định có khởi phát đỉnh LH.

- Đối với phác đồ AC: bệnh nhân được sử dụng estradiol ngoại sinh (Valiera® 2mg, Laboratorios Recalcine S.A., Chile hoặc Progynova® 2mg, Bayer Pharma, Đức); liều sử dụng: 8mg/ngày bằng đường uống, bắt đầu từ ngày thứ hai đến ngày thứ tư của chu kỳ kinh. Siêu âm ngả âm đạo lần thứ 2 sẽ được thực hiện sau 6 ngày sử dụng estradiol. Khi NMTC dày ≥ 7 mm và thời gian sử dụng estradiol tối thiểu là 9 ngày⁽¹⁸⁾, bệnh nhân được sử dụng progesterone vi hạt ngả âm đạo (Cyclogest® 400mg, Actavis UK Limited, Anh); liều sử dụng: 800mg/ngày. Thời điểm chuyển phôi: 66 giờ sau đặt progesterone (đối với phôi ngày 3) hoặc 114 giờ sau đặt progesterone (đối với phôi ngày 5).

Kết cục nghiên cứu

Kết cục chính: tỷ lệ trẻ sinh sống sau lần chuyển phôi đầu tiên. Tỷ lệ trẻ sinh sống được định nghĩa là trẻ sinh ra sau 24 tuần, có dấu hiệu sống, có nhịp tim và có trương lực cơ⁽¹⁹⁾.

Kết cục phụ: tỷ lệ β hCG dương tính, thai lâm sàng, thai diễn tiến, sẩy thai, thai lạc chỗ, đa thai, sinh non, cân nặng trẻ lúc sinh.

Quản lý và phân tích số liệu

Số liệu được quản lý bằng phần mềm Epi Info (Phiên bản 7.0) và phân tích bằng phần mềm R (phiên bản 3.3.3).

Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Y đức

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Bệnh viện Mỹ Đức, số 13.4/21/DD-BVMD, ngày 22/11/2021.

KẾT QUẢ

Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu được trình bày trong *Bảng 1*.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân

Đặc điểm	NC (N = 92)	AC (N = 90)	Giá trị p
Tuổi phụ nữ (năm)	32,43±4,76	31,61±5,18	0,266
BMI (kg/m ²)	21,65±2,67	21,51±2,79	0,732
AMH (ng/ml)	2,70 [1,64-4,51]	2,87 [1,69-4,47]	0,803
AFC (nang)	13,00 [9,00-19,00]	14,00 [9,75-21,25]	0,38
Thời gian mong con (năm)	3,00 [2,00-5,00]	4,00 [2,00-6,00]	0,553
Loại hiếm muộn (n, %)			0,158
Nguyên phát	40 (43,48%)	29 (32,22%)	
Thứ phát	52 (56,52%)	61 (67,78%)	
Nguyên nhân hiếm muộn (n, %)			0,458
Hiếm muộn nam	22 (23,91%)	16 (17,78%)	
Giảm dự trữ BT	16 (17,39%)	13 (14,44%)	
Lạc nội mạc tử cung	4 (4,35%)	5 (5,56%)	
Bất thường ống dẫn trứng	17 (18,48%)	12 (13,33%)	
Chưa rõ nguyên nhân	23 (25,00%)	26 (28,89%)	
Khác	10 (10,87%)	18 (20,00%)	
Số chu kỳ điều trị TTON trước đây (n, %)			0,673
0	57 (61,96%)	53 (58,89%)	
1	26 (28,26%)	23 (25,56%)	
2	5 (5,43%)	9 (10,00%)	
3	4 (4,35%)	5 (5,56%)	

Đặc điểm chu kỳ chuyển phôi trữ của bệnh nhân trong nghiên cứu được trình bày trong *Bảng 2*.

