

KẾT QUẢ LÂM SÀNG PHÁC ĐỒ CHUẨN BỊ NIÊM MẠC BẰNG CHU KỲ TỰ NHIÊN CẢI TIẾN VÀ CHU KỲ NHÂN TẠO TRÊN BỆNH NHÂN CHUYỂN PHÔI TRỮ

Phạm Thị Mỹ^{1,✉}, Hồ Sỹ Hùng^{2,3}, Lê Thị Thu Hiền¹

Nguyễn Thị Huyền Trang¹, Phạm Thị Mỹ Hạnh¹

¹Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội

²Bệnh viện Phụ sản Trung ương

³Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng trên 167 bệnh nhân chuyển phôi trữ từ 8/2022 - 3/2023 tại Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội. Kết quả cho thấy tuổi trung bình ở 2 nhóm lần lượt là 31 ± 5 phác đồ tự nhiên, 30 ± 5 phác đồ nhân tạo. Độ dày niêm mạc tử cung ngày khởi động progesterone ở nhóm chu kỳ tự nhiên, nhóm nhân tạo lần lượt là $10,99 \pm 1,46$ và $10,70 \pm 1,06$ mm. Chưa thấy có sự khác biệt về tỷ lệ thai lâm sàng, làm tổ, thai diễn tiến giữa 2 nhóm; $p > 0,05$. Phân tích các mô hình có hiệu chỉnh tuổi, chỉ số khối cơ thể, thời gian vô sinh, loại vô sinh, tiền sử lưu sảy thai, số lần chuyển phôi thất bại, niêm mạc tử cung ngày khởi động progesterone, tổng số phôi chuyển, tổng số phôi tốt cho thấy tỷ lệ có thai lâm sàng ở nhóm chu kỳ nhân tạo có xu hướng cao hơn so với nhóm chu kỳ tự nhiên, tuy nhiên mối liên quan chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Việc lựa chọn phác đồ chuẩn bị niêm mạc tử cung để chuyển phôi trữ tùy thuộc vào việc cá thể hóa cho bệnh nhân và từng trung tâm.

Từ khóa: Chu kỳ tự nhiên, chu kỳ nhân tạo, chuẩn bị niêm mạc tử cung, chuyển phôi trữ.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê tỷ lệ vô sinh tại Việt Nam khoảng 7,7%, vấn đề vô sinh đang là một gánh nặng của ngành y tế Việt Nam.¹ Thụ tinh trong ống nghiệm là phương pháp hỗ trợ sinh sản tiên tiến nhất hiện nay cho các cặp vợ chồng này. Sự chấp nhận của niêm mạc tử cung là một trong những yếu tố quyết định các kết quả của chu kỳ thụ tinh ống nghiệm. Hiện chuyển phôi trữ lạnh được thực hiện khá phổ biến ở hầu hết các trung tâm thụ tinh ống nghiệm trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Chuyển phôi trữ làm giảm đáng kể nguy cơ hội chứng quá kích buồng trứng, 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.^{2,3} Hiện có rất nhiều các phác đồ chuẩn bị niêm mạc tử cung để chuẩn bị tốt nhất cho sự tiếp nhận của niêm mạc tử cung trong chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh. Bao gồm phác đồ chu kỳ nhân tạo sử dụng hormone ngoại sinh Estradiol và Progesterone, phác đồ chu kỳ tự nhiên thực thụ và chu kỳ tự nhiên cải tiến, phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ. Trong đó, phác đồ chu kỳ nhân tạo và phác đồ chu kỳ tự nhiên cải tiến là 2 phác đồ được sử dụng phổ biến.⁴ Tuy nhiên, hiện vẫn chưa có phác đồ chuẩn bị niêm mạc tử cung nào cho thấy ưu việt nhất để lựa chọn sử dụng cho tất cả các đối tượng

