

Đặc điểm nội mạc tử cung và các yếu tố liên quan trong chu kỳ thụ tinh nhân tạo

Trần Thị Như Quỳnh¹, Lê Minh Tâm^{1,2}, Lê Thị Thuận Mỹ¹, Cao Ngọc Thành^{1,2}

¹ Trung tâm Nội tiết sinh sản và Vô sinh - Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

² Bộ môn Phụ sản - Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

doi:10.46755/vjog.2021.3.1251

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Trần Thị Như Quỳnh, email: ttnquynh.hucrei@huemed-univ.edu.vn

Nhận bài (received): 20/8/2021 - Chấp nhận đăng (accepted): 5/10/2021

Tóm tắt

Mục tiêu: Tìm hiểu đặc điểm và các yếu tố liên quan đến tình trạng nội mạc tử cung trong chu kỳ thụ tinh nhân tạo, đồng thời khảo sát ảnh hưởng của độ dày nội mạc tử cung đến sự thành công của phương pháp.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang các cặp vợ chồng vô sinh được điều trị bằng phương pháp thụ tinh nhân tạo bơm tinh trùng vào buồng tử cung, tại Trung tâm Nội tiết sinh sản và Vô sinh - Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế trong thời gian từ tháng 08 năm 2018 đến tháng 04 năm 2021. Sau khi thu thập thông tin hành chính, thăm khám lâm sàng và cận lâm sàng cho cặp vợ chồng hiếm muộn thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ, theo dõi nang noãn và thực hiện kỹ thuật bơm tinh trùng vào buồng tử cung, xét nghiệm beta-hCG máu sau bơm 2 tuần và siêu âm thai 2 tuần sau khi thử thai dương tính.

Kết quả: Phác đồ kích thích buồng trứng và việc bổ sung estrogen trong các chu kỳ theo dõi nang noãn tác động có ý nghĩa lên độ dày nội mạc. Độ dày nội mạc có mối liên quan đáng kể đến sự thành công của kỹ thuật bơm tinh trùng vào buồng tử cung. Ngưỡng độ dày nội mạc tử cung 8,65mm có thể tiên lượng kết quả có thai với độ nhạy là 61,5% và độ đặc hiệu là 63,5%, AUC = 61,6%, $p < 0,05$. Bên cạnh đó, một số yếu tố người vợ, độ tuổi của người chồng có ảnh hưởng bất lợi đến kết quả có thai.

Kết luận: Kích thích buồng trứng trong chu kỳ thụ tinh nhân tạo có liên quan đến độ dày của nội mạc. Đặc điểm độ dày nội mạc tử cung là một yếu tố có khả năng tiên lượng kết quả có thai sau thụ tinh nhân tạo.

Từ khóa: độ dày nội mạc tử cung, thụ tinh nhân tạo, bơm tinh trùng vào buồng tử cung, IUI, yếu tố ảnh hưởng.

Endometrial thickness and related factors on intrauterine insemination cycles

Thi Nhu Quỳnh Tran¹, Minh Tam Le^{1,2}, Thi Thuan My Le¹, Ngọc Thanh Cao^{1,2}

¹ Hue Center for Reproductive Endocrinology & Infertility, Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital

² Department of Obstetrics and Gynecology, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Abstract

Objectives: This study aims to investigate the endometrial characteristics and related factors in cycles of intrauterine insemination (IUI), and the impact of endometrial thickness on the pregnancy rate.

Materials and Methods: This cross-sectional descriptive study recruited the infertile couples who were treated by intrauterine insemination method at Hue Center for Reproductive Endocrinology and Infertility (HUECREI), Hue University Hospital, from August 2018 to April 2021. After collection of general characteristics, clinical and laboratory information, the cycles with or without ovarian stimulation were followed up and IUI were conducted, and serum beta-hCG level was checked for pregnancy rate 2 weeks after insemination and ultrasound scan was performed 2 weeks after beta-hCG positive.

