

HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA HUYẾT TƯƠNG GIÀU TIỂU CẦU TỰ THÂN TRONG ĐIỀU TRỊ NỘI MẠC TỬ CUNG MỎNG Ở CÁC BỆNH NHÂN THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

Nguyễn Thanh Bình¹, Nguyễn Mạnh Hà¹, Đặng Quang Vinh²
Giang Huỳnh Như³, Thẩm Thị Thu Nga⁴, Lê Đức Thắng⁴
Nguyễn Thị Thanh Tuyền⁴ và Lê Hoàng^{4,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đa khoa Mỹ Đức

³Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh TP. Hồ Chí Minh

⁴Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội

Nghiên cứu nhằm đánh giá tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp bơm huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) tự thân vào buồng tử cung trên 50 bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm có tiền sử nội mạc tử cung (NMTC) mỏng đáp ứng kém với phác đồ hormone thay thế. Kết quả cho thấy chế phẩm PRP đạt nồng độ tiểu cầu trung bình $1247,53 \times 10^6/\text{mL}$ (gấp 5,07 lần máu ngoại vi). Về tính an toàn, không ghi nhận biến cố bất lợi nào được xác định liên quan trực tiếp đến thủ thuật. Về hiệu quả, liệu pháp giúp cải thiện độ dày NMTC có ý nghĩa thống kê từ $5,98 \pm 0,72\text{mm}$ ở các chu kỳ trước lên $7,19 \pm 0,99\text{mm}$ sau can thiệp ($p < 0,001$), giúp 70% (35/50) bệnh nhân đủ điều kiện chuyển phôi. Tỷ lệ thai lâm sàng trong nhóm chuyển phôi đạt 37,1% (13/35). Kết luận, bơm PRP tự thân là phương pháp an toàn và hiệu quả, giúp cải thiện độ dày NMTC và mang lại cơ hội có thai cho nhóm bệnh nhân NMTC mỏng kháng trị.

Từ khoá: Huyết tương giàu tiểu cầu, PRP, nội mạc tử cung mỏng, thụ tinh trong ống nghiệm, thất bại làm tổ.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự thành công của một chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) phụ thuộc vào sự tương tác phức tạp giữa phôi và nội mạc tử cung (NMTC). NMTC có khả năng tiếp nhận tốt là yếu tố tiên quyết cho sự làm tổ thành công của phôi. Tình trạng NMTC mỏng, thường được định nghĩa là có độ dày $< 7\text{mm}$, là một thách thức lâm sàng đáng kể, chiếm một tỷ lệ không nhỏ trong các nguyên nhân gây thất bại làm tổ liên tiếp và hủy chu kỳ chuyển phôi.¹ Các phác đồ điều trị kinh điển sử dụng estrogen ngoại sinh liều cao, đôi

khi kết hợp với các liệu pháp hỗ trợ, vẫn cho thấy hiệu quả hạn chế trên một nhóm bệnh nhân NMTC mỏng. Điều này tạo ra một “khoảng trống” trong điều trị, đòi hỏi sự ra đời của các phương pháp can thiệp mới, hiệu quả hơn.

Huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) tự thân, một chế phẩm sinh học được điều chế từ chính máu của bệnh nhân, chứa nồng độ tiểu cầu và các yếu tố tăng trưởng (PDGF, TGF- β , VEGF...) cao gấp nhiều lần so với máu thông thường.² Dựa trên cơ sở khoa học này, liệu pháp bơm PRP vào buồng tử cung được kỳ vọng sẽ kích thích sự phát triển của lớp nền NMTC, cải thiện tưới máu và làm tăng độ dày NMTC. Mặc dù nhiều nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy những kết quả ban đầu khả quan, tại Việt Nam,

Tác giả liên hệ: Lê Hoàng

Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội

Email: hoangle@tamanhhospital.vn

Ngày nhận: 24/11/2025

Ngày được chấp nhận: 15/12/2025

các dữ liệu lâm sàng bài bản về hiệu quả và tính an toàn của phương pháp này còn hạn chế.²⁻⁷ Do đó, đề tài này được triển khai với mục tiêu:

(1) Đánh giá chất lượng chế phẩm PRP tự thân;

(2) Đánh giá tính an toàn của liệu pháp bơm PRP vào buồng tử cung; và

(3) Đánh giá hiệu quả cải thiện độ dày NMTC và kết quả thai kỳ ở nhóm bệnh nhân NMTC mỏng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Bệnh nhân được tuyển chọn tại 04 trung tâm hỗ trợ sinh sản tại Việt Nam. Tổng cỡ mẫu nghiên cứu là 50 bệnh nhân (10 ở Giai đoạn 1 và 40 ở Giai đoạn 2).