Tác giả liên hệ: Phạm Thị Mỹ

Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội

Email: mypt@afhanoi.com

Ngày nhận: 09/06/2023

Ngày được chấp nhận: 01/07/2023

bệnh nhân, mà việc lựa chọn này sẽ phụ thuộc vào cá thể hóa từng bệnh nhân và điều kiện của từng trung tâm.⁵ Vậy, đối với nhóm bệnh nhân có chu kỳ kinh đều, chuẩn bị niêm mạc chuyển phôi trữ thì phác đồ nào cho thấy hiệu quả tối ưu và thuận tiện cho bệnh nhân hơn? Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *So sánh kết quả lâm sàng ở nhóm bệnh nhân chuyển phôi trữ sử dụng phác đồ chuẩn bị niêm mạc bằng chu kỳ tự nhiên cải tiến và chu kỳ nhân tạo.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Bệnh nhân (BN) chuyển phôi trữ từ tháng 8/2022 đến tháng 3/2023 tại Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Tuổi ≤ 40; Bệnh nhân chuyển phôi ngày 5; Chu kỳ kinh đều 28 - 35 ngày, không dao động quá 4 ngày. Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Có nang tồn dư; xin noãn; PGT-A; Lạc nội mạc trong cơ tử cung; Dính buồng tử cung, khuyết sẹo mổ lấy thai; Bệnh lý u xơ tử cung to ≥ 50mm, hoặc loại L0-L2.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng.

Cỡ mẫu

$$n = 2 \left(\frac{Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}}{ES} \right)^2$$

$$ES = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sigma}$$

Với n là cỡ mẫu mỗi nhóm, giá trị trung bình và độ lệch chuẩn (μ và δ) lần lượt ở phác đồ chuẩn bị niêm mạc bằng chu kỳ tự nhiên cải tiến và chu kỳ nhân tạo lần lượt là $9,91 \pm 2,05\text{mm}$ vs $8,95 \pm 1,53\text{mm}$; với sai lầm loại I là 0,05; lực thống kê 80% → n ở mỗi nhóm = 72 bệnh nhân.⁶

Tính đến 4/2023 chúng tôi thu thập được trên

173 đối tượng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Tuy nhiên, trong quá trình theo dõi, 84 bệnh nhân ở nhóm chu kỳ nhân tạo có 1 bệnh nhân hủy chu kỳ, 89 bệnh nhân ở nhóm chu kỳ tự nhiên có 3 bệnh nhân bỏ, 2 bệnh nhân hủy chu kỳ. Vì vậy, thực tế nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 167 bệnh nhân, trong đó 83 bệnh nhân ở chu kỳ nhân tạo và 84 bệnh nhân ở nhóm chu kỳ tự nhiên cải tiến.

Phương pháp chọn mẫu

Đối tượng đáp ứng các tiêu chí đủ điều kiện và sẵn sàng tham gia sẽ được phân bổ ngẫu nhiên vào một trong hai phác đồ theo tỷ lệ 1:1 vào ngày 2 - 3 chu kỳ kinh nguyệt. Mã số bệnh nhân được cho vào các phong bì kín, nghiên cứu viên độc lập sẽ chọn ngẫu nhiên theo thứ tự của bệnh nhân vào 2 phác đồ chuẩn bị niêm mạc bằng chu kỳ tự nhiên cải tiến và chu kỳ nhân tạo.

Công cụ thu thập thông tin: Bệnh án nghiên cứu được thiết kế sẵn.

Biến số, chỉ số nghiên cứu

- Đặc điểm chung: tuổi, loại vô sinh, nguyên nhân vô sinh, tiền sử mang thai, tiền sử sảy/lưu thai, tiền sử can thiệp thủ thuật nạo hút buồng tử cung; tiền sử chuyển phôi thất bại.

- Đặc điểm chuẩn bị niêm mạc:

+ Phác đồ chuẩn bị niêm mạc: Chu kỳ nhân tạo, chu kỳ tự nhiên cải tiến.