Bảng 2. Đặc điểm chu kỳ chuyển phôi trữ

Đặc điểm	NC (N = 92)	AC (N = 90)	Giá trị p
Độ dày NMTC vào ngày chuyển phôi (mm)	10,50±1,61	10,86±1,08	0,139
Số phôi chuyển vào buồng tử cung (n, %)			0,625
1	38 (41,30%)	33 (36,67%)	

Bảng 4. Phân tích hồi quy đơn biến, đa biến các yếu tố liên quan đến tỷ lệ trẻ sinh sống sau chuyển phôi trữ

Đặc điểm	Sinh sống (N = 67)	Không sinh sống (N = 115)	OR [KTC 95%] và giá trị P	
			Đơn biến	Đa biến
Phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung				
AC	31 (46,27%)	59 (51,30%)	Tham chiếu	-
NC	36 (53,73%)	56 (48,70%)	1,22 [0,67-2,25]; 0,517	-
Tuổi phụ nữ	30,96±4,98	32,65±4,89	0,93 [0,87-0,99]; 0,028	1,06 [0,94-1,22]; 0,358
AMH	21,63±3,03	21,56±2,53	1,01 [0,90-1,13]; 0,86	-

Đặc điểm	NC (N = 92)	AC (N = 90)	Giá trị p
2	54 (58,70%)	57 (63,33%)	
Số phôi tốt chuyển vào buồng tử cung (n, %)			0,254
0	20 (21,74%)	12 (13,33%)	
1	43 (46,74%)	42 (46,67%)	
2	29 (31,52%)	36 (40,00%)	
Giai đoạn phôi chuyển			0,181
Ngày 3	42 (45,65%)	51 (56,67%)	
Ngày 5	50 (54,35%)	39 (43,33%)	
Số ngày CBNMTC (ngày)	14,80±3,72	13,22±2,33	0,001

Kết quả thai kỳ của bệnh nhân trong nghiên cứu được trình bày trong *Bảng 3*.

Bảng 3. Kết cục thai kỳ

Đặc điểm	NC (N = 92)	AC (N = 90)	Giá trị p
Tỷ lệ β hCG dương tính (n, %)	42 (45,65%)	47 (52,22%)	0,46
Tỷ lệ thai lâm sàng (n, %)	36 (39,13%)	35 (38,89%)	0,99
Tỷ lệ thai diễn tiến (n, %)	36 (39,13%)	32 (35,56%)	0,73
Tỷ lệ trẻ sinh sống (n, %):	36 (39,13%)	31 (34,44%)	0,616
Đơn thai	31 (86,11%)	27 (87,10%)	
Song thai	5 (13,89%)	4 (12,90%)	
Tỷ lệ thai lạc chỗ (n, %)	0 (0,00%)	1 (1,11%)	0,495
Tỷ lệ sảy thai <12 tuần (n, %)	0 (0,00%)	3 (3,33%)	0,119
Tỷ lệ đa thai (n, %)	6 (6,52%)	6 (6,67%)	0,99
Sinh non (n, %):			
20 – <28 tuần	0 (0,00%)	1 (1,11%)	-
28 – <34 tuần	0 (0,00%)	1 (1,11%)	-
34 – <37 tuần	7 (7,61%)	4 (4,44%)	0,559
Cân nặng trẻ lúc sinh (gr)			
Đơn thai	3054,0±435,9	3277,5±465,8	0,109
Song thai	2612,5±195,9	2525,0±426,8	0,61

Phân tích hồi quy đơn biến và đa biến được tiến hành nhằm xác định các yếu tố độc lập ảnh hưởng đến tỷ lệ trẻ sinh sống. Kết quả phân tích được trình bày trong *Bảng 4*.