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân nữ (20 - 40 tuổi) thực hiện chuyển phôi đông lạnh; có tiền sử ít nhất 2 lần liên tiếp chuẩn bị NMTC thất bại do NMTC mỏng (tiêu chuẩn “thất bại” được định nghĩa là NMTC < 7mm tại ngày quyết định chuyển phôi hoặc hủy chu kỳ, mặc dù bệnh nhân đã được sử dụng phác đồ Estradiol liều cao tối ưu trong thời gian đủ dài theo đánh giá của bác sĩ điều trị); có độ dày NMTC < 7mm ở ngày 10 - 11 của chu kỳ

chuẩn bị hiện tại; có ít nhất 1 phôi tốt hoặc trung bình; và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh lý lạc nội mạc tử cung (endometriosis) ảnh hưởng trực tiếp đến buồng tử cung (như Adenomyosis hoặc u lạc nội mạc lớn), bệnh lao, tiền sử phá thai ≥ 3 lần, mắc bệnh lý giảm tiểu cầu (số lượng < 150 G/L), hoặc có chống chỉ định với thụ tinh trong ống nghiệm.

2. Phương pháp

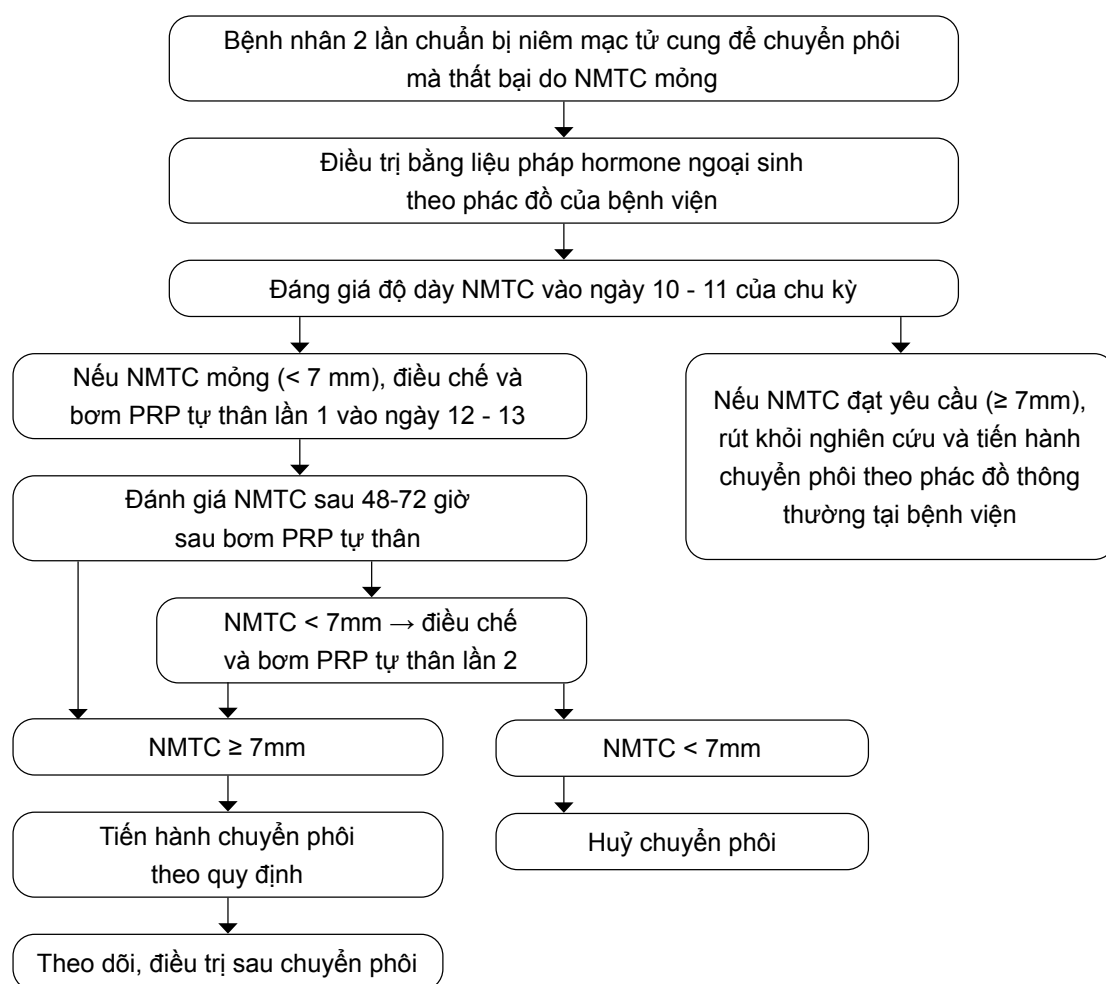
Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế là một thử nghiệm lâm sàng nhẵn mở, tiến cứu, đa trung tâm. Nghiên cứu được chia thành 2 giai đoạn: Giai đoạn 1 (n = 10) tập trung đánh giá tính an toàn và tối ưu hóa quy trình điều chế PRP, và Giai đoạn 2 (n = 40) mở rộng đánh giá hiệu quả lâm sàng.

Nghiên cứu sử dụng thiết kế “bệnh nhân tự làm chứng”, trong đó hiệu quả của chu kỳ can thiệp PRP được so sánh trực tiếp với kết quả từ các chu kỳ điều trị bằng phác đồ hormone thất bại trước đó của chính bệnh nhân đó.

Quy trình nghiên cứu

Quy trình can thiệp được thể hiện trong Sơ đồ nghiên cứu (Sơ đồ 1).