+ Thời gian chuẩn bị niêm mạc.

+ Niêm mạc tử cung.

- Đặc điểm phôi: tổng số phôi chuyển, chất lượng phôi.

- Đặc điểm kết quả lâm sàng: tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ thai diễn tiến, tỷ lệ sảy thai.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tính:

+ Tỷ lệ làm tổ tính bằng số túi thai trên siêu âm trên tổng số phôi chuyển.

+ Tỷ lệ thai lâm sàng tính bằng ca có tim thai

trên tổng số chu kỳ chuyển phôi.

Phương pháp tiến hành

Nhóm chu kỳ nhân tạo: chu kỳ chuyển phôi trừ được chuẩn bị niêm mạc tử cung bằng nội tiết ngoại sinh. Bệnh nhân được siêu âm kiểm tra vào ngày 2 chu kỳ, niêm mạc và buồng trứng. Bác sĩ điều trị cho thuốc Estradiol valerate đường uống (Valiera 2mg hoặc Progynova 2mg) liều 4 - 10mg tùy tiền sử bệnh nhân niêm mạc dày hay mỏng, có tiền sử tách dính BTC, polyp BTC, độ dày niêm mạc tử cung ngày 2, độ dày niêm mạc tử cung ngày báo phôi, tiền sử chuyển phôi và tiền sử thai kỳ. Hẹn bệnh nhân ngày 9 chu kỳ siêu âm niêm mạc tử cung. Nếu niêm mạc ≥ 7 mm duy trì liều thuốc hẹn 4 ngày sau siêu âm lại. Nếu niêm mạc < 7 mm tăng liều thêm 2 - 4mg, hẹn 4 ngày sau siêu âm lại. Ngày 13 chu kỳ kinh: Nếu niêm mạc ≥ 9 mm, khởi động Progesterone 800mg dạng vi hạt đặt âm đạo (Utrogestan 200mg hoặc Cyclogest 400mg) và chuyển phôi vào sau 5 ngày với phôi ngày 5, kết hợp giảm liều Estradiol valerate 2 - 4mg hoặc duy trì liều tùy từng trường hợp. Nếu niêm mạc < 9 mm tăng liều 2 - 4mg tối đa 12mg, hẹn 3 ngày sau khám lại. Khởi động Progesterone 800mg đặt âm đạo dạng vi hạt (Utrogestan 200mg, Cyclogest 400mg) khi niêm mạc tử cung ≥ 9 mm, không quá 21 ngày duy trì liều E2. Chuyển phôi sau 5 ngày bổ sung Progesterone đối với phôi ngày 5.

Nhóm chuẩn bị niêm mạc bằng chu kỳ tự nhiên cải tiến: Bệnh nhân không dùng thuốc và theo dõi nang noãn và niêm mạc tử cung qua siêu âm đầu dò âm đạo. Bệnh nhân được kiểm tra vào ngày 2 chu kỳ kinh, siêu âm niêm mạc và buồng trứng. Hẹn bệnh nhân ngày 9 chu kỳ kinh đến siêu âm kiểm tra niêm mạc, và nang noãn. Nếu có nang trội kích thước ≥ 11 mm, niêm mạc hình thái 3 lá, hẹn ngày 13 chu kỳ siêu âm lại. Khi kích thước nang trội trên 14mm sẽ hẹn bệnh nhân theo tiến độ phát triển nang

trứng mỗi ngày 2mm, đến 18mm (sau 3 ngày). Trường hợp đủ điều kiện niêm mạc tử cung ≥ 9 mm và có nang trội 18mm, xét nghiệm nồng độ LH, Estradiol, Progesterone, bệnh nhân được tiêm 1 liều hCG 5000UI để trưởng thành noãn. Cho Progesterone đặt âm đạo dạng vi hạt 800 mg/ngày (Utrogestan 200mg hoặc Cyclogest 400mg) sau tiêm hCG 36 giờ. Chuyển phôi sau 5 ngày với phôi ngày 5.