Đặc điểm	Sinh sống (N = 67)	Không sinh sống (N = 115)	OR [KTC 95%] và giá trị P	
			Đơn biến	Đa biến
AFC	2,78 [1,93;4,58]	2,76 [1,41;4,43]	1,09 [0,92-1,30]; 0,311	-
BMI	14,00 [9,25;19,00]	13,00 [8,75;21,25]	1,01 [0,98-1,05]; 0,535	-
Thời gian mong con	3,00 [2,00;5,00]	4,00 [2,00;6,00]	0,92 [0,82-1,04]; 0,172	0,83 [0,67-0,99]; 0,048
Số chu kỳ điều trị TTON trước đây				
0	48 (71,64%)	62 (53,91%)	Tham chiếu	Tham chiếu
1	15 (22,39%)	34 (29,57%)	0,57 [0,27-1,16]; 0,125	0,40 [0,12-1,23]; 0,118
2	1 (1,49%)	13 (11,30%)	0,11 [0,00-0,61]; 0,007	0,16 [0,01-1,19]; 0,119
3	3 (4,48%)	6 (5,22%)	0,66 [0,13-2,74]; 0,579	0,34 [0,01-3,54]; 0,404
Loại hiếm muộn				
Nguyên phát	27 (40,30%)	42 (36,52%)	Tham chiếu	-
Thứ phát	40 (59,70%)	73 (63,48%)	0,85 [0,46-1,59]; 0,615	-
Nguyên nhân hiếm muộn				
Hiếm muộn nam	16 (23,88%)	22 (19,13%)	Tham chiếu	-
Giảm dự trữ BT	10 (14,93%)	19 (16,52%)	0,73 [0,26-1,99]; 0,54	-
Lạc nội mạc tử cung	4 (5,97%)	5 (4,35%)	1,10 [0,23-5,01]; 0,898	-
Bất thường ống dẫn trứng	9 (13,43%)	20 (17,39%)	0,63 [0,22-1,73]; 0,369	-
Chưa rõ nguyên nhân	16 (23,88%)	33 (28,70%)	0,67 [0,27-1,63]; 0,376	-
Khác	12 (17,91%)	16 (13,91%)	1,03 [0,38-2,81]; 0,951	-
Độ dày nội mạc tử cung vào ngày chuyển phôi	10,90±1,25	10,53±1,46	1,23 [0,93-1,61]; 0,141	1,05 [0,70-1,58]; 0,799
Số phôi chuyển (n, %)				
1	35 (52,24%)	36 (31,30%)	Tham chiếu	Tham chiếu
2	32 (47,76%)	79 (68,70%)	0,42 [0,22-0,78]; 0,006	0,27 [0,03-1,46]; 0,155
Số phôi tốt chuyển (n, %)				
0	10 (14,93%)	22 (19,13%)	Tham chiếu	Tham chiếu
1	39 (58,21%)	46 (40,00%)	1,84 [0,79-4,55]; 0,16	0,84 [0,09-6,60]; 0,87
2	18 (26,87%)	47 (40,87%)	0,84 [0,33-2,19]; 0,717	4,50 [0,65-42,92]; 0,151
Giai đoạn phôi chuyển				
Ngày 3	22 (32,84%)	71 (61,74%)	Tham chiếu	Tham chiếu
Ngày 5	45 (67,16%)	44 (38,26%)	3,27 [1,75-6,26]; <0,001	6,46 [1,81-27,83]; 0,006
Số ngày CBNMTC (ngày)	14,36±3,26	13,83±3,16	1,05 [0,96-1,16]; 0,281	-

BÀN LUẬN

Nghiên cứu khảo sát tác động của phác đồ chuẩn bị NMTC bằng chu kỳ tự nhiên so với sử dụng nội tiết ngoại sinh trên kết cục CPT lạnh trong điều trị thụ tinh ống nghiệm ở Việt Nam.

Số liệu từ nghiên cứu ghi nhận không có sự khác biệt về tỷ lệ trẻ sinh sống giữa hai phác đồ chuẩn bị NMTC để CPT là phác đồ NC so với AC (39,13% so với 38,89%, p=0,616). Phân tích hồi quy đơn và đa biến cũng ghi nhận phác đồ chuẩn bị NMTC để CPT không phải là yếu tố độc lập tiên lượng khả năng có trẻ sinh sống của CPT. Hai yếu tố độc lập tiên lượng tỷ lệ trẻ sinh sống được ghi nhận là thời

