

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

HỒ NGỌC ANH VŨ

NGHIÊN CỨU SO SÁNH HIỆU QUẢ CÁC
PHÁC ĐỒ CHUẨN BỊ NỘI MẠC TỬ CUNG
ĐỂ CHUYÊN PHÔI TRỮ LẠNH

Ngành: Sản phụ khoa

Mã số: 9720105

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Thành phố Hồ Chí Minh – Năm 2024

Công trình được hoàn thành tại:

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS.BS. VƯƠNG THỊ NGỌC LAN

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

họp tại

vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh
- Thư viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

1. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1.1. Lý do và tính cấp thiết của nghiên cứu

Thụ tinh ống nghiệm (TTON) lần đầu tiên thành công tại Anh với sự ra đời của Louise Brown năm 1978, một cột mốc lớn trong y học. Từ đó, TTON đã trở thành phương pháp phổ biến để điều trị hiếm muộn. Ban đầu, chuyển phôi tươi là phổ biến, nhưng do tỷ lệ thành công không tăng và nhiều kết cục bất lợi, chuyển phôi trữ (CPT) ngày càng chiếm ưu thế. Theo Ủy ban Giám sát Quốc tế về Kỹ thuật Hỗ trợ Sinh sản, năm 2019, CPT chiếm 72,6% tổng số chu kỳ chuyển phôi, với tỷ lệ trẻ sinh sống là 32,6%.

Để CPT thành công, cần sự đồng bộ giữa chuyển phôi và sự tiếp nhận của nội mạc tử cung (NMTC). Các phương pháp chuẩn bị NMTC bao gồm: chu kỳ tự nhiên (NC – natural cycle), chu kỳ tự nhiên cải biên (mNC – modified natural cycle), và chu kỳ nhân tạo (AC – artificial cycle). Phác đồ NC chi phí thấp do không cần dùng nội tiết ngoại sinh, nhưng ít linh động và tỷ lệ hủy chu kỳ cao. Phác đồ mNC tương tự NC nhưng sử dụng hCG để gây phóng noãn. Phác đồ AC dùng nội tiết ngoại sinh gồm estrogen và progesterone, nhưng có thể tăng biến chứng thai kỳ. Tại Việt Nam, CPT được thực hiện thành công lần đầu năm 2003 và ngày càng phổ biến.

Hiệu quả và tính an toàn của các phác đồ chuẩn bị NMTC vẫn còn tranh cãi. Nhiều nghiên cứu trước đây có những hạn chế như cỡ mẫu nhỏ và dân số không đồng nhất. Chỉ có một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng (RCT) so sánh phác đồ mNC và AC, nhưng sử dụng phương pháp trữ đông phôi là đông lạnh chậm, hiện ít dùng và nghiên cứu dừng khi chưa nhận đủ mẫu. Tổng quan hệ thống của thư viện Cochrane năm 2017 kết luận chưa đủ chứng cứ để xác định phương pháp chuẩn bị NMTC tốt nhất. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện để trả lời câu hỏi: **“Ồ bệnh nhân CPT, phác đồ chuẩn bị NMTC nào (NC, mNC, AC) có tỷ lệ trẻ sinh sống cao hơn?”**

1.2. Mục tiêu nghiên cứu

1. So sánh tỷ lệ trẻ sinh sống của ba phác đồ chuẩn bị NMTC để CPT (NC, mNC, AC).

2. So sánh tỷ lệ các biến chứng sau chuyển phôi (thai ngoài tử cung, sảy thai), tỷ lệ biến chứng thai kỳ (rối loạn tăng huyết áp, đái tháo đường thai kỳ, sinh non), kết cục trẻ sơ sinh và tỷ lệ huỷ chu kỳ của các phác đồ chuẩn bị NMTC để CPT (NC, mNC, AC).

1.3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân 18-45 tuổi, chu kỳ kinh nguyệt bình thường, có chỉ định CPT, đồng ý chuyển ≤ 2 phôi ngày 3 hoặc 1 phôi ngày 5, số chu kỳ điều trị TTON-CPT trước đây ≤ 3 , điều trị tại Đơn vị hỗ trợ sinh sản-Bệnh viện Mỹ Đức, từ 3/2021 đến 3/2023.
- Phương pháp nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng.

1.4. Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

Đây là một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng với cỡ mẫu lớn, so sánh trực tiếp hiệu quả của ba phác đồ chuẩn bị NMTC ở phụ nữ có phóng noãn, CPT. Nghiên cứu cung cấp những dữ liệu lâm sàng liên quan đến việc lựa chọn phương pháp chuẩn bị NMTC tối ưu. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ trẻ sinh sống không có sự khác biệt đáng kể giữa ba phác đồ chuẩn bị NMTC. Đồng thời, các kết cục khác như hiệu quả chuyển phôi, biến chứng sau chuyển phôi, kết quả thai kỳ và kết cục sơ sinh cũng không có sự khác biệt đáng kể giữa các phác đồ này.

Cụ thể, nghiên cứu được thực hiện từ tháng 3/2021 đến tháng 3/2023 trên 1.428 phụ nữ có chỉ định chuẩn bị NMTC để CPT. Các kết quả chính bao gồm:

- Tỷ lệ trẻ sinh sống không có sự khác biệt đáng kể giữa ba phác đồ chuẩn bị NMTC: Chu kỳ tự nhiên so với chu kỳ nhân tạo: 37% so với 34%; RR 1,07, KTC 95% 0,87–1,33. Chu kỳ tự nhiên cải biên so với chu kỳ nhân tạo: 33% so với 34%; RR 0,98, KTC 95% 0,79–1,22.
- Tỷ lệ các biến chứng sau chuyển phôi (thai ngoài tử cung và sảy thai), tỷ lệ các biến chứng thai kỳ (rối loạn tăng huyết áp,

đái tháo đường thai kỳ và sinh non), kết cục trẻ sơ sinh khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

- Tỷ lệ huỷ chu kỳ ở hai phác đồ chu kỳ tự nhiên và chu kỳ tự nhiên cải biên cao hơn rõ rệt so với phác đồ chu kỳ nhân tạo.

Nghiên cứu này cung cấp bằng chứng về hiệu quả và các biến chứng liên quan đến các phác đồ chuẩn bị NMTC, hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng và bệnh nhân trong việc lựa chọn phác đồ chuẩn bị NMTC phù hợp.

1.5. Bố cục của luận án

Luận án gồm 140 trang với các phần: Đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu: 03 trang; Tổng quan tài liệu: 27 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 24 trang; Kết quả: 17 trang; Bàn luận: 23 trang; Kết luận và Kiến nghị: 03 trang. Luận án có 11 hình, biểu đồ, lưu đồ; 17 bảng, và 96 tài liệu tham khảo, trong đó có 05 tài liệu tiếng Việt và 91 tài liệu tiếng Anh.

2. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

2.1. Kỹ thuật thụ tinh ống nghiệm

Kỹ thuật thụ tinh ống nghiệm (TTON) được phát triển từ những năm 1960-1970, mở ra kỷ nguyên mới trong hỗ trợ sinh sản. Bước ngoặt lớn là sự ra đời của em bé thụ tinh trong ống nghiệm đầu tiên, Louise Brown, vào năm 1978 tại Anh, đánh dấu cột mốc quan trọng trong y học sinh sản. Từ đó, TTON liên tục được cải tiến, bao gồm tối ưu hóa quy trình kích thích buồng trứng, chọc hút noãn, nuôi cấy và chuyển phôi. Các kỹ thuật tiên tiến như tiêm tinh trùng vào bào tương noãn và xét nghiệm di truyền tiền làm tổ đã ra đời, giúp tăng tỷ lệ thành công và mở rộng chỉ định điều trị. Hiện nay, TTON là phương pháp quan trọng trong điều trị hiếm muộn, quản lý bệnh lý di truyền và nâng cao chất lượng chăm sóc sức khỏe sinh sản.