Sơ đồ 1. Sơ đồ nghiên cứu

Chuẩn bị niêm mạc: Bệnh nhân được sử dụng phác đồ chuẩn bị niêm mạc bằng Estradiol Valerate đường uống, bắt đầu từ ngày 2 của chu kỳ kinh. Do đặc điểm đáp ứng kém của nhóm bệnh nhân nghiên cứu, phác đồ không cố định liều cứng nhắc mà tuân thủ nguyên tắc “liều tối đa dung nạp”. Liều khởi đầu thông thường là 6 - 8 mg/ngày. Tại các mốc theo dõi (ngày 7, ngày 10), nếu niêm mạc chưa đạt yêu cầu, liều được điều chỉnh tăng dần (step-up) lên mức tối đa (thường là 12 mg/ngày) hoặc phối hợp thêm Estradiol đường bôi qua da (Oestrogel) tùy theo phác đồ thực hành tại từng trung tâm.

Can thiệp PRP: Tại ngày 10 - 11, nếu NMTC < 7mm, bệnh nhân được bơm PRP (lần 1 vào

ngày 12 - 13). Đánh giá lại sau 48 - 72h, nếu vẫn < 7mm thì bơm lần 2.

Đánh giá NMTC: Độ dày NMTC được đo trên mặt cắt dọc giữa (sagittal plane) qua ngã âm đạo, tại vị trí dày nhất, vuông góc với đường giữa buồng tử cung, theo hướng dẫn chuẩn hóa của CFAS để giảm thiểu sai số đo lường.¹

Phương pháp can thiệp và đánh giá

Quy trình điều chế PRP (SOP chuẩn hóa)

Quy trình được tối ưu hóa trong Giai đoạn 1. Quy trình chuẩn hóa cuối cùng được áp dụng như sau: sử dụng bộ kit Tropocells (Hãng Estar Medical, Israel), 22mL máu ngoại vi được ly tâm ở 1500g trong 10 phút tại 20°C. Lớp huyết tương nghèo tiểu cầu (PPP) được loại bỏ và

lớp tiểu cầu được huyền phù để thu 0,5 - 1ml PRP. Sản phẩm PRP sau đó được hoạt hóa bằng phương pháp đông-tan vật lý (đông lạnh -80°C trong 15 phút và rã đông ở 37°C trong 5 phút) trước khi sử dụng.

Quy trình bơm và theo dõi

Bệnh nhân nhin tiểu để có bàng quang căng. Dưới hướng dẫn của siêu âm qua thành bụng, bác sĩ dùng catheter đưa nhẹ nhàng 0,5 - 1ml PRP đã hoạt hóa vào buồng tử cung. Bệnh nhân được theo dõi dấu hiệu sinh tồn 30 phút sau thủ thuật.

Phương pháp đánh giá chất lượng PRP (Giai đoạn 1)

Chất lượng PRP (n = 17 mẫu) được đánh giá qua 3 tiêu chí: (1) Số lượng: Đếm nồng độ tiểu cầu bằng máy Sysmex XP-100; (2) Hiệu suất thu hồi; và (3) Tỷ lệ tiểu cầu/tổng số tế bào sau ly tâm. Nồng độ các yếu tố tăng trưởng (PDGF, VEGF, TGF- β 1) được định lượng bằng kỹ thuật ELISA.

Phương pháp thống kê

Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0. Các biến định lượng được mô tả bằng giá trị trung bình (Mean) và độ lệch chuẩn (SD). Phép kiểm T-test ghép cặp (Paired t-test) hoặc Wilcoxon được sử dụng để so sánh các giá trị trung bình trước và sau điều trị. Phép kiểm Khi bình phương (Chi-square) hoặc Fisher's exact test dùng cho biến định tính. Mức ý nghĩa thống kê được xác định là $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Quốc gia và Bộ Y tế xem xét, phê duyệt qua các Quyết định số 479/QĐ-BYT (20/02/2020), 3281/QĐ-BYT (02/7/2021) và 383/QĐ-BYT (04/02/2025). Tất cả bệnh nhân đều được giải thích rõ về nghiên cứu và ký cam kết tự nguyện tham gia.

III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu đã hoàn thành tuyển chọn và can thiệp trên tổng số 50 bệnh nhân theo đúng cỡ mẫu đã được phê duyệt.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Chỉ số	Giá trị
Tiền sử phẫu thuật buồng tử cung	
0 lần	33/50 (66%)
1 lần	15/50 (30%)
2 lần	2/50 (4%)
Tiền sử điều trị	
Số chu kỳ CBNM đã hủy trước đây ($x \pm SD$)	$2,63 \pm 1,45$
Độ dày NMTC trung bình ở các chu kỳ bị hủy ($x \pm SD$)	$5,98 \pm 0,72\text{mm}$

Quản thể nghiên cứu bao gồm 50 bệnh nhân có tiền sử nội mạc tử cung mỏng, với các đặc điểm chi tiết được trình bày trong Bảng 1. Về tiền sử phẫu thuật buồng tử cung, 66% (33/50) bệnh nhân chưa từng can thiệp, 30% (15/50) đã phẫu thuật 1 lần và 4% (2/50) đã

phẫu thuật 2 lần. Đây là nhóm bệnh nhân có tiền lượng khó khăn, thể hiện qua việc trung bình mỗi bệnh nhân đã có $2,63 \pm 1,45$ chu kỳ chuẩn bị niêm mạc (CBNM) bị hủy trước đó. Độ dày nội mạc tử cung (NMTC) trung bình tại thời điểm hủy các chu kỳ này là $5,98 \pm 0,72\text{mm}$.