Results: Ovarian stimulation and estrogen supplementation during follicular cycles were significant related to the endometrial thickness. Endometrial thickness of 8.65mm was a predictive value of treatment results with AUC at 61.6%, Sensitivity at 61.5%, Specificity at 63.5%, with $p < 0.05$.

Conclusions: The ovarian stimulation regimens and estrogen supplementation were related to the endometrial thickness in IUI cycles. The endometrium thickness, in turn, could be a predictive factor to the pregnancy outcome of intrauterine insemination treatment.

Keyword: endometrial thickness, intrauterine insemination, IUI, related factors.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thụ tinh nhân tạo bằng phương pháp bơm tinh trùng vào buồng tử cung – IUI là một chiến lược hiệu quả về chi phí là là phương pháp điều trị được tiếp cận đầu tiên trong các trường hợp vô sinh chưa rõ nguyên nhân hay bất thường tinh trùng nhẹ [1], [2]. Kỹ thuật được bắt đầu bằng việc theo dõi sự phát triển của nang noãn một cách tự nhiên hoặc kết hợp kích thích phóng noãn, mẫu tinh trùng tươi sau lọc rửa được đưa trực tiếp vào buồng tử cung bằng thiết bị chuyên dụng vào thời điểm phóng noãn để tăng khả năng mang thai.

Nội mạc tử cung đã được chứng minh rằng là một trong những yếu tố ảnh hưởng đến sự thành công của phương pháp thụ tinh nhân tạo bên cạnh độ tuổi của người vợ, nguyên nhân, thời gian vô sinh, tổng liều gonadotropin, số lượng nang trứng và chất lượng tinh trùng [3-6]. Sự tiếp nhận của nội mạc tử cung là kết quả của những tác động từ hormone sinh dục, tương đồng với quá trình thụ tinh và phát triển của phôi [7]. Việc đánh giá yếu tố này rất đáng quan tâm và được thể hiện thông qua một vài thông số trên siêu âm ngã âm đạo bao gồm độ dày, hình thái, thể tích, lưu lượng máu tưới nội mạc tử cung. Trong đó, độ dày nội mạc tử cung được chấp nhận như là chỉ số tiên lượng tốt hơn cả [8-10].

Một số nghiên cứu trên thế giới đã tìm thấy mối liên quan tích cực giữa độ dày nội mạc tử cung với kết quả thụ tinh trong ống nghiệm [11-14]. Các nhà lâm sàng hiếm muộn dường như chấp nhận rằng độ dày nội mạc dưới giá trị tối thiểu từ 6-8 mm có giá trị tiên lượng âm đối với sự thành công của kỹ thuật hỗ trợ sinh sản, trong khi đó, độ dày nội mạc từ 9-10 mm lại cho thấy tỷ lệ mang thai lâm sàng và thai sinh sống cao hơn đáng kể [13-17]. Độ dày nội mạc tử cung ở mức 8mm được sử dụng rộng rãi như là ngưỡng tiêu chuẩn trong các chu kỳ chuyển phôi [18-20].

Với những cơ sở khoa học đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu tìm hiểu đặc điểm và các yếu tố liên quan đến tình trạng nội mạc tử cung trong chu kỳ thụ tinh nhân tạo, đồng thời khảo sát ảnh hưởng của độ dày nội mạc tử cung đến sự thành công của phương pháp.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Từ tháng 08 năm 2019 đến tháng 04 năm 2021, các trường hợp được chẩn đoán vô sinh theo Tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới và điều trị bằng phương pháp thụ tinh nhân tạo đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được đưa vào mẫu. Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm các bệnh lý liên quan đến buồng tử cung gồm: u xơ tử cung, lạc nội mạc tử cung, dị dạng hình thái tử cung, bệnh lý vòi tử cung và các bất thường tinh trùng nặng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành theo phương pháp mô tả cắt ngang. Cỡ mẫu được tính toán theo công thức ước lượng một tỷ lệ: $n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 P(1-p)}{\epsilon^2}$. Trong đó, n là cỡ mẫu tối thiểu; $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ là hệ số giới hạn độ tin cậy

tương ứng với độ tin cậy 95%; $p = 15,1\%$ là tỷ lệ thai sinh sống trên mỗi chu kỳ của phương pháp bơm tinh trùng vào buồng tử cung – IUI [21] và $\epsilon = 0,05$ là khoảng sai số cho phép. Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu của nghiên cứu là 197 chu kỳ.