Quy trình TTON hiện tại bao gồm nhiều bước nhằm tối ưu hóa khả năng thụ thai. Đầu tiên, buồng trứng người phụ nữ được kích thích bằng nội tiết tố ngoại sinh để tạo ra sự phát triển nhiều nang noãn. Khi nang noãn đạt kích thước mong muốn, bác sĩ sẽ chọc hút noãn dưới hướng dẫn siêu âm qua ngã âm đạo. Sau đó,

noãn và tinh trùng được thụ tinh trong labo nuôi cấy phôi 3-5 ngày trước khi chuyển vào tử cung. Nếu phôi làm tổ thành công, quá trình mang thai sẽ bắt đầu. Phôi dư có thể được trữ lạnh để sử dụng trong tương lai.

2.2. Chuyển phôi và cửa sổ làm tổ của phôi

a. Cửa sổ làm tổ:

Quá trình làm tổ là hiện tượng quan trọng nhất để thiết lập một thai kỳ thành công, phụ thuộc vào sự đồng bộ giữa phôi và NMTC. Cửa sổ làm tổ là một khoảng thời gian (12 – 48 giờ) khi tử cung sẵn sàng tiếp nhận phôi. Sự đồng bộ này là kết quả của chuỗi phản ứng giữa estradiol và progesterone. Nếu lệch pha giữa thời điểm cửa sổ làm tổ và phôi thoát màng, phôi sẽ không được tiếp nhận. Quá trình làm tổ liên quan đến sự tăng trưởng và biệt hóa của NMTC dưới tác động của estradiol và progesterone.

b. Các kỹ thuật chuyển phôi được sử dụng trong thụ tinh ống nghiệm và xu hướng chuyển phôi trữ lạnh hiện nay

Thành công của TTON phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó chuyển phôi là bước cuối cùng và quan trọng nhất. Có hai phương pháp chuyển phôi trong TTON là chuyển phôi tươi (phôi được chuyển vào tử cung ngay sau khi nuôi cấy mà không cần trữ lạnh) và CPT (phôi sau khi nuôi cấy sẽ được trữ lạnh và sau đó rã đông để chuyển vào tử cung đã chuẩn bị nội mạc đầy đủ). Số chu kỳ CPT tăng mạnh nhờ các tiến bộ trong kỹ thuật trữ lạnh và rã đông phôi (vitrification), phác đồ kích thích buồng trứng, và chiến lược giảm đa thai cũng như do các chỉ định cần CPT tăng lên. Trên thế giới, số chu kỳ CPT đã vượt qua chuyển phôi tươi và sẽ còn tiếp tục tăng lên, phản ánh xu hướng chuyển dịch sang CPT trong lựa chọn phương pháp chuyển phôi.

c. Hiệu quả và an toàn của chuyển phôi tươi và chuyển phôi trữ lạnh

- **Tỷ lệ trẻ sinh sống:** Nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan (2018) và Shi (2018) đều không cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ trẻ sinh sống giữa hai phương pháp này. Tuy nhiên, ở phụ nữ có đáp ứng buồng trứng nhiều hoặc nồng độ progesterone cao, một số nghiên cứu khác lại ghi nhận tỷ lệ trẻ sinh sống

cao hơn ở nhóm CPT. Phân tích năm 2018 cũng cho thấy tỷ lệ trẻ sinh sống cao hơn sau CPT ở phụ nữ có số noãn ≥ 15 . Tuy nhiên, nghiên cứu của Stormlund (2020) không tìm thấy sự khác biệt rõ rệt giữa hai phương pháp, dù thời gian mang thai ở nhóm CPT có xu hướng dài hơn.

- **An toàn:** Chuyển phôi tươi và CPT đều đã được chứng minh là có tỷ lệ biến chứng thai kỳ và sơ sinh tương đương. Một số nghiên cứu cho thấy nguy cơ tăng huyết áp thai kỳ có thể cao hơn ở nhóm CPT, nhưng sự khác biệt này thường không có ý nghĩa thống kê rõ ràng. Tương tự, các biến chứng khác như đái tháo đường thai kỳ và sinh non cũng không có sự khác biệt đáng kể giữa hai phương pháp.
- **Chi phí–hiệu quả:** Nghiên cứu của Lê Đăng Khoa và cộng sự (2018) cho thấy CPT ở phụ nữ không có hội chứng buồng trứng đa nang có chi phí cao hơn nhưng không mang lại hiệu quả vượt trội so với chuyển phôi tươi.

2.3. Các phương pháp chuẩn bị nội mạc tử cung

a. Phác đồ chu kỳ tự nhiên (NC):

Nội mạc tử cung được chuẩn bị bằng cách theo dõi sự phát triển nang noãn cùng với đánh giá sự biến đổi nồng độ nội tiết sinh dục; từ đó, xác định cửa sổ làm tổ và thời điểm chuyển phôi. Trong quá trình phát triển, các nang noãn tiết ra estradiol. Estradiol làm NMTC tăng trưởng kèm theo phát triển mạch máu. Estradiol còn giúp NMTC tổng hợp thụ thể với progesterone để có thể đáp ứng với tác động của progesterone trong pha hoàng thể sau này. Sau khi hiện tượng phóng noãn diễn ra, giai đoạn chế tiết được bắt đầu. Progesterone làm chuyển dạng NMTC sang giai đoạn chế tiết, trong đó, hai biến đổi quan trọng nhất là các mạch máu và ống tuyến của NMTC phát triển ngoằn ngoèo, tuyến NMTC chế tiết nhiều glycogen. Cửa sổ làm tổ được mở ra nhằm tạo điều kiện thuận lợi cho phôi làm tổ. Điểm mấu chốt của phác đồ NC là việc xác định thời điểm khởi phát đỉnh LH. Khi có đỉnh LH, cùng với sự tăng sản xuất progesterone, cấu trúc NMTC biến đổi và chuẩn bị mở cửa sổ làm tổ sau đó. Nhờ vậy, có thể xác định được thời điểm chuyển phôi.



Hình 1.3. Phác đồ chu kỳ tự nhiên.

b. Phác đồ chu kỳ tự nhiên cải biên (mNC):

Trong phác đồ mNC, một mũi tiêm hCG được sử dụng để thay thế đỉnh LH nội sinh và gây phóng noãn chủ động. hCG có cấu trúc phân tử giống LH ở chuỗi α , được ghi nhận có tác dụng sinh học tương tự LH, gắn vào thụ thể của LH ở nang noãn trưởng thành, gây phóng noãn và sản xuất progesterone. Phác đồ mNC giải quyết được nguy cơ huỷ chu kỳ do không phóng noãn. Đây là một phác đồ đơn giản, thân thiện và linh hoạt hơn phác đồ NC.

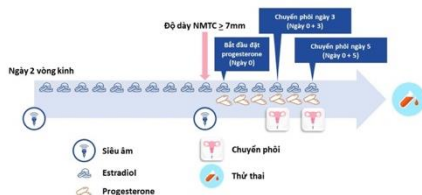


Hình 1.4. Phác đồ chu kỳ tự nhiên cải biên.

c. Phác đồ chu kỳ nhân tạo (AC):

Phác đồ này mô phỏng chu kỳ kinh nguyệt tự nhiên thông qua việc bổ sung liên tục và tuần tự estradiol và progesterone ngoại sinh. Trước hết, việc bổ sung estradiol được thực hiện để thúc đẩy sự tăng trưởng của tế bào biểu mô, kích thích sự phát triển của các thụ thể với estradiol và progesterone của NMTC (pha tăng trưởng). Đồng thời, ức chế sự xuất hiện của nang noãn phát triển do ức chế vùng hạ đồi và tuyến yên thông qua cơ chế phản hồi âm tính; từ đó, ngăn chặn hiện tượng phóng noãn và hoàng thể hoá sớm, đồng thời kiểm soát chủ động thời điểm xuất hiện của số làm tổ và ngăn chặn sự không đồng bộ giữa phôi và NMTC. Sau cùng, progesterone ngoại sinh được sử dụng để

chuyển dạng NMTC sang trạng thái tiếp nhận và mở cửa sổ làm tổ (pha chế tiết).