Bảng 2. Kết quả đánh giá chất lượng PRP (n = 17 mẫu, Giai đoạn 1)

Chỉ số chất lượng	Trung bình $\pm$ SD
Nồng độ tiểu cầu (PLT) ($10^6/mL$)	1247,53 $\pm$ 509,89
Chênh lệch PLT (PRP/Máu nền) (lần)	5,07 $\pm$ 2,01
Tỷ lệ tiểu cầu/tổng số tế bào sau ly tâm (%)	82,48 $\pm$ 18,50
Nồng độ TGF- β 1 (pg/mL)	31680,48 $\pm$ 9333,31
Nồng độ PDGF (pg/mL)	4344,69 $\pm$ 3412,45

Kết quả phân tích 17 mẫu PRP (thuộc Giai đoạn 1) cho thấy nồng độ tiểu cầu trung bình là $1247,53 \pm 509,89 \times 10^6/mL$, cao gấp $5,07 \pm 2,01$ lần so với máu nền. Tỷ lệ tiểu cầu/tổng số tế

bào sau ly tâm trung bình đạt $82,48 \pm 18,50\%$. Nồng độ các yếu tố tăng trưởng đo được gồm TGF- β 1 là $31680,48 \pm 9333,31$ pg/mL và PDGF là $4344,69 \pm 3412,45$ pg/mL.

Bảng 3. Độ dày niêm mạc tử cung chu kỳ bơm PRP

Chỉ số	Giá trị
Quá trình can thiệp PRP	
Độ dày NMTC trước khi bơm lần 1 ($x \pm SD$)	5,80 $\pm$ 0,64mm
Độ dày NMTC sau khi bơm lần 1 ($x \pm SD$)	6,28 $\pm$ 0,72mm
Kết quả sau can thiệp	
Độ dày NMTC sau can thiệp ($x \pm SD$)	7,19 $\pm$ 0,99mm
Số trường hợp đủ điều kiện chuyển phôi	35 (70%)

Tại chu kỳ can thiệp bằng PRP, độ dày NMTC trung bình trước lần bơm thứ nhất là $5,80 \pm 0,64$ mm. Do đáp ứng chưa tối ưu, có đến 70% (35/50) trường hợp cần thực hiện bơm lần thứ hai, với độ dày NMTC trung bình trước lần bơm này là $6,28 \pm 0,72$ mm. Kết quả sau can

thiệp, liệu pháp PRP giúp cải thiện đáng kể độ dày NMTC (tăng từ $5,98 \pm 0,72$ mm ở các chu kỳ thất bại trước đó lên $7,19 \pm 0,99$ mm sau can thiệp, với $p < 0,001$), giúp 70% (35/50) bệnh nhân đủ điều kiện chuyển phôi.

Bảng 4. So sánh độ dày niêm mạc tử cung trước và sau can thiệp

	Độ dày trung bình (mm)	Chênh lệch trung bình (mm)	p
Trước can thiệp (Chu kỳ bị hủy)	5,98 $\pm$ 0,72	-	-
Sau can thiệp PRP (Chu kỳ nghiên cứu)	7,19 $\pm$ 0,99	+1,21	< 0,001

Kết quả thai kỳ được phân tích trên 35 bệnh nhân được chuyển phôi. Tổng số ca có thai là 13/35 (37,1%), trong đó Giai đoạn 1 (n = 5) có 2 ca và Giai đoạn 2 (n = 30) có 11 ca.

Đánh giá tính an toàn: Kết quả theo dõi trên tổng số 82 lượt thực hiện bơm PRP cho thấy tính an toàn của thủ thuật khi không ghi nhận bất kỳ biến cố bất lợi nào xảy ra trong và ngay sau can thiệp (như nhiễm trùng tử cung, chảy máu kéo dài hay phản ứng dị ứng), đồng thời các chỉ số sinh tồn của bệnh nhân luôn được duy trì ổn định. Trong quá trình theo dõi thai kỳ sau đó, nghiên cứu ghi nhận 10 trường hợp gặp biến cố sản khoa không mong muốn trên 8 bệnh nhân, bao gồm ra máu âm đạo thai sớm (mức độ nhẹ), thai lưu và sảy thai. Đáng chú ý, có 3 trường hợp dọa sảy thai cần nhập viện điều trị được phân loại là Biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE). Tuy nhiên, các biến cố này được nhận định là phù hợp với diễn biến tự nhiên của thai kỳ trên nền nhóm bệnh nhân vốn có nguy cơ cao (tiền sử vô sinh, thụ tinh trong ống nghiệm, niêm mạc tử cung mỏng) và chưa tìm thấy bằng chứng về mối liên quan trực tiếp đến chế phẩm PRP đã sử dụng.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này là một thử nghiệm lâm sàng tiến cứu, đa trung tâm, được thiết kế chặt chẽ, nhằm cung cấp bằng chứng khoa học về việc sử dụng PRP trong điều trị tình trạng NMTC mỏng không đáp ứng với liệu pháp hormone ngoại sinh. NMTC mỏng, thường được định nghĩa là không đạt ngưỡng độ dày cần thiết (tối thiểu là 7mm), là một thách thức nan giải trong hỗ trợ sinh sản, dẫn đến thất bại làm tổ lặp lại và hủy chu kỳ chuyển phôi, đồng thời gây ra gánh nặng tâm lý và tài chính đáng kể cho bệnh nhân.^{1,8-10} Việc sử dụng PRP trong bối cảnh lâm sàng này được kỳ vọng sẽ kích thích sự tăng sinh tế bào, hình thành mạch máu mới, và tái tạo mô thông qua việc giải phóng các yếu tố