Tiến hành khai thác thông tin hành chính như tuổi, địa dư, nghề nghiệp, nguyên nhân và thời gian vô sinh. Nguyên nhân vô sinh được chia làm 4 nhóm: chưa rõ nguyên nhân, yếu tố nam, rối loạn phóng noãn và nguyên nhân kết hợp. Trong đó, rối loạn phóng noãn bao gồm những trường hợp mắc hội chứng buồng trứng đa nang, giảm dự trữ buồng trứng hoặc vô kinh do nguyên nhân từ vùng dưới đồi. Bệnh nhân nữ được thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng gồm xét nghiệm nội tiết cơ bản, siêu âm phụ khoa qua đường âm đạo, chụp X-quang tử cung – vòi trứng. Bệnh nhân nam được đánh giá về glucose máu đói, bilan lipid máu và xét nghiệm phân tích tinh dịch.

Theo dõi nang noãn và Kích thích phóng noãn

Theo dõi nang noãn được tiến hành trên siêu âm qua đường âm đạo với chu kỳ tự nhiên hoặc kích thích buồng trứng, có thể sử dụng letrozole (Femara, Novartis Iran, Iran) hoặc gonadotropins (Gonal F, Merck Serono S.P.A, Italy) đơn thuần hoặc kết hợp. Phương thức kích thích buồng trứng dựa vào cân nặng, nguyên nhân vô sinh hoặc tiền sử điều trị trước đây của bệnh nhân. Độ dày nội mạc tử cung được xác định ở mặt cắt dọc giữa tử cung, là nội mạc của hai thành tử cung gộp chung hay khoảng cách tối đa giữa hai đường phân chia nội mạc tử cung và lớp cơ tử cung, cách vị trí đáy tử cung từ 1-2cm.

Kích thích phóng noãn bằng Ovitrelle Inj 250mcg - 0,5ml (Merck Serono S.P.A, Italy) tiêm dưới da khi có ít nhất một nang noãn kích thước từ 17mm trở lên. Sau tiêm khoảng 36 tiếng sẽ tiến hành thực hiện kỹ thuật bơm tinh trùng vào buồng tử cung. Trong trường hợp bệnh nhân được chỉ định bơm 2 lần/chu kỳ, thời điểm tiến hành thủ thuật khoảng từ 24 giờ đầu/lần 1 và 48 giờ/lần 2.

Những trường hợp có độ dày nội mạc tử cung dưới 7mm vào ngày quyết định phóng noãn được bổ sung estrogen 8mg đường uống hằng ngày.

Có thể xem xét *hủy chu kỳ* nếu có ít nhất 2 nang noãn kích thước > 15mm hoặc ít nhất 5 nang noãn kích thước > 10mm hoặc *nồng độ estradiol máu > 2000 pg/mL* trong các chu kỳ IUI có kích thích buồng trứng tại thời điểm quyết định rụng trứng vì tăng khả năng đa thai hay quá kích buồng trứng. "**Quy trình lọc rửa tinh trùng**

Người chồng được tư vấn kiêng quan hệ hoặc xuất tinh cách thời điểm lấy mẫu tinh trùng làm thủ thuật từ 3-5 ngày. Tinh dịch được thu thập bằng cách sử dụng lọ nhựa đựng mẫu vô trùng với phương pháp thủ dâm. Sau khi mẫu tinh dịch đã ly giải hoàn toàn trong tủ ấm 37°C với thời gian trung bình 30 phút, tiến hành đánh giá các chỉ số của tinh dịch đồ gồm: thể tích, thời gian ly giải, pH, mật độ tinh trùng. Sử dụng phương pháp thang nồng độ để lọc rửa. Lấy phần sau lọc rửa khoảng 0,3 – 0,5ml và thực hiện đánh giá lại mật độ, độ di động của mẫu tinh trùng sau lọc.