Hình 1.5. Phác đồ chu kỳ nhân tạo.

d. Nghiên cứu liên quan đến các phác đồ chuẩn bị NMTC

- **Hiệu quả:** Phân tích gộp gần đây cho thấy tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ trẻ sinh sống không có sự khác biệt đáng kể giữa phác đồ NC/mNC so với phác đồ AC. Tuy nhiên, một số nghiên cứu chỉ ra tỷ lệ trẻ sinh sống thấp hơn ở phác đồ AC so với NC/mNC.
- **An toàn:** Tỷ lệ sảy thai sớm không có khác biệt rõ rệt giữa các phác đồ, nhưng có xu hướng cao hơn ở phác đồ AC. Nguy cơ thai ngoài tử cung tương đương giữa phác đồ NC và AC. Phác đồ AC có liên quan đến nguy cơ tiền sản giật và các biến chứng thai kỳ cao hơn so với NC/mNC.

2.4. Tình hình chuyển phôi trữ và nghiên cứu tại Việt Nam:

a. Tình hình CPT

Việt Nam hiện có 64 trung tâm TTON, thực hiện gần 76.000 chu kỳ mỗi năm, trong đó ước tính có 90.000 chu kỳ CPT. Do nhu cầu điều trị và khả năng tiếp cận điều trị TTON ngày càng tăng, số chu kỳ CPT dự kiến sẽ tiếp tục tăng trong tương lai, tạo nhu cầu nghiên cứu cụ thể về hiệu quả và an toàn của kỹ thuật CPT đối với người Việt Nam.

b. Các nghiên cứu trong nước về CPT

- **Hiệu quả CPT:** Nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan (2018) cho thấy không có khác biệt về tỷ lệ trẻ sinh sống giữa CPT và chuyển phôi tươi. Nghiên cứu khác của Lê Đăng Khoa (2018) cho thấy CPT không hiệu quả về mặt chi phí so với chuyển phôi tươi. Các nghiên cứu khác cũng ghi nhận CPT có tỷ lệ thai diễn tiến cao hơn và tỷ lệ hội chứng quá kích buồng

trứng thấp hơn so với chuyển phôi tươi.

- **Phác đồ chuẩn bị NMTC:** Một nghiên cứu hồi cứu nhỏ công bố năm 2021 cho thấy tỷ lệ trẻ sinh sống không khác biệt giữa phác đồ NC và AC. Nghiên cứu của Huỳnh Phúc Khánh Minh cho thấy tỷ lệ progesterone thấp là 71,66%, với cân nặng và thời gian từ khi dùng progesterone cuối đến thời điểm lấy máu ảnh hưởng đến nồng độ progesterone. Hiện chưa có nghiên cứu RCT tại Việt Nam để khảo sát hiệu quả và tính an toàn của ba phác đồ chuẩn bị NMTC để CPT.

c. Tóm lược các hạn chế của các nghiên cứu đã thực hiện

Phần lớn các nghiên cứu trước đây là hồi cứu, có nguy cơ sai lệch lựa chọn với cỡ mẫu nhỏ. Có sự khác biệt lớn giữa các nghiên cứu về phác đồ chuẩn bị NMTC, hỗ trợ hoàng thể, và kỹ thuật trữ-rã đông phôi. Chỉ có một nghiên cứu RCT (Groenewoud, 2016) được công bố, nhưng sử dụng phương pháp trữ lạnh phôi là đông lạnh chậm và không nhận đủ cỡ mẫu.

d. Các vấn đề cần giải quyết trong nghiên cứu

Hiệu quả về tỷ lệ trẻ sinh sống, biến chứng thai kỳ, kết cục sản khoa và sơ sinh liên quan đến các phác đồ chuẩn bị NMTC và tỷ lệ hủy chu kỳ tương ứng.

e. Tổng quan về nơi tiến hành nghiên cứu

Đơn vị hỗ trợ sinh sản – IVFMD, bệnh viện Mỹ Đức được thành lập năm 2014. Năm 2019, đơn vị thực hiện khoảng 6000 chu kỳ TTON và 10.000 chu kỳ CPT với tỷ lệ trẻ sinh sống trung bình 35-45%. Đội ngũ gồm 5 bác sĩ, 25 nữ hộ sinh và 15 chuyên viên phôi học. Đây là cơ sở đào tạo được Bộ Y tế công nhận và đủ điều kiện thử nghiệm thuốc lâm sàng. Đơn vị cũng là nơi đào tạo, chuyển giao công nghệ và có nhiều nghiên cứu báo cáo tại các hội nghị quốc tế như ASPIRE, ESHRE, ASRM, cùng các công bố trong các tạp chí chuyên ngành.

3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

3.1. Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng

3.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian: từ 22 tháng 3 năm 2021 đến 14 tháng 3 năm 2023

- Địa điểm: Đơn vị hỗ trợ sinh sản – IVFMD, bệnh viện Mỹ Đức, TP Hồ Chí Minh

3.3. Đối tượng nghiên cứu

a. Tiêu chuẩn nhận bệnh

- Tuổi từ 18 đến 45.
- Chu kỳ kinh nguyệt bình thường, từ 24 đến 38 ngày.
- Số chu kỳ điều trị TTON–CPT trước đây ≤ 3 .
- Có chỉ định thực hiện CPT.
- Đồng ý chuyển ≤ 2 phôi ngày 3 hoặc 1 phôi ngày 5.
- Đồng ý tham gia vào nghiên cứu (có cam kết bằng văn bản).

b. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân tiền mãn kinh, mãn kinh, có hội chứng buồng trứng đa nang.
- Có chống chỉ định sử dụng nội tiết ngoại sinh.
- Chu kỳ thực hiện kỹ thuật trưởng thành noãn non trong ống nghiệm, xin noãn, xét nghiệm di truyền tiền làm tổ.
- Có các bất thường ở tử cung như bệnh cơ tuyến tử cung, dính buồng tử cung, u xơ cơ tử cung lớn (đường kính > 5 cm trên siêu âm), dị dạng tử cung (một sừng/ hai sừng hoặc tử cung đôi, ứ dịch vòi trứng, polyp NMTC chưa giải quyết).

3.4. Cỡ mẫu: Cỡ mẫu của nghiên cứu là 1.428 bệnh nhân

3.5. Phương pháp thu thập số liệu

a. Kỹ thuật chọn mẫu

Sau khi được sàng lọc, bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và đã ký cam kết đồng thuận tham gia nghiên cứu bằng văn bản, bệnh nhân được thực hiện phân bố ngẫu nhiên. Phương pháp ngẫu nhiên được thực hiện bởi một điều phối viên không tham gia vào nghiên cứu này và không làm việc tại Đơn vị HTSS. Phân bố ngẫu nhiên được thực hiện sử dụng phần mềm vi tính tạo danh sách ngẫu nhiên theo khối, với kích thước khối là 3 hay 6.

b. Cách thu thập dữ liệu

Việc thu thập số liệu được thực hiện bằng bảng thu thập số liệu điện tử (eCRF – electronic case report form).