Xử lý số liệu

Số liệu được nhập bằng phần mềm Epidata 3.1. Làm sạch và phân tích bằng phần mềm STATA 17.0. Kết quả trình bày theo dạng bảng tần số, tỷ lệ cho biến định tính, giá trị trung bình, độ lệch chuẩn cho biến định lượng. Phân tích một số yếu tố liên quan của phác đồ chuẩn bị niêm mạc đến kết cục lâm sàng bằng mô hình hồi quy logistic đa biến có hiệu chỉnh các yếu tố về tuổi, BMI, loại vô sinh, nguyên nhân vô sinh, tiền sử sảy/lưu thai, tiền sử chuyển phôi thất bại, niêm mạc tử cung ngày 2, niêm mạc tử cung ngày rã phôi, tổng số phôi chuyển, số phôi tốt.

3. Đạo đức nghiên cứu

Trước khi tham gia nghiên cứu đối tượng được tư vấn, giải thích, mời tham gia nghiên cứu và kí bản chấp thuận tham gia nghiên cứu. Các thông tin do đối tượng cung cấp chỉ phục vụ cho mục tiêu nghiên cứu; trong quá trình thu thập số liệu, đối tượng được giới thiệu mục tiêu của nghiên cứu và tư vấn nếu có vấn đề. Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng đề tài cơ sở 2022 số 57/2022/QĐ-BVNH của Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội và Hội đồng đạo đức của Viện Y học Đỉnh Tiên Hoàng (IRB 2301).

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình chung ở nhóm chu kỳ tự

nhiên 31 tuổi, nhóm chu kì nhân tạo là 30 tuổi; với chỉ số BMI ở ngưỡng bình thường ở cả 2 nhóm. Thời gian vô sinh lần lượt ở từng nhóm 3,83 năm và 3,46 năm. Nguyên nhân vô sinh phổ biến tinh trùng yếu (40,5% và 34,9%); tắc vòi tử cung (32,1% và 24,1%). Tỷ lệ từng sảy

lưu thai trước đó 57,4% và 57,6%; tỉ lệ đã từng can thiệp buồng tử cung lần lượt 64,8% và 57,5%. Các đặc điểm này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm, $p > 0,05$. Tổng số phôi chuyển, số phôi tốt được chuyển tương đồng ở 2 nhóm.

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Chu kì tự nhiên cải tiến (n = 84)	Chu kì nhân tạo (n = 83)	p
Tuổi (TB ± SD)	31 ± 5	30 ± 5	0,17
BMI (TB ± SD)	21,27 ± 2,41	21,21 ± 2,50	0,83
Thời gian vô sinh (TB ± SD) (năm)	3,83 ± 2,38	3,46 ± 2,09	0,28
Nguyên nhân vô sinh (n (%)):			
Tinh trùng yếu	34 (40,5)	29 (34,9)	0,46
Tắc vòi tử cung	27 (32,1)	20 (24,1)	0,25
Không có tinh trùng	10 (11,9)	10 (12,1)	0,98
Không rõ nguyên nhân	12 (14,3)	22 (26,5)	0,05
Giảm dự trữ buồng trứng	9 (10,8)	4 (4,8)	0,12
Lạc nội mạc tử cung	1 (1,2)	1 (1,2)	-
Tỷ lệ đã từng lưu sảy trước n (%)	31/54 (57,4)	19/33 (57,6)	0,99
Đã từng can thiệp buồng tử cung n (%)	35/54 (64,8)	19/33 (57,6)	0,50
Từng phẫu thuật tách dính buồng tử cung n (%)	5 (6,0)	9 (11,0)	0,24
Số lần chuyển phôi thất bại (TB ± SD)	0,32 ± 0,70	0,50 ± 0,76	0,07
Tổng số phôi chuyển (TB ± SD)	1,36 ± 0,51	1,36 ± 0,48	0,96
Số phôi tốt được chuyển			
1	77 (91,7)	75 (90,4)	0,77
2	7 (8,3)	8 (9,6)	