tăng trưởng.²

Việc xác lập hồ sơ an toàn là một yêu cầu tiên quyết cho bất kỳ can thiệp mới nào, đặc biệt là các thủ thuật tác động trực tiếp vào buồng tử cung. Nghiên cứu này đã chứng minh tính an toàn của liệu pháp bơm PRP tự thân, với không ghi nhận bất kỳ biến cố bất lợi nào liên quan trực tiếp đến thủ thuật trong số 82 lượt can thiệp trên 50 bệnh nhân. Tính an toàn này được củng cố bởi bản chất tự thân của chế phẩm PRP, giúp loại bỏ hoàn toàn các nguy cơ kinh điển của liệu pháp sinh học như phản ứng miễn dịch hoặc lây truyền tác nhân gây bệnh.

Về phương pháp hoạt hóa, trong khi nhiều tác giả trên thế giới sử dụng các chất hoạt hóa hóa học như Thrombin (nguồn gốc động vật) hay Canxi Clorua, nghiên cứu của chúng tôi ưu tiên sử dụng phương pháp đông-tan vật lý (freeze-thaw).² Phương pháp này tối ưu hóa mức độ an toàn sinh học, giảm thiểu rủi ro lý thuyết về khả năng sinh miễn dịch hoặc ảnh hưởng đến vi môi trường làm tổ của phôi, vốn là những lo ngại đối với các tác nhân hóa học được sử dụng trong một số nghiên cứu quốc tế. Các chỉ số sinh tồn (mạch, nhiệt độ, huyết áp) cũng được duy trì ổn định cao sau can thiệp, khẳng định thủ thuật không gây ra stress sinh lý cấp tính. Biến cố bất lợi nghiêm trọng được ghi nhận là trường hợp dọa sảy thai đã được xác định không liên quan đến liệu pháp PRP.

Một vấn đề lớn hiện nay trong ứng dụng PRP là sự thiếu đồng thuận về quy trình điều chế chuẩn, dẫn đến sự dao động lớn về chất lượng sản phẩm và hiệu quả điều trị giữa các nghiên cứu. Nhiều nghiên cứu trước đây sử dụng các phương pháp điều chế thủ công với nồng độ tiểu cầu không ổn định, thường chỉ gấp 2 - 3 lần mức nền. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã chuẩn hóa quy trình bằng việc sử dụng bộ kit thương mại chuyên dụng (Tropocells), cho phép thu được chế phẩm PRP có nồng độ

tiểu cầu cao gấp 5,07 lần ngưỡng cơ bản, đạt tiêu chuẩn “liệu điều trị” tối ưu theo khuyến cáo của các hiệp hội y học tái tạo.¹¹

Kết quả lâm sàng nổi bật nhất của nghiên cứu là hiệu quả của liệu pháp PRP trên nhóm bệnh nhân có NMTC mỏng kháng trị. Liệu pháp PRP đã cải thiện rõ rệt độ dày NMTC, giúp 70% (35/50) bệnh nhân đạt được độ dày niêm mạc tử cung mục tiêu ($\geq 7\text{mm}$), đủ điều kiện để tiến hành chuyển phôi. Đây là một thành công lâm sàng rất đáng kể, bởi toàn bộ quần thể bệnh nhân này (100%) trước đó đã có tiền sử thất bại chuẩn bị niêm mạc nhiều lần (trung bình 2,63 chu kỳ) chỉ với phác đồ hormone ngoại sinh. Cụ thể, độ dày NMTC trung bình tại thời điểm hủy các chu kỳ trước đó được ghi nhận là $5,98 \pm 0,72\text{mm}$, trong khi độ dày NMTC trung bình cuối cùng đạt được sau can thiệp PRP là $7,19 \pm 0,99\text{mm}$ ($p < 0,001$).

Kết quả của chúng tôi phù hợp với xu hướng của các dữ liệu y văn cập nhật trên thế giới, khẳng định vai trò của PRP đối với nội mạc tử cung mỏng. Năm 2015, Chang và cộng sự¹² đã công bố báo cáo đầu tiên về việc bơm PRP vào buồng tử cung, trong đó cả năm bệnh nhân có niêm mạc tử cung mỏng được điều trị đều đạt được sự gia tăng độ dày NMTC và mang thai thành công. Báo cáo này đã mở đường cho việc sử dụng PRP trong hỗ trợ sinh sản cho phụ nữ có NMTC mỏng. Gần đây, một phân tích gộp (meta-analysis) của Liu X và cộng sự (2024) trên các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đã khẳng định PRP giúp tăng đáng kể độ dày nội mạc tử cung (trung bình $1,23\text{mm}$) và tăng tỷ lệ thai lâm sàng lên gấp 2,04 lần so với nhóm chứng.¹³ Tương tự, nghiên cứu tổng quan toàn diện của Yang Y và cộng sự (2025) cũng ủng hộ việc sử dụng PRP như một liệu pháp hiệu quả cho các trường hợp nội mạc mỏng kháng trị.² Các kết quả hiện tại cho thấy PRP cải thiện đáng kể độ dày NMTC, dựa trên phân tích dữ liệu trước và sau của bệnh nhân và so sánh

với nhóm đối chứng, đều nhất quán với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi.