3.6. Định nghĩa biến số sử dụng trong nghiên cứu

a. Kết cục chính:

Trẻ sinh sống: được định nghĩa khi có ≥ 1 thai ở thời điểm sau 24 tuần của thai kỳ, có bất kỳ biểu hiện của sự sống. Sinh đôi được xem là một lần sinh sống.

b. Kết cục phụ

- **Tỷ lệ β -hCG dương tính:** β -hCG âm tính: β -hCG huyết thanh $< 5\text{mIU/mL}$
- **Thai lâm sàng:** Thai kỳ được chẩn đoán khi có ít nhất 01 túi thai có hoạt động tim thai rõ ở thời điểm ≥ 7 tuần vô kinh trên siêu âm.
- **Thai diễn tiến:** Thai kỳ được chẩn đoán khi có ít nhất 01 túi thai có hoạt động tim thai rõ ở thời điểm ≥ 12 tuần vô kinh trên siêu âm.
- **Tỷ lệ làm tổ của phôi:** Số túi thai quan sát được trên siêu âm trên tổng số phôi chuyển vào buồng tử cung.
- **Thai ngoài tử cung:** Là thai ở ngoài buồng tử cung, được chẩn đoán bằng siêu âm, những tổn thương quan sát thấy khi phẫu thuật hay bằng kết quả giải phẫu bệnh.
- **Sảy thai trước 12 tuần:** Là tình trạng diễn ra ở thời điểm trước tuần thứ 12 của thai kỳ, trong đó, phôi/ thai bị tổng xuất khỏi buồng tử cung.
- **Sảy thai từ 12 tuần đến trước 20 tuần:** Là tình trạng diễn ra ở thời điểm tuần thứ 12 tới trước 20 tuần của thai kỳ, trong đó, phôi/ thai bị tổng xuất khỏi buồng tử cung.
- **Thai kỳ đa thai:** Là thai kỳ với nhiều hơn 1 thai nhi.
- **Sinh đa thai:** Là sự tổng xuất hoàn toàn hoặc một phần từ người phụ nữ nhiều hơn một thai nhi sau 22 tuần bất kể là sinh sống hay thai lưu.
- **Sinh non:** Là tình trạng trẻ được sinh ra sau tuần thứ 22 tuần và trước tuần thứ 37 của thai kỳ.
- **Đái tháo đường thai kỳ:** Được chẩn đoán ở thời điểm 24 – 28 tuần của thai kỳ mà không có bằng chứng liên quan đến đái tháo đường típ 1, típ 2 trước đó. Chẩn đoán bằng việc thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống với 75gram

glucose với kết quả đường huyết lúc đói $>5,1$ mmol/l, đường huyết sau uống nước đường 1 giờ >10 mmol/l, sau 2 giờ $>8,5$ mmol/l.

- **Rối loạn tăng huyết áp thai kỳ:** Được chẩn đoán ở thời điểm sau tuần thứ 20 của thai kỳ, khi có huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg và huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg, đo hai lần cách nhau 2 giờ, hay có ít nhất một lần tăng huyết áp nghiêm trọng cần sử dụng thuốc hạ áp.
- **Chu sinh:** Là khoảng thời gian bắt đầu từ tuần thứ 22 của thai kỳ kéo dài tới thời điểm 7 ngày sau khi sinh.
- **Sơ sinh nhẹ cân:** Được chẩn đoán khi trẻ sinh ra có cân nặng là 2.499 gram hoặc ít hơn.
- **Sơ sinh rất nhẹ cân:** Được chẩn đoán khi trẻ sinh ra có cân nặng là 1.499 gram hoặc ít hơn.
- **Sơ sinh nặng cân:** Được chẩn đoán khi trẻ sinh ra có cân nặng từ 4.000 gram trở lên.
- **Sơ sinh rất nặng cân:** Được chẩn đoán khi trẻ sinh ra có cân nặng từ 4.500 gram trở lên.
- **Dị tật bẩm sinh nghiêm trọng:** Gồm thai vô sọ, sứt môi – chẻ vòm, sứt môi – hở hàm ếch, tật nứt sọ – cột sống, thoát vị não, thoát vị rốn, hở thành bụng, lỗ tiểu đóng thấp, ngắn chi, hở đốt sống, bàn chân khoèo.
- **Sau 1 lần chuyển phôi trữ:** hoàn thành chuẩn bị NMTC và có chuyển phôi
- **Sau 1 lần chuẩn bị NMTC:** hoàn thành chuẩn bị NMTC lần đầu tiên

3.7. Đăng kí nghiên cứu: Nghiên cứu được đăng kí trên *clinicaltrial.gov* (NCT04804020).

3.8. Phương pháp phân tích thống kê

Số liệu được nhập bằng phần mềm Epi Info 7.0. Số liệu được quản lý và phân tích bằng phần mềm R (Phiên bản 3.6.1). Đặc điểm nền của bệnh nhân được phân tích mô tả. Biến phân loại được biểu diễn dưới dạng số tuyệt đối và phần trăm. Kết cục chính của nghiên cứu là tỷ lệ trẻ sinh sống được so sánh giữa từng nhóm can thiệp với nhóm chứng bằng kiểm định Fisher's exact.

Khác biệt giữa hai nhóm và khoảng tin cậy 95% được ước tính cho từng cặp so sánh. Kết cục phụ của nghiên cứu được so sánh giữa từng nhóm can thiệp với nhóm chứng bằng kiểm định Student đối với biến liên tục có phân phối chuẩn hoặc Mann–Whitney đối với biến liên tục không có phân phối chuẩn và kiểm định Chi bình phương đối với biến phân loại. Khác biệt giữa hai nhóm và khoảng tin cậy 95% được ước tính cho từng cặp so sánh. Phân tích giữa kỳ do ủy ban giám sát dữ liệu độc lập thực hiện khi có kết quả thai tiến triển của 50% số ca đầu tiên, vì tại thời điểm này chưa có kết cục trẻ sinh sống. Ủy ban cũng xem xét các biến có bất lợi. Phân tích diễn ra từ 10 đến 12/2022. Để tránh sai lệch, nhóm nghiên cứu không biết kết quả phân tích, chỉ được thông báo tiếp tục nhận mẫu đến khi đủ cỡ mẫu.

3.9. Ý Đức

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức của Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh (số 187/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 10 tháng 03 năm 2021) và được chấp thuận cho nhận mẫu nghiên cứu của Bệnh viện Mỹ Đức (số 03/2021/MD-HDDD, ngày 11 tháng 3 năm 2021). Bệnh nhân tự nguyện đồng thuận tham gia nghiên cứu, được giải thích kỹ về nghiên cứu và ký kết bằng văn bản cam kết trước khi được tiến hành phân bố ngẫu nhiên. Bệnh nhân không chi trả thêm bất kỳ khoản chi phí nào ngoài quy trình thường quy và có thể rút khỏi nghiên cứu bất kỳ thời điểm nào mà không ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Thông tin của bệnh nhân được bảo mật. Các phác đồ chuẩn bị NMTC là các phác đồ đang được thực hiện thường quy tại nơi tiến hành nghiên cứu.

4. KẾT QUẢ

Từ tháng 3 năm 2020 đến tháng 3 năm 2023, chúng tôi sàng lọc 4.779 bệnh nhân thực hiện chuẩn bị NMTC để CPT trong đó, 3.429 bệnh nhân bị loại khỏi nghiên cứu và 1.925 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Ở nhóm bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, 1.428 bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu và sau đó được phân bố ngẫu nhiên vào 1 trong 3 phác đồ chuẩn bị NMTC: NC, mNC và AC. Lý do loại khỏi nghiên cứu bao gồm: 1.021

bệnh nhân bị loại do có chu kỳ kinh dưới 24 hoặc trên 38 ngày; 596 bệnh nhân có phôi từ kỹ thuật trưởng thành noãn non trong ống nghiệm, xin noãn hoặc được xét nghiệm di truyền tiền làm tổ; 535 bệnh nhân được chuyển >2 phôi ngày 3 hoặc >1 phôi ngày 5; 275 bệnh nhân không có chỉ định CPT; 226 bệnh nhân có bất thường tử cung theo các chẩn đoán khác nhau; 141 bệnh nhân đã điều trị ≥ 3 chu kỳ TTON–CPT trước đó; và 60 bệnh nhân có tuổi >45. Không có trường hợp mất dấu nào được ghi nhận.