gian mong con và giai đoạn chuyển phôi. Kết quả từ nghiên cứu này tương tự với kết quả của tổng quan gần đây nhất của Glujovsky D (2020) trên thư viện Cochrane. Tổng quan bao gồm 4 nghiên cứu, trên 1285 bệnh nhân khác nhau ghi nhận không có sự khác biệt về tỷ lệ trẻ sinh sống giữa hai phác đồ chuẩn bị NMTC – CPT này (OR=0,97, KTC 95% 0,74 – 1,28, I²=0%, chất lượng bằng chứng rất thấp)⁽⁵⁾. Tương tự, kết quả một phân tích gộp mạng lưới (network meta-analysis) được công bố trên Journal of Assisted Reproduction and Genetics vào đầu năm 2021 cũng ghi nhận xu hướng tương tự trong kết cục tỷ lệ trẻ sinh sống giữa hai phác đồ chuẩn bị NMTC để

CPT. Trong phân tích gộp này, tỷ lệ trẻ sinh sống của các chu kỳ sử dụng phác đồ AC tuy thấp nhất so với hai loại phác đồ NC (NC hoàn toàn và NC cải biên) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (OR=0,85, KTC 95% 0,48 – 1,49)⁽²⁰⁾. Tuy nhiên, cũng trong nghiên cứu này, phân tích gộp theo kiểu cặp đôi (pairwise meta-analysis) trên 113 nghiên cứu quan sát ghi nhận tỷ lệ trẻ sinh sống trong phác đồ AC thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ NC (OR=0,81, KTC 95% 0,70 – 0,93). Tương tự, một nghiên cứu hồi cứu công bố trước đó (năm 2019), khảo sát trên một số lượng lớn chu kỳ CPT (3126 chu kỳ sử dụng phác đồ NC và 8139 chu kỳ sử dụng phác đồ AC) tại Pháp trong thời gian 4 năm từ 2012 đến 2016, ghi nhận tỷ lệ trẻ sinh sống của phác đồ NC cao hơn phác đồ AC có ý nghĩa thống kê (18,8% so với 16,9%, p=0,003)⁽²¹⁾. Nghiên cứu hồi cứu có cỡ mẫu lớn nhất đến hiện tại ở đối tượng bệnh nhân trẻ tuổi (dưới 30 tuổi) của Liu X (2020) khảo sát trên 1846 chu kỳ CPT cũng ghi nhận kết quả tương tự. Tỷ lệ trẻ sinh sống ở phác đồ NC được ghi nhận cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ AC (61,73% so với 55,11%, p=0,033)⁽²²⁾. Như vậy, tới thời điểm hiện tại, chưa có bằng chứng đủ chất lượng để xác nhận ảnh hưởng của hai phác đồ NC và AC lên kết cục trẻ sinh sống ở các chu kỳ CPT.

Các biến chứng của điều trị như tỷ lệ sẩy thai giữa hai phác đồ chuẩn bị NMTC cũng là vấn đề được quan tâm. Sử dụng nội tiết ngoại sinh mà chủ yếu là estradiol làm tăng nguy cơ tạo các mảng vi huyết khối trong mao mạch. Các mảng vi huyết khối này có thể tác động tiêu cực đến quá trình hình thành bánh nhau; qua đó, làm tăng nguy cơ sẩy thai. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt về tỷ lệ sẩy thai trước 12 tuần của phác đồ NC so với AC (0% so với 3,33%, p=0,119). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không khác biệt so với hai phân tích gộp đã được đề cập trong phần trước của Glujovsky D (2020) (OR 0,64, KTC 95% 0,25 – 1,63; số bệnh nhân=485; số nghiên cứu = 3; I²=0%,

chất lượng bằng chứng rất thấp) cũng như Wu và cộng sự (2021) (OR=1,07, KTC 95% 0,79 – 1,43)^(5,20). Một điểm quan trọng cần lưu ý là mặc dù khác biệt không có ý nghĩa thống kê, nhưng xu hướng sẩy thai trong hai nghiên cứu vừa nêu ở phác đồ AC là cao hơn so với NC. Đặc điểm này được ghi nhận trong nghiên cứu của Liu X (2020) với tỷ lệ sẩy thai ở phác đồ NC thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ AC (8,37% so với 13,69%, p=0,034)⁽²²⁾. Tương tự, các báo cáo hồi cứu lớn gần đây cũng ghi nhận tỷ lệ sẩy thai thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở phác đồ NC so với phác đồ AC (lần lượt, 25,7% so với 36,5%, p < 0,005 và 22,3% so với 38,4%, p < 0,001)^(21,23).