2. Đặc điểm chuẩn bị niêm mạc tử cung

Bảng 2. Đặc điểm chuẩn bị niêm mạc tử cung

Đặc điểm niêm mạc	Chu kì tự nhiên cải tiến (n = 84)	Chu kì nhân tạo (n = 83)	p
Niêm mạc tử cung ngày 2 (trung bình ± SD) (mm)	7,27 ± 1,08	7,10 ± 0,95	0,29

Đặc điểm niêm mạc	Chu kỳ tự nhiên cải tiến (n = 84)	Chu kỳ nhân tạo (n = 83)	p
Thời gian chuẩn bị niêm mạc tử cung (trung bình ± SD) (ngày)	14,14 ± 2,19	14,10 ± 0,62	0,85
Niêm mạc tử cung ngày khởi động progesterone (trung bình ± SD) (mm)	10,99 ± 1,46	10,70 ± 1,06	0,15
Niêm mạc tử cung ngày rã phôi (trung bình ± SD) (mm)	11,83 ± 1,91	11,28 ± 1,25	0,02

Niêm mạc tử cung ngày 2 ở nhóm chu kỳ tự nhiên cao hơn so với nhóm chu kỳ nhân tạo; với thời gian chuẩn bị niêm mạc trung bình lần lượt là 14,14 ± 2,19 và 14,10 ± 0,62 ngày; tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Độ dày niêm mạc tử cung ngày khởi động progesterone ở nhóm chu kỳ tự nhiên, nhóm nhân tạo lần lượt là 10,99 ± 1,46 và 10,70 ± 1,06mm; $p > 0,05$.

3. Kết quả lâm sàng

Bảng 3. So sánh kết quả lâm sàng giữa 2 phác đồ

Chuẩn bị nội mạc	Chu kỳ tự nhiên cải tiến ^{ref} (n = 84) (n, %)	Chu kỳ nhân tạo (n = 83) (n, %)	p
Tỷ lệ làm tổ	71/90 (78,9)	76/91 (83,5)	0,93
Thai lâm sàng	59 (70,2)	62 (74,7)	0,52
Tỷ lệ thai diễn tiến	48 (57,1)	54 (65,1)	0,30
Tỷ lệ hỏng thai	11 (13,1)	8 (9,6)	0,48

ref: chu kỳ tự nhiên là nhóm tham khảo

Tỷ lệ làm tổ ở nhóm chu kỳ tự nhiên 78,9% thấp hơn so với nhóm chu kỳ nhân tạo (83,5%); tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ thai diễn biến ở nhóm chu kỳ tự nhiên thấp hơn so với nhóm chu kỳ nhân tạo; chưa thấy có mối liên quan giữa phác đồ chuẩn bị niêm mạc tử cung và kết cục thai lâm sàng, thai diễn tiến, sảy thai, với $p > 0,05$.

Phân tích ở các mô hình thô, mô hình hiệu chỉnh yếu tố tuổi, BMI và mô hình hiệu chỉnh các yếu tố khác cho thấy tỷ lệ có thai lâm sàng, thai diễn tiến ở nhóm chu kỳ nhân tạo có xu hướng cao hơn so với nhóm chu kỳ tự nhiên,

tuy nhiên mối liên quan chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (bảng 4).