Cơ chế mà PRP cải thiện độ dày NMTC có thể liên quan đến các cytokine. Một số cytokine, bao gồm PDGF, yếu tố tăng trưởng giống insulin-1, TGF- β 1 và VEGF, có hàm lượng cao trong PRP và thúc đẩy tái tạo mô cũng như sự tăng sinh của tế bào nội mô. PDGF có thể thúc đẩy hiệu quả sự phân bào của các tế bào có nguồn gốc trung mô và đóng một vai trò quan trọng trong việc sản xuất và tái cấu trúc chất nền ngoại bào.¹⁴ PRP được hoạt hóa có thể thúc đẩy sự di chuyển và tăng sinh của các tế bào biểu mô, tế bào gốc trung mô và nguyên bào sợi đệm trong niêm mạc tử cung, thúc đẩy việc làm dày niêm mạc tử cung.¹⁵ VEGF trong PRP thúc đẩy sự hình thành mạch máu mới tại chỗ, từ đó làm tăng nguồn cung cấp máu đến niêm mạc tử cung để hỗ trợ sự phát triển của niêm mạc.^{16,17} Các nghiên cứu lâm sàng cũng đã xác nhận rằng PRP có thể cải thiện lưu lượng máu và khả năng tiếp nhận của niêm mạc tử cung.¹⁴ Hơn nữa, PRP có thể thúc đẩy sự tái tạo của niêm mạc tử cung và giảm xơ hóa niêm mạc tử cung bằng cách điều chỉnh tăng biểu hiện của cytokeratin, homeobox A10 và Ki-67.^{14,18} Thêm vào đó, thời điểm bơm PRP trong chu kỳ chuẩn bị niêm mạc có thể ảnh hưởng đến kết quả. Cơ sở của lựa chọn mốc đánh giá ngày 10 - 11 là khi bệnh nhân đã có đủ thời gian tiếp xúc với Estrogen ngoại sinh liều cao. Nếu tại thời điểm này niêm mạc vẫn $< 7\text{mm}$, chúng tôi mới xác định là bệnh nhân thất bại với phác đồ chuẩn và tiến hành can thiệp PRP. Việc can thiệp vào thời điểm này giúp phân định rõ hiệu quả làm dày niêm mạc là thực sự do tác động của PRP, loại trừ khả năng niêm mạc tự dày lên theo diễn tiến tự nhiên của thời gian dùng thuốc (vốn có thể gây nhiễu nếu bơm quá sớm ở ngày 7 - 9). Cách tiếp cận này giúp chọn lọc đúng nhóm bệnh nhân thực sự cần can thiệp và đánh giá khách quan hơn hiệu quả của liệu pháp.

Về kết cục thai kỳ, tỷ lệ có thai đạt 37,1% (13/35) sau chuyển phôi. Tỷ lệ có thai này là một kết quả tích cực, đặc biệt khi áp dụng trên một quần thể có tiên lượng rất khó khăn, cho thấy PRP không chỉ giúp NMTC dày hơn mà còn cải thiện khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung. Mặc dù, độ dày niêm mạc tử cung chắc chắn quan trọng đối với sự thành công của việc chuyển phôi, việc tăng tỷ lệ mang thai có ý nghĩa hơn. Hầu hết, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc bơm PRP vào buồng tử cung có thể cải thiện tỷ lệ mang thai ở những bệnh nhân có niêm mạc tử cung mỏng thực hiện hỗ trợ sinh sản. Trong một báo cáo được công bố bởi Zadehmodarres và cộng sự vào năm 2017, thai lâm sàng đã đạt được ở năm trong số mười bệnh nhân (50%).¹⁹ Các thử nghiệm lâm sàng tiếp theo và các nghiên cứu thuần tập đã báo cáo tỷ lệ có thai dao động từ 15,6% đến 52,4% sau khi can thiệp với PRP.^{4,7} Nghiên cứu Chang và cộng sự cho thấy thêm rằng việc bơm PRP vào buồng tử cung đã cải thiện tỷ lệ thai lâm sàng (44,12% so với 20%, chuyển phôi nang) và tỷ lệ làm tổ (27,94% so với 11,67%) so với những bệnh nhân không được bơm PRP trong nhóm có niêm mạc tử cung mỏng.²⁰ Hai nghiên cứu RCT khác cũng cho thấy rằng việc bơm PRP vào buồng tử cung trong chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh đã cải thiện tỉ lệ thai lâm sàng ở những bệnh nhân này.^{3,21} Kết quả hiện tại nhất quán với các báo cáo khác cho thấy việc bơm PRP vào buồng tử cung có thể cải thiện kết quả sau chuyển phôi ở những bệnh nhân có niêm mạc tử cung mỏng.