Quy trình kỹ thuật bơm tinh trùng vào buồng tử cung

Bộ lọc cổ tử cung bằng mủ vịt, tiến hành vệ sinh âm đạo, cổ tử cung bằng dung dịch NaCl 0,9%. Súc rửa syringe 1ml (BD PrecisionGlide) và catheter IUI (SURGIMEDIK)

bằng môi trường. Lấy mẫu tinh trùng sau lọc rửa vào catheter chuyên dụng. Đưa nhẹ nhàng catheter qua lỗ trong cổ tử cung và bơm từ từ tinh trùng vào buồng tử cung. Sau thủ thuật, bệnh nhân có thể nằm nghỉ tại giường khoảng 15 – 20 phút.

Theo dõi kết quả điều trị

Sau khi thực hiện thủ thuật, bệnh nhân sẽ được hỗ trợ bằng liệu progesterone 200mg đặt âm đạo mỗi ngày cho đến ngày thử thai. Xác định các trường hợp có thai bằng xét nghiệm định lượng nồng độ beta-hCG máu 2 tuần sau lần đầu tiên bơm tinh trùng vào buồng tử cung. Nồng độ beta-hCG ≥ 25 mIU/mL được xem là dương tính và siêu âm xác định thai lâm sàng được tiến hành sau đó 2 tuần. Kết quả thai lâm sàng khi có hình ảnh túi thai và tìm thai trên siêu âm qua đường âm đạo.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu

Các bước nhập và phân tích số liệu được thực hiện với phần mềm SPSS.20.0 Inc., Chicago, IL, US. Kết quả nghiên cứu được trình bày dưới dạng số lượng, phần trăm, trung bình và độ lệch chuẩn hoặc trung vị và khoảng tứ phân vị. Sử dụng trung vị và khoảng tứ phân vị nếu đó là phân phối không chuẩn xác định bởi kiểm nghiệm Kolmogorov-Smirnov. Kiểm định Mann-Whitney và Pearson chi-square được dùng để khảo sát các mối

liên quan giữa các yếu tố với độ dày nội mạc tử cung. Trong khi đó, đường cong ROC giúp tìm điểm cắt giúp dự đoán khả năng thành công của thụ tinh nhân tạo, phân tích hồi quy đa biến giúp tìm hiểu mối liên quan giữa các yếu tố với sự thành công sau điều trị. Giá trị $p < 0,05$ được cho là có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ

Từ tháng 08/2019 đến tháng 04/2021 có tổng số 135 trường hợp đến khám và điều trị bằng kỹ thuật thụ tinh nhân tạo tại Trung tâm Nội tiết sinh sản và vô sinh - Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế, trong đó có tổng số 209 chu kỳ thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh, được đưa vào mẫu nghiên cứu.

Kết quả nghiên cứu cho thấy tuổi trung bình của người vợ và người chồng lần lượt là $29,3 \pm 3,9$ và $32,4 \pm 4,8$, thời gian vô sinh trung bình là $2,6 \pm 1,9$ năm. Nguyên nhân vô sinh được chia thành 4 nhóm, tần suất xuất hiện nhóm nguyên nhân kết hợp cả vợ và chồng cao nhất chiếm 40,7%, thấp hơn là nhóm nguyên nhân đơn thuần từ phía chồng chiếm 27,4%, nhóm rối loạn phóng noãn chiếm 25,2% và thấp nhất là nhóm chưa rõ nguyên nhân chiếm 6,7%. Tỷ lệ mang thai lâm sàng của phương pháp là 17,7% trên mỗi chu kỳ.