Điểm mạnh của nghiên cứu này là báo cáo các kết cục dài hạn gồm tỷ lệ trẻ sinh sống và các kết cục trẻ sơ sinh giữa 2 phác đồ NC và AC. Hạn chế của đề tài là thiết kế hồi cứu nên không có dữ liệu về tỷ lệ hủy chu kỳ do chuẩn bị NMTC không thành công và kết cục về bệnh lý trong thai kỳ như tăng huyết áp, đái tháo đường, xuất huyết trước sinh. Ngoài ra, một hạn chế khác của nghiên cứu là cỡ mẫu còn nhỏ mặc dù kiểm định năng lực mẫu có thể phát hiện sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu là 10%. Hiện tại, chúng tôi đang thực hiện nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng (NCT 04804020) so sánh hiệu quả của các phác đồ chuẩn bị NMTC để CPT, bao gồm AC, NC và NC cải biên⁽²⁴⁾.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu bước đầu ghi nhận không có sự tác động của phác đồ chuẩn bị NMTC trên kết cục điều trị CPT lạnh ở người phụ nữ Việt Nam. Cần kết quả từ các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng để có thể đưa ra nhận định chắc chắn hơn về vấn đề này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Polyzos NP, Drakopoulos P, Parra J, Pellicer A, Santos-Ribeiro S, Toumaye H, Bosch E, Garcia-Velasco J (2018). Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including ~ 15,000 women. *Fertility and Sterility*, 110 (4):661-670. e661.

2. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P (2019). Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Human Reproduction Update*, 25(1):2-14.
3. Wei D, Legro RS, Chen Z-J (2020). The cumulative live birth rate after a freeze-only strategy versus a conventional fresh embryo transfer strategy: a call for more level 1 evidence. *BMC Medicine*, 18 (1):1-3.
4. Zacà C, Bazzocchi A, Pennetta F, Bonu MA, Coticchio G, Borini A (2018). Cumulative live birth rate in freeze-all cycles is comparable to that of a conventional embryo transfer policy at the cleavage stage but superior at the blastocyst stage. *Fertility and Sterility*, 110 (4):703-709.
5. Glujovsky D, Pesce R, Fiszbañ G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A (2010). Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 20(1):CD006359.
6. Irani M, Robles A, Gunnala V, Reichman D, Rosenwaks Z (2017). Optimal parameters for determining the LH surge in natural cycle frozen-thawed embryo transfers. *Journal of Ovarian Research*, 10(1):1-7.
7. Montagut M, Santos-Ribeiro S, De Vos M, Polyzos N, Drakopoulos P, Mackens S, Van De Vijver A, Van Landuyt L, Verheyen G, Tournaye H (2016). Frozen-thawed embryo transfers in natural cycles with spontaneous or induced ovulation: the search for the best protocol continues. *Human Reproduction*, pp.1-8.
8. Weissman A, Horowitz E, Ravhon A, Steinfeld Z, Mutzafi R, Golan A, Levran D (2011). Spontaneous ovulation versus HCG triggering for timing natural-cycle frozen-thawed embryo transfer: a randomized study. *Reproductive Biomedicine Online*, 23(4):484-489.
9. Weissman A, Levin D, Ravhon A, Eran H, Golan A, Levran D (2009). What is the preferred method for timing natural cycle frozen-thawed embryo transfer? *Reproductive Biomedicine Online*, 19(1):66-71.
10. Conrad KP, von Versen-Höyneck F, Baker VL (2021). Potential role of the corpus luteum in maternal cardiovascular adaptation to pregnancy and preeclampsia risk. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, S0002-9378(21)00888-7.
11. Fu Y, Chen D, Cai B, Xu Y, Zhu S, Ding C, Wang Y, Wang J, Li R, Guo J (2021). Comparison of two mainstream endometrial preparation regimens in vitrified-warmed embryo transfers after PGT. *Reproductive Biomedicine Online*, S1472-6483(21)00439-9.
12. Singh B, Reschke L, Segars J, Baker VL (2020). Frozen-thawed embryo transfer: the potential importance of the corpus luteum in preventing obstetrical complications. *Fertility and Sterility*, 113(2):252-257.
13. von Versen-Höyneck F, Schaub AM, Chi YY, Chiu KH, Liu J, Lingis M, Stan Williams R, Rhoton-Vlasak A, Nichols WW, Fleischmann RR (2019). Increased preeclampsia risk and reduced aortic compliance with in vitro fertilization cycles in the absence of a corpus luteum. *Hypertension*, 73(3):640-649.
14. Wang Z, Liu H, Song H, Li X, Jiang J, Sheng Y, Shi Y (2020). Increased risk of pre-eclampsia after frozen-thawed embryo transfer in programming cycles. *Frontiers in Medicine*, 7:104.
15. Fritz R, Jindal S, Feil H, Buyuk E (2017). Elevated serum estradiol levels in artificial autologous frozen embryo transfer cycles negatively impact ongoing pregnancy and live birth rates. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 34(12):1633-1638.
16. Direito A, Bailly S, Mariani A, Ecochard R (2013). Relationships between the luteinizing hormone surge and other characteristics of the menstrual cycle in normally ovulating women. *Fertility and sterility*, 99(1):279-285. e273.
17. Testart J, Frydman R, Feinstein MC, Thebault A, Roger M, Scholler R (1981). Interpretation of plasma luteinizing hormone assay for the collection of mature oocytes from women: definition of a luteinizing hormone surge-initiating rise. *Fertility and sterility*, 36(1):50-54.
18. Dougherty MP, Morin SJ, Juneau CR, Neal SA, Scott RT (2017). Fewer than 9 days of estrogen exposure prior to progesterone initiation results in lower pregnancy rates in programmed frozen embryo transfer cycles. *Fertility and Sterility*, 107(3):e11-e12.
19. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, van der Poel S (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility*, 108(3):393-406.
20. Wu H, Zhou P, Lin X, Wang S, Zhang S (2021). Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 38(8):1913-1926.
21. Vinsonneau L, Porcu-Buisson G, Pessione F, Chevalier N, Galey J, Ahdad N, Ayel J, Rongieres C, Cedrin-Dumerin I, Bouet P (2019). Artificial cycle for frozen embryo transfer is associated with increased miscarriage rate compared to natural/stimulated cycle: a large multicenter cohort study (14421 cycles). *Human Reproduction*, 34:11-11.
22. Liu X, Shi W, Shi J (2020). Natural cycle frozen-thawed embryo transfer in young women with regular menstrual cycles increases the live-birth rates compared with hormone replacement treatment: a retrospective cohort study. *Fertility And sterility*, 113(4):811-817.
23. Mubarak S, Acharyya S, Viardot-Foucault V, Tan H, Phoon J (2019). A Comparison of the Miscarriage and Live Birth Rate for Frozen Embryo Transfer According to Two Endometrial Preparations: Natural or Primed with Estrogens. *Fertility & Reproduction*, 1(01):43-49.
24. Vương Thị Ngọc Lan (2021). The Effectiveness and Safety of the Three Endometrial Preparation Protocols for Frozen Embryo Transfer Natural Cycle, Modified Natural Cycle and Artificial Cycle: a Randomized Controlled Trial. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04804020>.

Ngày nhận bài báo: 12/12/2021
 Ngày nhận phản biện nhận xét bài báo: 10/02/2022
 Ngày bài báo được đăng: 15/03/2022