Bên cạnh sự cải thiện về độ dày niêm mạc tử cung, chúng tôi cho rằng hiệu quả lâm sàng của PRP còn đến từ việc cải thiện chất lượng và tính tiếp nhận của nội mạc tử cung. Độ dày niêm mạc chỉ là một chỉ dấu hình thái, trong khi sự thành công của quá trình làm tổ phụ thuộc lớn vào sự tương tác phân tử tại “cửa sổ làm

tổ”. Một phân tích tổng hợp chứng minh sự gia tăng tỷ lệ có thai sau khi bơm PRP vào buồng tử cung ở những bệnh nhân gặp thất bại làm tổ liên tiếp đã chỉ ra rằng PRP có thể điều chỉnh các phản ứng miễn dịch và viêm trong quá trình làm tổ của phôi bằng cách điều chỉnh tăng IL-1 β và điều chỉnh giảm IL-6, IL-8 và các yếu tố gây viêm khác.

Hạn chế chính của nghiên cứu này nằm ở thiết kế đơn nhóm, sử dụng bệnh nhân tự làm chứng (so sánh với quá khứ) mà thiếu một nhóm chứng ngẫu nhiên đồng thời (RCT). Thứ nhất, về tính đồng nhất của phác đồ: Mặc dù, tiêu chuẩn lựa chọn là những bệnh nhân đã thất bại với phác đồ hormone liều cao trước đó, chúng tôi không thể đảm bảo hoàn toàn rằng phác đồ dùng thuốc (loại Estrogen, liều lượng, đường dùng) ở chu kỳ nghiên cứu giống hệt tuyệt đối với các chu kỳ trước đó do sự đa dạng trong thực hành lâm sàng tại các trung tâm. Thứ hai, về diễn tiến tự nhiên: chúng tôi không thể loại trừ hoàn toàn khả năng niêm mạc tử cung tự dày lên do việc kéo dài thời gian dùng thuốc hoặc tăng liều Estrogen đơn thuần trong chu kỳ này mà không cần đến tác dụng của PRP. Mặc dù khả năng này là thấp trên nhóm bệnh nhân có tiền sử “tro” (đáp ứng kém lặp lại), nhưng về mặt khoa học, chỉ có thiết kế RCT mới có thể kiểm soát triệt để yếu tố nhiễu này. Thứ ba, nghiên cứu chưa phân tích riêng biệt được ảnh hưởng của giai đoạn phôi (chuyển phôi ngày 3 so với phôi nang ngày 5) đến tỷ lệ có thai. Do tính chất đa trung tâm, chiến lược nuôi cấy phôi phụ thuộc vào quy trình nội bộ của từng đơn vị và số lượng/chất lượng phôi của từng bệnh nhân nhóm tiên lượng khó này, nên chưa có sự đồng nhất về biến số này trong phân tích cuối cùng. Ngoài ra, cỡ mẫu $n = 50$ là khiêm tốn để phát hiện các biến cố hiếm gặp. Do đó, các kết quả này cần được phiên giải thận trọng và cần được xác nhận bởi các nghiên cứu quy mô lớn hơn.

V. KẾT LUẬN

Quy trình điều chế PRP tự thân được chuẩn hóa cho sản phẩm chất lượng cao với nồng độ tiểu cầu trung bình $1247,53 \times 10^6/\text{mL}$ (gấp 5,07 lần máu nền). Liệu pháp bơm PRP vào buồng tử cung bước đầu cho thấy tính an toàn, không ghi nhận biến cố bất lợi liên quan. Về hiệu quả, kỹ thuật giúp cải thiện đáng kể độ dày nội mạc tử cung (từ 5,98mm lên 7,19mm), giúp 70% bệnh nhân đủ điều kiện chuyển phôi và đạt tỷ lệ thai lâm sàng 37,1%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Liu KE, Hartman M, Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online*. 2019; 39(1): 49-62. doi:10.1016/j.rbmo.2019.02.013.
2. Yang Y, Zhang X, Zhang Y. Platelet-rich plasma therapy for thin endometrium: a comprehensive review. *Arch Gynecol Obstet*. 2025; 312(3): 745-753. doi:10.1007/s00404-025-08077-5.
3. Eftekhar M, Neghab N, Naghshineh E, Khani P. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018; 57(6): 810-813. doi:10.1016/j.tjog.2018.10.007.
4. Aghajanova L, Zhang A, Lathi RB, Huddleston HG. Platelet-rich plasma infusion as an adjunct treatment for persistent thin lining in frozen embryo transfer cycles: first US experience report. *J Assist Reprod Genet*. 2024; 41(2): 483-491. doi:10.1007/s10815-023-02993-8.
5. Salman MM, Zaki AM, El-Gamal HH, Gomaa MF, Osman AA, Farid LA. Effect of intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma in patients with refractory thin endometrium undergoing in vitro fertilization. *Prz Menopauzalny*. 2023; 22(2): 77-82. doi:10.5114/pm.2023.128814.
6. Russell SJ, Kwok YSS, Nguyen TTTN, Librach C. Autologous platelet-rich plasma improves the endometrial thickness and live birth rate in patients with recurrent implantation failure and thin endometrium. *J Assist Reprod Genet*. 2022; 39(6): 1305-1312. doi:10.1007/s10815-022-02505-0.
7. Dogra Y, Singh N, Vanamail P. Autologous platelet-rich plasma optimizes endometrial thickness and pregnancy outcomes in women with refractory thin endometrium of varied aetiology during fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles. *JBRA Assist Reprod*. 2022; 26(1): 13-21. doi:10.5935/1518-0557.20210037.
8. Shufaro Y, Simon A, Laufer N, Fatum M. Thin unresponsive endometrium—a possible complication of surgical curettage compromising ART outcome. *J Assist Reprod Genet*. 2008; 25(8): 421-425. doi:10.1007/s10815-008-9245-y.
9. Zheng Y, Chen B, Dai J, et al. Thin endometrium is associated with higher risks of preterm birth and low birth weight after frozen single blastocyst transfer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 1040140. doi:10.3389/fendo.2022.1040140.
10. Mouhayar Y, Franasiak JM, Sharara FI. Obstetrical complications of thin endometrium in assisted reproductive technologies: a systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2019; 36(4): 607-611. doi:10.1007/s10815-019-01407-y.
11. Berrigan WA, Bailowitz Z, Park A, Reddy A, Liu R, Lansdown D. A Greater Platelet Dose May Yield Better Clinical Outcomes for Platelet-Rich Plasma in the Treatment of

Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy*. 2025; 41(3): 809-817.e2. doi:10.1016/j.arthro.2024.03.018.

12. Chang Y, Li J, Chen Y, et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(1): 1286-1290.

13. Liu X, Qian C, Jiang X, et al. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of thin endometrium: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024; 24(1): 567. doi:10.1186/s12884-024-06741-3.

14. Efendieva Z, Vishnyakova P, Apolikhina I, et al. Hysteroscopic injections of autologous endometrial cells and platelet-rich plasma in patients with thin endometrium: a pilot randomized study. *Sci Rep*. 2023; 13(1): 945. doi:10.1038/s41598-023-27982-w.

15. Aghajanova L, Houshdaran S, Balayan S, et al. In vitro evidence that platelet-rich plasma stimulates cellular processes involved in endometrial regeneration. *J Assist Reprod Genet*. 2018; 35(5): 757-770. doi:10.1007/s10815-018-1130-8.

16. King WJ, Krebsbach PH. Growth factor delivery: how surface interactions modulate release in vitro and in vivo. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012; 64(12): 1239-1256. doi:10.1016/j.addr.2012.03.004.

17. Hajipour H, Farzadi L, Latifi Z, et al. An update on platelet-rich plasma (PRP) therapy in endometrium and ovary related infertilities: clinical and molecular aspects. *Syst Biol Reprod Med*. 2021; 67(3): 177-188. doi:10.1080/19396368.2020.1862357.

18. Jang HY, Myoung SM, Choe JM, et al. Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma on Regeneration of Damaged Endometrium in Female Rats. *Yonsei Med J*. 2017; 58(6): 1195-1203. doi:10.3349/ymj.2017.58.6.1195.

19. Zadehmodarres S, Salehpour S, Saharkhiz N, Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA Assist Reprod*. 2017; 21(1): 54-56. doi:10.5935/1518-0557.20170013.

20. Chang Y, Li J, Wei LN, Pang J, Chen J, Liang X. Autologous platelet-rich plasma infusion improves clinical pregnancy rate in frozen embryo transfer cycles for women with thin endometrium. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(3): e14062. doi:10.1097/MD.00000000000014062.

21. Nazari L, Salehpour S, Hoseini S, Zadehmodarres S, Azargashb E. Effects of autologous platelet-rich plasma on endometrial expansion in patients undergoing frozen-thawed embryo transfer: A double-blind RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2019; 17(6): 443-448. doi:10.18502/ijrm.v17i6.4816.

Summary

EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF AUTOLOGOUS PLATELET-RICH PLASMA IN THE TREATMENT OF REFRACTORY THIN ENDOMETRIUM

This study aimed to evaluate the safety and efficacy of intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma (PRP) in 50 in-vitro fertilization (IVF) patients with a history of refractory thin endometrium unresponsive to standard hormone protocols. Results showed that the standardized PRP preparation yielded a mean platelet concentration of $1247.53 \times 10^6/\text{mL}$ (a 5.07-fold increase from baseline). Regarding safety, no adverse event directly related to the procedure was recorded. In terms of efficacy, the therapy significantly improved endometrial thickness from $5.98 \pm 0.72\text{mm}$ pre-intervention to $7.19 \pm 0.99\text{mm}$ post-intervention ($p < 0.001$), enabling 70% (35/50) of patients to proceed to embryo transfer. The clinical pregnancy rate among transferred patients was 37.1% (13/35). In conclusion, autologous PRP infusion is a safe and effective method for improving endometrial thickness and offering pregnancy chances for patients with refractory thin endometrium.

Keywords: Platelet-Rich Plasma, PRP, Thin Endometrium, In-Vitro Fertilization, Implantation Failure.