4.1. Đặc điểm dịch tễ và lâm sàng của bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu trẻ tuổi (33 tuổi). Bệnh nhân không thừa cân (21 kg/m^2). Bệnh nhân mong con trung bình là 4 năm với kiểu hiếm muộn (nguyên phát và thứ phát) tương đương. Đa số bệnh nhân điều trị chu kỳ TTON đầu tiên. Chỉ định điều trị hiếm muộn thường gặp nhất là bất thường chồng, chiếm 1/3 tổng số bệnh nhân, kế tiếp đó là hiếm muộn chưa rõ nguyên nhân và bất thường ống dẫn trứng. Dự trữ buồng trứng của bệnh nhân trong giới hạn bình thường.

4.2. Đặc điểm chu kỳ điều trị thụ tinh ống nghiệm của bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Về đặc điểm chu kỳ điều trị, bệnh nhân tham gia nghiên cứu này có số noãn chọc hút được trung bình là 11–12 noãn. Số noãn trưởng thành trung bình là 9–10 noãn. Số noãn thụ tinh trung bình là 7 noãn. Kết quả nuôi cấy phôi tới thời điểm phôi ghi nhận số phôi ngày 3 trung bình là 6 phôi, số phôi ngày 5 trung bình là 5 phôi. Số phôi đủ chất lượng để trữ đông trung bình là 4 phôi.

4.3. Đặc điểm của chu kỳ chuẩn bị nội mạc tử cung để chuyển phôi trữ

Số bệnh nhân hoàn thành chuyển phôi sau chu kỳ chuẩn bị NMTC đầu tiên (theo phác đồ được phân bổ ngẫu nhiên) ở hai phác đồ NC và mNC là 377, chiếm tỷ lệ 79,2%. Đối với phác đồ AC, 100% các bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên vào phác đồ này đều hoàn thành chuyển phôi. Tỷ lệ huỷ chu kỳ ở phác đồ NC và mNC tương đương nhau, 20,8% (99/476) trong khi không có ca nào huỷ chu kỳ ở phác đồ AC. Lý do huỷ chu kỳ theo từng

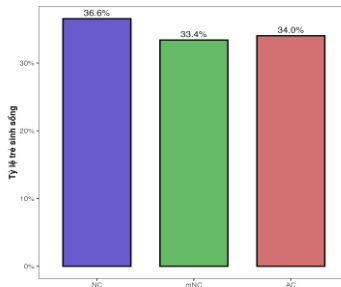
phác đồ chuẩn bị NMTC thường gặp nhất ở hai nhóm này là do không có sự phát triển của nang noãn, chiếm tỷ lệ lần lượt ở phác đồ NC và mNC là 67,7% và 66,7%. Có 2/3 số chu kỳ chuyển phôi là chuyển đơn phôi. Về chất lượng phôi được chuyển, 2/3 số chu kỳ có ít nhất một phôi được chuyển với chất lượng phôi loại 1. Số chu kỳ chuyển phôi tương đương (ngày 3 và ngày 5).

4.4. Kết quả điều trị

4.4.1. Kết quả điều trị theo chu kỳ phân bố ngẫu nhiên (per randomization)

a. Tỷ lệ trẻ sinh sống

Không khác biệt có ý nghĩa thống kê theo chu kỳ phân bố ngẫu nhiên ở ba phác đồ. Tỷ lệ trẻ sinh sống sau một chu kỳ CPT là 174/476 (36,6%) ở phác đồ NC, 159/476 (33,4%) ở phác đồ mNC, và 162/476 (34,0%) ở phác đồ AC với RR (KTC 95%) của NC so với AC là 1,07 (0,87–1,33) và của mNC so với AC là 0,98 (0,79–1,22). Tỷ lệ này không khác biệt khi phân tích theo giai đoạn phôi (phôi ngày 3 và phôi ngày 5).



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ trẻ sinh sống sau 1 chu kỳ CPT.

b. Các kết cục chuyển phôi khác

Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về các kết cục chuyển phôi khác (β -hCG dương tính, thai lâm sàng, thai diễn tiến, thai ngoài tử cung, làm tổ, sảy thai trước 12 tuần và từ 12 tới trước 20 tuần, đa thai và sinh đa thai) giữa ba phác đồ NC, mNC và AC.

Bảng 3.5. Kết cục chuyển phôi khác theo chu kỳ phân bố ngẫu nhiên

Đặc điểm	Phác đồ NC (N=476)	Phác đồ mNC (N=476)	Phác đồ AC (N=476)	RR (KTC 95%)	
				NC so với AC	mNC so với AC
β-hCG dương tính	228 (47,9)	224 (47,1)	232 (48,7)	0,98 (0,82; 1,18)	0,97 (0,80; 1,16)
Thai lâm sàng	209 (43,9)	198 (41,6)	205 (43,1)	1,02 (0,84; 1,24)	0,97 (0,79; 1,17)
Thai diễn tiến	177 (37,2)	164 (34,5)	165 (34,7)	1,07 (0,87; 1,33)	0,99 (0,80; 1,23)
Làm tổ	227/645 (35,2)	209/659 (31,7)	216/633 (34,1)	1,03 (0,89; 1,20)	0,93 (0,80; 1,09)
Thai ngoài tử cung	5 (1,1)	10 (2,1)	4 (0,8)	1,25 (0,33; 5,05)	2,50 (0,84; 9,11)
Sảy thai <12 tuần thai kỳ	27 (5,7)	24 (5,0)	36 (7,6)	0,75 (0,45; 1,23)	0,67 (0,39; 1,11)
Sảy thai từ 12 tới <20 tuần thai kỳ	3 (0,6)	5 (1,1)	3 (0,6)	1,00 (0,19; 5,40)	1,67 (0,41; 8,13)
Thai kỳ đa thai	11 (2,3)	8 (1,7)	8 (1,7)	1,37 (0,56; 3,55)	1,00 (0,37; 2,72)
Sinh đa thai	11 (2,3)	8 (1,7)	7 (1,5)	1,57 (0,62; 4,27)	1,14 (0,41; 3,26)

c. Kết cục sản khoa

Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết cục sản khoa (tuổi thai, sinh non ở thai kỳ đơn thai và đa thai, đái tháo đường và rối loạn tăng huyết áp thai kỳ) giữa ba phác đồ chuẩn bị NMTC để CPT.