IV. BÀN LUẬN

Sự gia tăng các chu kỳ điều trị thụ tinh trong ống nghiệm là sự gia tăng của số chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh rã đông tại một trung tâm hỗ trợ sinh sản. Nhiều nghiên cứu đã so sánh hiệu quả của phác đồ theo dõi chu kỳ tự nhiên cải tiến với phác đồ nhân tạo. Các nghiên cứu hiện tại cho thấy hiệu quả của các phác đồ này trong chuyển phôi trữ tương đương nhau.^{7,8}

Kết quả của chúng tôi cho thấy kết quả lâm sàng (tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ thai diễn tiến) ở nhóm chu kỳ tự nhiên cải tiến thấp

Bảng 4. Mối liên quan giữa phác đồ chuẩn bị niêm mạc tử cung và tỷ lệ có thai lâm sàng, thai diễn tiến: phân tích hồi quy ở các mô hình có hiệu chỉnh

Chuẩn bị nội mạc	cOR ^a (95%CI)	aOR ^b (95%CI)	aOR ^c (95%CI)
Thai lâm sàng	1,25 (0,63 - 2,47)	1,1 (0,54 – 2,29)	1,02 (0,12 – 8,55)
Thai diễn tiến	1,40 (0,75-1,33)	1,27 (0,66 – 2,48)	1,38 (0,47 – 4,11)

Chu kỳ tự nhiên là nhóm tham khảo

cOR: crude OR; aOR: adjusted OR

a: Mô hình không hiệu chỉnh bất cứ yếu tố nào; b: Mô hình có hiệu chỉnh tuổi, BMI.

c: Mô hình có hiệu chỉnh tuổi, BMI, thời gian vô sinh, loại vô sinh, tiền sử lưu sảy thai, số lần chuyển phôi thất bại, niêm mạc tử cung ngày khởi động progesterone, tổng số phôi chuyển, tổng số phôi tốt

hơn so với nhóm chu kỳ nhân tạo; tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Trong một số nghiên cứu cũng cho thấy chu kỳ nhân tạo cho kết quả tốt hơn. Nghiên cứu của Givens và cộng sự năm 2009 ghi nhận nhóm sử dụng chu kỳ nhân tạo tỷ lệ có thai cao hơn, tuy nhiên $p > 0,05$.⁷ Đa số các nghiên cứu tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ có thai, thai lâm sàng. Liu, Xitong và cộng sự ghi nhận kết quả lâm sàng, nhóm đối tượng ở chu kỳ nhân tạo có nguy cơ sảy thai cao hơn và tỷ lệ trẻ sinh sống thấp hơn hơn so với phụ nữ trong chu kỳ tự nhiên. Độ dày niêm mạc tử cung ngày khởi động Progesterone trong nhóm tự nhiên là $10,96 \pm 1,62\text{mm}$ cao hơn so với nhóm chu kỳ nhân tạo $10,05 \pm 1,35\text{mm}$; hình thái ngày khởi động Progesteron phần lớn là hình thái B (trong đó nhóm chu kỳ tự nhiên 73,44% thấp hơn so với nhóm chu kỳ nhân tạo 80,15%). Tỷ lệ phôi tốt được chuyển ở nhóm chu kỳ tự nhiên là 67,4% thấp hơn hơn so với nhóm nhân tạo 71,7%. Tỷ lệ làm tổ, tỉ lệ thai lâm sàng ở nhóm chu kỳ nhân tạo cao hơn so với nhóm chu kỳ tự nhiên cải tiến; tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ sảy thai ở nhóm chu kỳ nhân tạo là 9,6% thấp hơn so với nhóm chu kỳ tự nhiên cải tiến 13,1%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.⁸

Một số nghiên cứu đã được công bố về kết quả lâm sàng của các phác đồ chuẩn bị niêm mạc tử cung khác nhau, tuy nhiên kết quả còn mâu thuẫn. Các nghiên cứu trước đây của Kawamura, et al và Kim, et al đã chỉ ra rằng phác đồ chuẩn bị niêm mạc tử cung không có ảnh hưởng đáng kể về mặt thống kê đến kết quả lâm sàng ở bệnh nhân chuyển phôi trữ.^{9,10} Ngược lại, Cardenas Armas, et al; Morozov, et al; Orvieto, et al lại cho rằng phác đồ chuẩn bị niêm mạc tử cung tự nhiên cho kết quả lâm sàng tốt hơn so với phác đồ chu kỳ nhân tạo.¹¹⁻¹³ Kết quả của chúng tôi thực hiện ở Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội phù hợp với kết quả của Kawamura, et al và Kim, et al.^{9,10}