Bảng 1. Các yếu tố nhân trắc học của người vợ và độ dày nội mạc tử cung

Đặc điểm nhân trắc học của vợ	Tổng N (%)	Độ dày nội mạc tử cung N (%), Median (Quartiles)		P
		< 8mm	≥ 8 mm	
Tuổi		29 (27-32)	29 (27-31)	0,902
< 30	131 (62,7)	59 (45,0)	72 (55,0)	0,981
≥ 30	78 (37,3)	35 (44,9)	43 (55,1)	
Nghề nghiệp				0,367
Lao động trí óc	116 (55,5)	55 (47,4)	61 (52,6)	
Lao động tay chân	93 (44,5)	39 (41,9)	54 (58,1)	
Phân loại vô sinh				0,163
Nguyên phát	148 (70,8)	62 (41,9)	86 (58,1)	
Thứ phát	61 (29,2)	32 (52,5)	29 (47,5)	
Nguyên nhân vô sinh				0,171
Chưa rõ nguyên nhân	14 (6,7)	3 (21,4)	11 (78,6)	
Nguyên nhân từ chồng	58 (27,8)	23 (39,7)	35 (60,3)	
Rối loạn phóng noãn	52 (24,9)	26 (50,0)	26 (50,0)	
Nguyên nhân từ 2 phía	85 (40,7)	42 (49,4)	43 (50,6)	
Thời gian vô sinh (năm)		2,0 (1,5-3,0)	2,0 (1,5-3,0)	0,795
< 3 năm	118 (56,5)	54 (45,8)	64 (54,2)	
≥ 3 năm	91 (43,5)	40 (44,0)	51 (56,0)	

Nhận xét: Chưa tìm thấy mối liên quan giữa độ tuổi, tiền sử sảy thai hoặc mang thai trước đó và nguyên nhân vô sinh với độ dày nội mạc tử cung.

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của người vợ và độ dày nội mạc tử cung

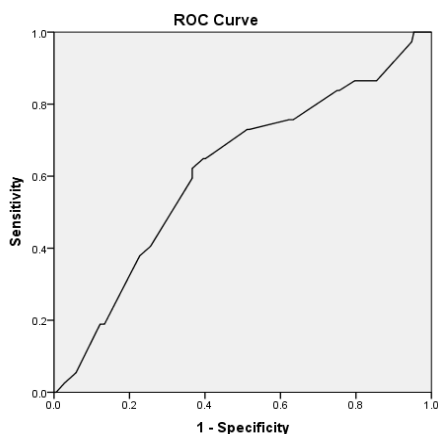
Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của vợ	Tổng N (%)	Độ dày nội mạc tử cung N (%), Median (Quartiles)		P
		< 8mm	≥ 8mm	
Vòng kinh				
Đều	106 (50,7)	45 (42,5)	61 (57,5)	0,457
Không đều	103 (49,3)	49 (47,6)	54 (52,4)	
BMI		20,9 (19,2-23,1)	20,5 (19,0-22,9)	0,711
Vòng bụng		74 (69-77)	74 (69-82)	0,720
Vòng hông		90 (87-93)	90,0 (87,0-93,3)	0,968
Xét nghiệm nội tiết				
LH		6,1 (5,0-10,2)	6,6 (4,7-9,9)	0,482
FSH		6,3 (5,6-7,3)	6,2 (5,5-7,1)	0,287
Estradiol		39,0 (28,8-48,9)	36,1 (25,7-46,2)	0,245
Prolactin		381,0 (312,3-541,6)	379,9 (276,0-557,9)	0,876
AMH		4,0 (2,6-6,4)	4,2 (3,0-5,7)	0,545
LH/FSH		1,1 (0,8-1,5)	1,1 (0,7-1,8)	0,422

Nhận xét: Nhìn chung, chưa tìm thấy ảnh hưởng của các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của người vợ lên độ dày nội mạc tử cung ($p > 0,05$).