Bảng 3.6. Kết cục sản khoa theo chu kỳ phân bố ngẫu nhiên

Đặc điểm	Phác đồ NC (n = 476)	Phác đồ mNC (n = 476)	Phác đồ AC (n = 476)	RR (KTC 95%)	
				NC so với AC	mNC so với AC
Tuổi thai lúc sinh, tuần	38,1±1,8	38,0±1,5	38,3±1,5	-0,2 (-0,6; 0,2)	-0,3 (-0,7; 0,1)
• Tuổi thai lúc sinh đơn thai	38,3±1,3	38,1±1,5	38,4±1,5	-0,1 (-0,7; 0,1)	-0,3 (-0,6; 0,1)
• Tuổi thai lúc sinh song thai	34,4±4,2	36,6±0,9	36,5±1,5	-2,1 (-6,0; 1,8)	0,1 (-1,4; 1,6)
Sinh non ở thai kỳ đơn thai, n (%)					
• 20 tới <28 tuần thai kỳ	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	-	-

Đặc điểm	Phác đồ NC (n = 476)	Phác đồ mNC (n = 476)	Phác đồ AC (n = 476)	RR (KTC 95%)	
				NC so với AC	mNC so với AC
• 28 tới <32 tuần thai kỳ	0 (0,0)	2 (0,4)	0 (0,0)	-	-
• 32 tới <37 tuần thai kỳ	15 (3,2)	11 (2,3)	7 (1,5)	2,14 (0,90; 5,61)	1,57 (0,62; 4,27)
Sinh non ở thai kỳ song thai, n (%)					
• 20 tới <28 tuần thai kỳ	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
• 28 tới <32 tuần thai kỳ	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
• 32 tới <37 tuần thai kỳ	4 (0,8)	4 (0,8)	2 (0,4)	2,00 (0,39; 14,4)	2,00 (0,39; 14,4)
Đái tháo đường thai kỳ, n (%)	44 (9,2)	37 (7,8)	32 (6,7)	1,37 (0,88; 2,18)	1,16 (0,72; 1,87)
Rối loạn tăng huyết áp thai kỳ, n (%)	10 (2,1)	8 (1,7)	12 (2,5)	0,83 (0,35; 1,93)	0,67 (0,26; 1,61)

d. Kết cục sản khoa theo số ca có thai

Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết cục sản khoa (tuổi thai, sinh non ở thai kỳ đơn thai và đa thai, đái tháo đường và rối loạn tăng huyết áp thai kỳ) theo số bệnh nhân có thai giữa các phác đồ chuẩn bị NMTC.

Bảng 3.7. Kết cục sản khoa theo số bệnh nhân có thai

Đặc điểm	Phác đồ NC (n = 174)	Phác đồ mNC (n = 159)	Phác đồ AC (n = 162)	RR (KTC 95%)	
				NC so với AC	mNC so với AC
Tuổi thai lúc sinh, tuần	38,1±1,8	38,0±1,5	38,3±1,5	-0,2 (-0,6; 0,2)	-0,3 (-0,7; 0,1)
Đơn thai	38,3±1,3	38,1±1,5	38,4±1,5	-0,1 (-0,7; 0,1)	-0,3 (-0,6; 0,1)
Song thai	34,4±4,2	36,6±0,9	36,5±1,5	-2,1 (-6,0; 1,8)	0,1 (-1,4; 1,6)
Sinh non ở thai kỳ đơn thai, n (%)					
20 tới <28 tuần thai kỳ	0 (0,0)	0 (0,0)	1/155 (0,6)	-	0 (0,0)
28 tới <32 tuần thai kỳ	0 (0,0)	2/151 (1,3)	0 (0,0)	-	0 (0,0)
32 tới <37 tuần thai kỳ	15/163 (9,2)	11/151 (7,3)	7/155 (4,5)	2,04 (0,86; 5,34)	1,61 (0,64; 4,38)
Sinh non ở thai kỳ song thai, n (%)					
20 tới <28 tuần thai kỳ	1/11 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-

Đặc điểm	Phác đồ NC (n =174)	Phác đồ mNC (n = 159)	Phác đồ AC (n = 162)	RR (KTC 95%)	
				NC so với AC	mNC so với AC
28 tới <32 tuần thai kỳ	1/11 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
32 tới <37 tuần thai kỳ	4/11 (36,4)	4/8 (50,0)	2/7 (28,6)	1,27 (0,25; 9,18)	1,75 (0,34; 12,6)
Đái tháo đường thai kỳ, n (%)	44 (25,3)	37 (23,3)	32 (19,8)	1,28 (0,82; 2,03)	1,18 (0,73; 1,90)
Rối loạn tăng huyết áp thai kỳ, n (%)	10 (5,7)	8 (5,0)	12 (7,4)	0,78 (0,33; 1,80)	0,68 (0,27; 1,64)

e. Kết cục sơ sinh

Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về các kết cục sơ sinh (cân nặng lúc sinh, cân nặng thai so với tuổi thai, dị tật bẩm sinh nghiêm trọng, nhập NICU, thai lưu và tử vong chu sinh).

Bảng 3.8. Kết cục sơ sinh theo số chu kỳ phân bố ngẫu nhiên

Đặc điểm	Phác đồ NC (n = 476)	Phác đồ mNC (n = 476)	Phác đồ AC (n = 476)	RR (KTC 95%)	
				NC so với AC	mNC so với AC
Cân nặng lúc sinh, gram					
Đơn thai (469 trẻ)	3.178,4±463,2	3.147,1±515,2	3.245,9±450,3	-67,5 (-170,1; 35,1)*	-98,8 (-210,3; 12,7)*
Song thai (52 trẻ)	2.370,0±444,7	2.598,9±342,2	2.300,0±434,8	70 (-260,7; 400,7)*	298,9 (-24,2; 622,1)*
Cân nặng đơn thai so với tuổi thai, n (%)					
• Rất thấp	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	-	1,00 (0,04; 25,3)
• Thấp	6 (1,3)	8 (1,7)	5 (1,1)	1,20 (0,36; 4,16)	1,60 (0,53; 5,30)
• Cao	5 (1,0)	5 (1,1)	4 (0,8)	1,25 (0,33; 5,05)	1,25 (0,33; 5,05)
• Rất cao	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Dị tật bẩm sinh nghiêm trọng, n (%)	1 (0,2)	2 (0,4)	1 (0,2)	1,00 (0,04; 25,3)	2,00 (0,19; 43,0)
Nhập NICU, n (%)	15 (3,2)	8 (1,7)	18 (3,8)	0,83 (0,41; 1,65)	0,44 (0,18; 0,99)
Thai lưu, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Tử vong chu sinh, n (%)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	1,00 (0,04; 25,3)	-

* Số liệu được trình bày dưới dạng chênh lệch tuyệt đối giữa hai nhóm và khoảng tin cậy 95%.

4.4.2. Kết quả điều trị theo phác đồ (per-protocol) sau lần chuẩn bị NMTC đầu tiên

a. Tỷ lệ trẻ sinh sống

Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ trẻ sinh sống lần lượt là 124/377 (33,7%) ở phác đồ NC, 117/377 (31,0%) ở phác đồ mNC, và 162/476 (34,0%) ở phác đồ AC với RR (KTC 95%) của NC so với AC là 0,99 (0,78–1,25) và của mNC so với AC là 0,91 (0,72–1,16). Tỷ lệ này không khác biệt khi phân tích theo giai đoạn phôi.

b. Các kết cục chuyển phôi khác

Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về các kết cục sau chuyển phôi khác giữa ba phác đồ NC, mNC và AC. Tuy nhiên, tỷ lệ sảy thai trước 12 tuần thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở phác đồ mNC so với AC (3,7% so với 7.6% với RR KTC 95% là 0,49 (0,26; 0,89)).

c. Kết cục sản khoa: Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê.

d. Kết cục sơ sinh: Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê

5. BÀN LUẬN

5.1. Tính cấp thiết của đề tài nghiên cứu

Trong thập kỷ qua, số chu kỳ CPT đã tăng đáng kể trên toàn cầu, đặc biệt vượt qua số chu kỳ chuyển phôi tươi ở nhiều quốc gia. Chuẩn bị NMTC là yếu tố quan trọng trong kỹ thuật CPT, nhưng hiện vẫn còn nhiều vấn đề cần được làm rõ, bao gồm lựa chọn phác đồ tối ưu và cá thể hóa điều trị. Các nghiên cứu hiện có về phác đồ chuẩn bị NMTC còn hạn chế về số lượng, cỡ mẫu, và chất lượng bằng chứng, đòi hỏi cần có thêm các nghiên cứu RCT quy mô lớn, thiết kế chặt chẽ để đánh giá toàn diện hiệu quả và an toàn của các phác đồ này. Đề tài này được tiến hành nhằm đáp ứng nhu cầu cấp thiết đó, đồng thời cung cấp cơ sở dữ liệu cho việc cá thể hóa điều trị CPT, đặc biệt cho bệnh nhân hiếm muộn người Việt Nam, góp phần nâng cao hiệu quả và an toàn trong điều trị.