Về tỉ lệ sảy thai giữa hai phác đồ chuẩn bị niêm mạc tử cung cũng là vấn đề được quan tâm, trong kết quả của chúng tôi cho thấy tỉ lệ hỏng thai ở nhóm chu kỳ tự nhiên cải tiến cao hơn nhóm chu kỳ nhân tạo, $p > 0,05$, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Liu, Xitong và cộng sự cho thấy tỷ lệ sảy thai ở phác đồ ở nhóm tự nhiên thấp hơn so với phác đồ nhân tạo (8,37% so với 13,69%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$).⁸ Một số nghiên cứu trước cũng cho rằng di nồng độ estrogen sinh lý có tác động tiêu cực đến quá trình của bánh nhau thông qua việc tăng quá trình tự hủy theo các tế bào lá nuôi,

điều này có thể làm tăng nguy cơ gây sảy thai.¹⁴ Mặt khác, do không có hoàng thể trong các chu kỳ nhân tạo nên thai kỳ 3 tháng đầu hoàn toàn phụ thuộc vào việc bổ sung progesterone ngoại sinh. Quản lý progesterone không đầy đủ có thể cản trở kết quả mang thai. Chu kỳ nhân tạo có thể làm tăng tỷ lệ biến cố thuyên tắc huyết khối và nguy cơ tiền sản giật, điều này cũng dẫn đến tỷ lệ sảy thai cao hơn.¹⁵

Kết quả của nghiên cứu này là báo cáo các kết quả lâm sàng bao gồm thai lâm sàng, thai diễn tiến, sảy thai, và hiện tại nghiên cứu vẫn đang theo dõi các kết cục dài hạn của đối tượng về kết cục trẻ sinh sống, sinh non giữa 2 phác đồ chuẩn bị niêm mạc tử cung tự nhiên cải tiến và chu kỳ nhân tạo.

Đây là thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng để khảo sát kết quả lâm sàng phác đồ chuẩn bị niêm mạc bằng chu kỳ tự nhiên cải tiến và chu kỳ nhân tạo ở bệnh nhân chuyển phôi trữ. Nghiên cứu này được thực hiện tại một trung tâm, do đó tránh được các phác đồ thụ tinh trong ống nghiệm khác nhau và đồng nhất tiêu chuẩn phôi. Tuy nhiên, hạn chế của nghiên cứu là phác đồ thử nghiệm này chỉ dành cho đối tượng vô sinh có rụng trứng.

V. KẾT LUẬN

Độ dày niêm mạc tử cung ngày khởi động progesterone ở nhóm chu kỳ tự nhiên, nhóm nhân tạo lần lượt là $10,99 \pm 1,46$ và $10,70 \pm 1,06$ mm. Chưa thấy có sự khác biệt về tỷ lệ thai lâm sàng, làm tổ, thai diễn tiến giữa 2 nhóm; $p > 0,05$. Phân tích các mô hình có hiệu chỉnh tuổi, BMI, thời gian vô sinh, loại vô sinh, tiền sử lưu sảy thai, số lần chuyển phôi thất bại, niêm mạc tử cung ngày khởi động progesterone, tổng số phôi chuyển, tổng số phôi tốt cho thấy tỷ lệ có thai lâm sàng ở nhóm chu kỳ nhân tạo có xu hướng cao hơn so với nhóm chu kỳ tự nhiên, tuy nhiên mối liên quan chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Viết Tiến, Ngô Văn Toàn, Ngô Thị Ngọc Phụng. *Dịch tễ học vô sinh và các phương pháp điều trị*. Nhà xuất bản Y học 2012.
2. Polyzos NP, Drakopoulos P, Parra J, et al. 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 sterility*. 2018;110(4):661-670. e661.
3. Wei D, Legro RS, Chen Z-J. 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*. 2020;18:1-3.
4. Mumusoglu S, Polat M, Ozbek IY, et al. Preparation of the endometrium for frozen embryo transfer: A systematic review. *Frontiers in Endocrinology*. 2021:831.
5. Glujovsky D, Pesce R, Sueldo C, et al. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane database of systematic reviews*. 2020(10).
6. Fu Y, Shen X, Zhou C. 8. Comparison of natural cycles versus hormone replacement treatment for 2398 frozen - thawed embryo transfer cycles for preimplantation genetic testing patients. *Reproductive BioMedicine Online*. 2019;39:e31.
7. Givens CR, Markun LC, Ryan IP, et al. Outcomes of natural cycles versus programmed cycles for 1677 frozen-thawed embryo transfers. *Reproductive biomedicine online*. 2009;19(3):380-384.
8. Liu X, Shi W, Shi J. 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 sterility* 2020;113(4):811-817.