Bảng 3. Đặc điểm kích thích buồng trứng và kết quả thụ tinh nhân tạo với độ dày nội mạc tử cung

Đặc điểm của chu kỳ theo dõi	Tổng N (%)	Độ dày nội mạc tử cung N (%)		P
		< 8mm	≥ 8mm	
Kích thích buồng trứng				
Không	132 (63,2)	54 (40,9)	78 (59,1)	< 0,001
AI	38 (18,2)	28 (73,7)	10 (26,3)	
FSH	17 (8,1)	2 (11,8)	15 (88,2)	
AI kết hợp FSH	22 (10,5)	10 (45,5)	12 (54,5)	
Bổ sung estrogen				
Có	34 (16,3)	33 (97,1)	1 (2,9)	< 0,001
Không	175 (83,7)	61 (34,9)	114 (65,1)	
Kết quả điều trị				
Thành công	37 (17,7)	10 (27,0)	27 (73,0)	0,016
Thất bại	172 (82,3)	84 (48,8)	88 (51,2)	

Nhận xét: Nhóm độ dày nội mạc tử cung dưới 8mm có tỷ lệ thành công sau thụ tinh nhân tạo thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm có độ dày trên 8mm, lần lượt là 27,0% và 73,0%, $p = 0,016$. Phác đồ kích thích buồng trứng và việc bổ sung estrogen trong quá trình điều trị có liên quan đến độ dày của nội mạc.



Biểu đồ 1. Đường cong ROC về khả năng tiên lượng kết quả thụ tinh nhân tạo từ độ dày nội mạc tử cung.

Nhận xét: Độ dày nội mạc tử cung tại điểm cắt 8,65mm có thể là yếu tố tiên lượng cho sự thành công của phương pháp bơm tinh trùng vào buồng tử cung với AUC=61,6%, độ nhạy 61,5%, độ đặc hiệu 63,5% và p = 0,03.

Bảng 4. Các yếu tố khác ảnh hưởng đến kết quả thụ tinh nhân tạo

Yếu tố	Tổng	Thành công	Thất bại	P
Người vợ				
Tuổi		29 (27-31)	28 (27-31)	0,994
< 30	131 (62,7)	25 (19,1)	106 (80,9)	0,498
≥ 30	78 (37,3)	12 (15,4)	66 (84,6)	
Nguyên nhân vô sinh				
Không rõ nguyên nhân	14 (6,7)	3 (21,4)	11 (78,6)	0,826
Nguyên nhân từ chồng	58 (27,8)	8 (13,8)	50 (86,2)	
Rối loạn phóng noãn	52 (24,9)	10 (19,2)	42 (80,8)	
Nguyên nhân từ 2 phía	85 (40,7)	16 (18,8)	69 (81,2)	
Vòng bụng (cm)		74,5 (69,3-82,0)	74,0 (69,0-77,5)	0,582
BMI (kg/m²)		19,6 (18,6-21,7)	21,3 (19,2-23,1)	0,073
LH (mIU/ml)		6,8 (5,7-12,4)	6,1 (4,7-9,6)	0,076
FSH (mIU/ml)		5,9 (5,3-6,6)	6,3 (5,6-7,3)	0,051
Estradiol (pg/ml)		32,6 (24,9-41,8)	38,8 (27,2-48,9)	0,281
Prolactin (uIU/ml)		376,4 (252,4-510,4)	381,0 (292,2-544,1)	0,725
AMH (ng/ml)		4,7 (3,4-8,1)	4,0 (2,6-5,7)	0,063
Kích thích buồng trứng				
Không	132 (63,2)	19 (14,4)	113 (85,6)	0,382
AI	38 (18,2)	8 (21,1)	30 (78,9)	
FSH	17 (8,1)	4 (23,5)	13 (76,5)	
AI kết hợp FSH	22 (10,5)	6 (27,3)	16 (72,7)	
Số lượng nang noãn trưởng thành		1 (1-1)	1 (1-1)	0,512
Ngày phóng noãn		15 (14-15)	14 (14-15)	0,069