5.2. Phương pháp nghiên cứu

5.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu có thiết kế là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có

nhóm chứng (RCT) để hạn chế sai lệch và so sánh trực tiếp hiệu quả các can thiệp. Đây là một RCT không mù do bản chất của phác đồ điều trị. Tuy nhiên, chuyên viên phôi học thực hiện rửa đông phôi được làm mù để đảm bảo tính khách quan. Nghiên cứu đòi hỏi nhiều nguồn lực, bao gồm nhân lực và vật lực từ Trung tâm Nghiên cứu HOPE–Bệnh viện Mỹ Đức, để đảm bảo tiến độ và tính chính xác trong quá trình thu nhận mẫu, theo dõi kết quả, và báo cáo. Không có trường hợp mất mẫu nào được ghi nhận.

5.2.2. Tiêu chuẩn chọn mẫu

a. Tiêu chuẩn nhận

Bệnh nhân từ 18 đến 45 tuổi với chu kỳ kinh nguyệt bình thường (24–38 ngày) theo hướng dẫn của FIGO (2018). Tiêu chuẩn này nhằm tối ưu hóa cho tình trạng có phóng noãn.

b. Tiêu chuẩn loại

Bệnh nhân có tiền sử thất bại làm tổ liên tiếp hoặc có bất thường về tử cung (như bệnh tuyến cơ tử cung, polyp, dính buồng tử cung) sẽ bị loại. Ngoài ra, nghiên cứu giới hạn số phôi chuyển để kiểm soát kết quả điều trị, với tối đa hai phôi ngày 3 hoặc chuyển đơn phôi ngày 5.

5.2.3. Kỹ thuật trữ đông và rửa đông phôi

Kỹ thuật thủy tinh hóa được áp dụng thống nhất trong nghiên cứu này, giúp tăng tỷ lệ sống sau rửa đông và hiệu quả điều trị, so với kỹ thuật đông lạnh chậm.

5.3. Kết quả nghiên cứu

5.3.1. Đặc điểm dịch tễ và lâm sàng của bệnh nhân

Bệnh nhân trẻ tuổi (33 tuổi), không có tình trạng thừa cân hoặc béo phì (Chỉ số khối cơ thể - BMI: 21 kg/m²), chủ yếu là hiếm muộn nguyên phát, mong con trung bình 4 năm, chủ yếu ở chu kỳ điều trị đầu tiên với chỉ định điều trị phổ biến do bất thường chồng.

5.3.2. Đặc điểm phôi học của bệnh nhân

Số noãn và noãn trưởng thành: đáp ứng bình thường (trung bình 11–12 noãn, 9–10 noãn trưởng thành), tỷ lệ thụ tinh và thu hồi phôi bình thường (7 noãn thụ tinh, thu hồi 6 phôi ngày 3 và 5 phôi ngày 5). Chất lượng phôi trữ đảm bảo hiệu quả do 2/3 số

chu kỳ có phôi loại 1. Chủ yếu là chuyển đơn phôi (60–70%), phù hợp với xu hướng giảm số phôi chuyển để giảm nguy cơ đa thai mà vẫn duy trì tỷ lệ sống cao.

5.3.3. Tỷ lệ trẻ sinh sống

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ trẻ sinh sống giữa các phác đồ chuẩn bị niêm mạc tử cung (NMTC) tự nhiên (NC, mNC) và phác đồ kích thích nhân tạo (AC): phác đồ NC là 36,6%, phác đồ AC là 34%, nguy cơ tương đối (RR) là 1,07 và khoảng tin cậy 95% (KTC) 0,87 - 1,33; phác đồ mNC là 33,4% so với 34% ở phác đồ AC, RR là 0,98 và KTC 95% 0,79 - 1,22. Kết quả này tương tự với đa số các nghiên cứu trước đây. So với thử nghiệm lâm sàng ANTARCTICA, tỷ lệ trẻ sinh sống trong nghiên cứu này cao hơn đáng kể (8,8% ở phác đồ AC và 11,5% ở phác đồ mNC). Sự chênh lệch này có thể xuất phát từ sự khác biệt trong phương pháp trữ lạnh phôi, với phương pháp thủy tinh hóa được sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi, so với phương pháp đông lạnh chậm trong thử nghiệm ANTARCTICA. Nghiên cứu của chúng tôi cũng giải quyết những hạn chế về phương pháp của các nghiên cứu trước đây như sai lệch lựa chọn, không đồng nhất trong thiết kế, và khác biệt trong quy trình điều trị. Trong nghiên cứu này, những hạn chế này được giảm thiểu do thiết kế thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT), với quy trình chuẩn hóa và tuân thủ nghiêm ngặt trong suốt quá trình thực hiện nghiên cứu.

5.3.4. Tỷ lệ hủy chu kỳ

Nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ hủy chu kỳ trong phác đồ NC và mNC tương tự như trong nghiên cứu ANTARCTICA, với tỷ lệ lần lượt là 21% và 20% nhưng không có trường hợp nào trong phác đồ kích thích nhân tạo (AC) bị hủy chu kỳ trong nghiên cứu của chúng tôi, so với tỷ lệ 26,7% trong ANTARCTICA. Lý do: các bất thường nghiêm trọng ở tử cung đã được loại trừ, estradiol 8 mg/ngày được sử dụng cố định từ đầu chu kỳ giúp kiểm soát tốt sự phát triển của nang noãn, ngưỡng độ dày NMTC để quyết định chuyển phôi là 7mm so với ngưỡng 8mm trong nghiên cứu ANTARCTICA. Khác với ANTARCTICA, nghiên cứu của

chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào bị hủy chu kỳ do phôi không còn sống sau rã đông, nhờ sử dụng kỹ thuật thủy tinh hóa thay cho phương pháp đông lạnh chậm. Nghiên cứu của chúng tôi nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phân tích kết quả hủy chu kỳ chuẩn bị NMTC một cách độc lập, thay vì xem như thất bại chuyển phôi. Điều này giúp đánh giá hiệu quả thực sự của các phác đồ điều trị, mang lại cái nhìn toàn diện hơn về cơ hội thành công của bệnh nhân.

5.3.5. Kết cục khác sau chuyển phôi

Nghiên cứu này không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm phác đồ chuẩn bị NMTC về các kết cục sau chuyển phôi như tỷ lệ β -hCG dương tính, tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ thai diễn tiến, tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ thai ngoài tử cung, tỷ lệ sảy thai trước 20 tuần, tỷ lệ sảy thai từ 12 tuần đến trước 20 tuần, tỷ lệ thai kỳ đa thai và sinh đa thai. Những kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trước đây, ngoại trừ sự khác biệt về tỷ lệ sảy thai.

a. Tỷ lệ sảy thai

- Phân tích theo số chu kỳ phân bố ngẫu nhiên: Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sảy thai trước 12 tuần ở phác đồ AC có xu hướng cao hơn so với phác đồ NC và mNC (7,6% so với 5,0% và 5,7%), tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Điều này tương đồng với các phân tích gộp của Glujovsky và Wu không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào về tỷ lệ sảy thai sớm giữa các phác đồ. Nhưng khác với một số nghiên cứu hồi cứu ghi nhận tỷ lệ sảy thai cao hơn ở phác đồ AC.
- Phân tích sau lần chuẩn bị NMTC đầu tiên: Khi phân tích tỷ lệ sảy thai sau lần chuẩn bị NMTC đầu tiên, tỷ lệ sảy thai trước 12 tuần ở nhóm phác đồ mNC thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ AC (3,7% so với 7,6%). Kết quả này cho thấy phác đồ mNC có thể giảm nguy cơ sảy thai sớm hơn so với phác đồ AC, có thể do tác động sinh lý tích cực của hoàng thể trong phác đồ mNC. Ngoài ra, sự cân bằng giữa estradiol và progesterone trong phác đồ AC có thể chưa đạt mức tối ưu,