9. Kawamura T, Motoyama H, Yanaihara A, et al. Clinical outcomes of two different endometrial preparation methods for cryopreserved-thawed embryo transfer in patients with a normal menstrual cycle. *Reproductive medicine Biology*. 2007;6:53-57.

10. Kim YJ, Choi YS, Lee WD, et al. Does a vitrified blastocyst stage embryo transfer program need hormonal priming for endometrial preparation? *Journal of Obstetrics Gynaecology Research*. 2010;36(4):783-788.

11. Cardenas Armas DF, Peñarrubia J, Goday A, et al. Frozen-thawed blastocyst transfer in natural cycle increase implantation rates compared artificial cycle. *Gynecological Endocrinology*. 2019;35(10):873-877.

12. Morozov V, Ruman J, Kenigsberg

D, et al. Natural cycle cryo-thaw transfer may improve pregnancy outcome. *Journal of Assisted Reproduction Genetics*. 2007;24:119-123.

13. Orvieto R, Feldman N, Lantsberg D, et al. Natural cycle frozen-thawed embryo transfer - can we improve cycle outcome? *Journal of assisted reproduction genetics*. 2016;33:611-615.

14. Patel S, Kilburn B, Imudia A, et al. Estradiol elicits proapoptotic and antiproliferative effects in human trophoblast cells. *Biology of reproduction*. 2015;93(3):74, 71-10.

15. Saito K, Kuwahara A, Ishikawa T, et al. Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. *Human Reproduction*. 2019;34(8):1567-1575.

Summary

CLINICAL OUTCOMES OF MODIFIED NATURAL CYCLE VERSUS HORMONE REPLACEMENT THERAPY FOR ENDOMETRIAL PREPARATION FOR FROZEN EMBRYO TRANSFER

A single-center randomized clinical trial was conducted on 167 patients frozen embryo transfer in the period between August 2022 and March 2023 in the Andrology and Fertility Hospital of Hanoi. The results showed that the mean age in mNC and HRT groups was 31 ± 5 and 30 ± 5 years, respectively. The endometrial thickness on the day of Progesterone administration in the mNC group and the HRT group were 10.99 ± 1.46 and 10.70 ± 1.06 mm, respectively. There was no significant difference between 2 groups regarding implantation rate, clinical pregnancy rate, and ongoing pregnancy rate. After adjusting for age, body mass index, duration of infertility, type of infertility, history of miscarriage, number of failed embryo transfers, and endometrial thickness on the day of Progesterone administration, the number of good-quality embryos transferred showed that the clinical pregnancy rate in the HRT was trend higher than that mNC, but the relationship

was not statistically significant with $p > 0.05$. The selection of a regimen to use for endometrial preparation for frozen embryo transfer depends on individualized patient treatment and each center.

Keywords: Modified Natural Cycle, Hormone replacement treatment (HRT), Frozen Embryo Transfer.