Nội mạc tử cung (mm)		8,8 ± 2,0	8,0 ± 2,2	0,057
< 8,65 mm	123 (58,9)	14 (11,4)	109 (88,6)	0,004
≥ 8,65 mm	86 (41,1)	23 (26,7)	63 (73,3)	
Số lần bơm IUI				
1 lần/chu kỳ	151 (72,2)	23 (15,2)	128 (84,8)	0,131
2 lần/chu kỳ	58 (27,8)	14 (24,1)	44 (75,9)	
Người chồng				
Tuổi		30,0 (28,0-32,5)	31,0 (29,0-35,0)	0,024
< 30	63 (30,1)	17 (27,0)	46 (73,0)	0,021
≥ 30	146 (69,9)	20 (13,7)	126 (86,3)	
Sức bền tinh trùng				
Bình thường	136 (66,7)	25 (18,4)	111 (81,6)	0,511
Bất thường	68 (33,3)	10 (14,7)	58 (85,3)	
Tình trạng sau lọc				
Tổng số (triệu)		5,0 (4,0-10,8)	5,0 (4,0-8,0)	0,764
Độ di động (%)		80,0 (73,8-85,0)	80,0 (77,5-86,0)	0,081

Nhận xét: Phương thức kích thích buồng trứng dù letrozole, gonadotropins đơn thuần hay kết hợp đều không tìm thấy mối liên quan với sự thành công của phương pháp điều trị ($p > 0,05$). Bên cạnh những yếu tố của người vợ, độ tuổi người chồng cho thấy là một yếu tố ảnh hưởng đáng kể đến kết quả có thai ($p = 0,024$).

Bảng 5. Mối liên quan đa biến giữa các yếu tố vợ với sự thành công của phương pháp thụ tinh nhân tạo

Yếu tố	R	95% CI	p
Tuổi vợ	0,900	0,762 – 1,062	0,212
BMI vợ	0,888	0,742 – 1,062	0,192
Độ dày nội mạc tử cung	1,293	1,032 – 1,621	0,025

Nhận xét: Kết quả cho thấy, độ dày nội mạc tử cung có sự ảnh hưởng đáng kể đến kết quả của thụ tinh nhân tạo, trong khi đó, tuổi và BMI vợ lại không có mối liên quan nào.

5. BÀN LUẬN

Những thay đổi của nội mạc tử cung trong một chu kỳ kinh nguyệt phản ánh hoạt động của buồng trứng. Lớp chức năng của nội mạc tử cung bắt đầu phát triển dưới tác động của estrogen cho đến khi đạt đỉnh LH, sau đó, cùng với sự gia tăng nồng độ progesterone, nội mô của nội mạc tử cung cũng bắt đầu chuyển dạng để phù hợp với sự làm tổ của phôi. Nhiều nghiên cứu đã báo cáo tình trạng nội mạc tử cung mỏng gây ảnh hưởng tiêu cực đến kết quả điều trị hỗ trợ sinh sản [11-13]. Mặc dù vậy, ngưỡng độ dày nội mạc được gọi là mỏng vẫn còn gây tranh cãi. Có những nghiên cứu chấp nhận độ dày ở mức dưới 6mm, những báo cáo khác lại chấp nhận ngưỡng dưới 7mm hoặc 8mm mới được cho là mỏng [16], [18], [22], [23].

Nội mạc tử cung mỏng có thể là kết quả của nhiều yếu tố khác nhau tác động riêng lẻ hoặc kết hợp. Miwa và cộng sự đã chứng minh rằng nội mạc tử cung mỏng được đặc trưng bởi sự kém phát triển của biểu mô tuyến, sự gia tăng trở kháng dòng máu tử cung, giảm biểu hiện

của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) [24]. Hệ thống mạch máu kém và nồng độ estradiol thấp cũng có thể dẫn đến tình trạng này. Ở một số phụ nữ, nội mạc tử cung mỏng không nhất thiết là thứ phát của bệnh lý cụ thể mà có thể do đặc tính của bản thân nó [13], [25]. Một số yếu tố khác đã được báo cáo có thể gây tác động đến độ dày nội mạc tử cung bao gồm tiền sử phẫu thuật hoặc nạo buồng tử cung nhiều lần, sử dụng clomiphene citrate bữa bãi [22].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận ảnh hưởng của các yếu tố được khảo sát bao gồm: độ tuổi người vợ, nguyên nhân vô sinh, mức độ béo phì dựa vào chỉ số chu vi vòng bụng và BMI hay nồng độ nội tiết tố cơ bản ngày đầu chu kỳ kinh nguyệt đến độ dày nội mạc tử cung trong các chu kỳ theo dõi thụ tinh nhân tạo (Bảng 1 và 2). Song phân tích cho thấy phác đồ kích thích buồng trứng và sự bổ sung estrogen trong quá trình theo dõi nang noãn có mối liên quan đáng kể đến độ dày nội mạc tử cung. Cụ thể là, tỷ lệ những người phụ nữ có độ dày nội mạc dưới 8mm trong nhóm