ảnh hưởng đến quá trình màng rụng hoá của NMTC và từ đó làm tăng nguy cơ sảy thai. Mặc dù phân tích theo số chu kỳ phân bố ngẫu nhiên là cơ bản và phản ánh chân thực hiệu quả của các phác đồ trong điều kiện thực tế, phân tích per-protocol cũng cung cấp thông tin bổ sung, cho thấy sự khác biệt giữa các cách tiếp cận có thể ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu.

b. Tỷ lệ thai ngoài tử cung

Nghiên cứu không phát hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ thai ngoài tử cung giữa các phác đồ. Kết quả này phù hợp với dữ liệu trước đây từ y văn, chẳng hạn như một nghiên cứu hồi cứu lớn tại Nhật Bản trên hơn 153.000 trường hợp mang thai sau chuyển phôi cho thấy tỷ lệ thai ngoài tử cung tương đương giữa phác đồ AC và NC.

5.3.6. Kết cục sản khoa

Không có khác biệt liên quan đến kết cục sản khoa, bao gồm tuổi thai, tỷ lệ biến chứng nội khoa trong thai kỳ như đa thai, đái tháo đường thai kỳ, rối loạn tăng huyết áp thai kỳ và sinh non. Kết quả này khác biệt so với một số nghiên cứu trước đây, chẳng hạn như các nghiên cứu của Saito và cs. (2019), Ginstrom Ernstad và cs. (2019), Lee và cs. (2022) và Zaat và cs.(2023). Nghiên cứu này không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phác đồ về tỷ lệ rối loạn tăng huyết áp thai kỳ, điều này có thể do đa số bệnh nhân trong nghiên cứu này là những phụ nữ trẻ tuổi, có phông nền đều đặn và không thừa cân, tất cả các bệnh nhân đều được thực hiện chiến lược sàng lọc và dự phòng tiền sản giật thông qua việc sử dụng aspirin liều thấp đến tuần thứ 36 của thai kỳ.

5.3.7. Kết cục sơ sinh

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết cục sơ sinh giữa ba phác đồ chuẩn bị NMTC cho chuyển phôi. Điều này khác với một số nghiên cứu trước đây, trong đó trẻ sinh ra từ thai kỳ sử dụng phác đồ AC được báo cáo có nguy cơ thai to cao hơn so với những trẻ sinh ra từ phác đồ NC/mNC. Tuy nhiên, cần thận trọng khi đánh giá

những kết quả này, vì các nghiên cứu trước đây chủ yếu là các nghiên cứu hồi cứu, có thể bị ảnh hưởng bởi sai lệch chọn mẫu và các yếu tố nền của bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, một số yếu tố quan trọng có thể giải thích cho sự khác biệt so với các nghiên cứu trước. Thứ nhất, dân số nghiên cứu của chúng tôi chỉ bao gồm những bệnh nhân có phóng noãn và không thừa cân–béo phì, đây là nhóm có nguy cơ thấp hơn đối với thai to. Thứ hai, nghiên cứu của chúng tôi được thiết kế dưới dạng thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng, giúp loại bỏ sai lệch lựa chọn và tăng độ tin cậy của kết quả so với các nghiên cứu hồi cứu. Tuy nhiên, một hạn chế của nghiên cứu là cỡ mẫu chưa đủ lớn để phát hiện những khác biệt nhỏ trong các kết cục sơ sinh, do đó, những kết quả này cần được xác nhận thêm qua các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, được tính toán kỹ lưỡng để có đủ lực cỡ mẫu nhằm trả lời chính xác câu hỏi về sự khác biệt giữa các phác đồ chuẩn bị NMTC và kết cục sơ sinh.

Hạn chế

Hạn chế của nghiên cứu này là không thể thực hiện làm mù đối với người thực hiện nghiên cứu và bệnh nhân tham gia nghiên cứu do việc chuẩn bị NMTC của ba phác đồ là hoàn toàn khác nhau. Một hạn chế khác của nghiên cứu là khả năng khái quát hoá của kết quả do nghiên cứu chỉ thực hiện trên bệnh nhân có chu kỳ kinh nguyệt bình thường và có phóng noãn; do đó, với những bệnh nhân có rối loạn phóng noãn, việc chọn lựa phác đồ chuẩn bị NMTC cần dựa trên các bằng chứng y học khác.

6. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 1.428 bệnh nhân có phóng noãn từ tháng 3/2021 đến tháng 3/2023 tại Đơn vị hỗ trợ sinh sản – IVFMD, bệnh viện Mỹ Đức, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tỷ lệ trẻ sinh sống không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa ba phác đồ chuẩn bị NMTC để CPT. Cụ thể: chu kỳ tự nhiên so với chu kỳ nhân tạo: 37% so với 34%; nguy cơ tương đối 1,07, khoảng tin cậy 95% 0,87–1,33. Chu kỳ tự nhiên cải biên so với chu kỳ nhân tạo: 33% so với 34%; nguy cơ tương đối 0,98, khoảng tin cậy 95% 0,79–1,22.

- Tỷ lệ các biến chứng sau chuyển phôi (thai ngoài tử cung, sảy thai), tỷ lệ biến chứng thai kỳ (rối loạn tăng huyết áp thai kỳ, đái tháo đường thai kỳ và sinh non) không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa ba phác đồ chuẩn bị NMTC để CPT.
- Kết cục trẻ sơ sinh không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa ba phác đồ chuẩn bị NMTC để CPT.
- Tỷ lệ huỷ chu kỳ cao hơn rõ rệt ở phác đồ chu kỳ tự nhiên và chu kỳ tự nhiên cải biên (20,8% và 20,8%) so với phác đồ chu kỳ nhân tạo (0%).

7. KIẾN NGHỊ

1. Ở phụ nữ có phóng noãn, vì hiệu quả và tính an toàn không khác biệt giữa các phác đồ chuẩn bị NMTC (chu kỳ tự nhiên, chu kỳ tự nhiên cải biên, và chu kỳ nhân tạo), có thể chọn lựa một trong ba phác đồ để chuẩn bị nội mạc tử cung tùy theo mong muốn của bệnh nhân.
2. Tư vấn nguy cơ huỷ chu kỳ cao đối với phác đồ chu kỳ tự nhiên và chu kỳ tự nhiên cải biên.
3. Đề xuất hướng nghiên cứu tiếp theo là xác định các yếu tố tiên lượng kết quả trẻ sinh sống của ba phác đồ chuẩn bị NMTC, đánh giá chi phí – hiệu quả giữa các phác đồ để cung cấp thêm cơ sở cho việc quyết định chọn lựa phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung để chuyển phôi trữ.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Ho VNA, Pham TD, Nguyen NT, Wang R, Norman RJ, Mol BW, Ho TM, Vuong LN.** Livebirth rate after one frozen embryo transfer in ovulatory women starting with natural, modified natural, or artificial endometrial preparation in Viet Nam: an open-label randomised controlled trial. *The Lancet*. July 20, 2024. Volume 404, issue 10449, p266-275.
2. **Hồ Ngọc Anh Vũ, Nguyễn Thành Nam, Phạm Dương Toàn, Nguyễn Hoàng Nhất Minh, Hồ Mạnh Tường, Vương Thị Ngọc Lan** (2024). Các yếu tố tiên lượng trẻ sinh sống ở phụ nữ được chuẩn bị nội mạc tử cung bằng phác đồ chu kỳ tự nhiên để chuyển phôi trữ lạnh. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 27(1):26-34. doi:10.32895/hcjm.m.2024.01.05