được kích thích bằng phác đồ letrozole đơn thuần cao hơn đáng kể so với các nhóm gonadotropins đơn thuần hay kết hợp, lần lượt là 73,7%, 11,8% và 45,5% với $p < 0,001$ (Bảng 3).

Tương tự, một đánh giá có hệ thống của Weiss NS và cộng sự tiến hành năm 2017 đã tìm thấy rằng nhóm phụ nữ được điều trị bằng letrozole có nội mạc tử cung mỏng hơn đáng kể so với nhóm điều trị bằng gonadotropins ($N = 130$; MD: -1,31; KTC 95%: -2,08 đến -0,53; $I^2 = 0\%$) [26]. Letrozole là một hợp chất ức chế aromatase thể hệ thứ ba, được chỉ định cho các trường hợp rối loạn phóng noãn. Nó hoạt động bằng cách ức chế men thơm hóa, làm giảm sản xuất estrogen từ các nguồn, gây nên một feedback âm lên trục hạ đồi - tuyến yên, kích thích gia tăng chế tiết FSH và LH, do vậy kích thích nang nang phát triển và phóng noãn [27]. Tuy nhiên, vì tác dụng giảm estrogen nên đồng thời letrozole cũng làm mỏng đi độ dày lớp nội mạc tử cung. Báo cáo khi so sánh tác dụng gây phóng noãn của letrozole và clomiphene citrate cũng ghi nhận những kết quả này [28].

Nội mạc tử cung mỏng đồng nghĩa với độ dày của lớp chức năng mỏng hoặc không tồn tại lớp này, điều đó làm cho phôi tiến gần đến các động mạch xoắn tử cung hơn. Lớp mạch máu gây ra nồng độ oxy cao trong lòng tử cung, cản trở sự làm tổ của phôi [29]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy độ dày nội mạc tử cung ảnh hưởng đến sự thành công của thụ tinh nhân tạo. Tại điểm cắt 8,65mm, độ dày nội mạc có thể là yếu tố tiên lượng cho sự thành công của phương pháp bơm tinh trùng vào buồng tử cung (AUC = 61,6%, độ nhạy 61,5%, độ đặc hiệu 63,5% và $p = 0,03$, Biểu đồ 1). Nhóm độ dày nội mạc dưới 8,65mm có tỷ lệ thất bại cao hơn có ý nghĩa so với nhóm nội mạc từ 8,65mm trở lên, lần lượt là 88,6% và 73,3%, $p = 0,004$ (Bảng 4). Phân tích hồi quy đa biến logistic cũng cho thấy mối liên quan giữa độ dày nội mạc và kết quả có thai sau IUI với $R = 1,293$; 95%CI = 1,032 – 1,621 và $p = 0,025$ (Bảng 5).

Tỷ lệ thành công của phương pháp thụ tinh nhân tạo trong nghiên cứu này là 17,7% trên mỗi chu kỳ, trong khi với một số nghiên cứu, tỷ lệ có thai lâm sàng dao động từ 12 – 15% [21], [30]. Việc chúng tôi loại đi tất cả các trường hợp có bệnh lý từ vòi tử cung hay bất thường buồng tử cung như dị dạng tử cung, u xơ hay lạc nội mạc tử cung tạo ra một điều kiện thuận lợi hơn cho sự thụ tinh và làm tổ của phôi bằng con đường tự nhiên, trong khi mất chức năng một vòi tử cung hoặc nhân xơ tử cung với kích thước nhỏ vẫn nằm trong các chỉ định tương đối của thụ tinh nhân tạo. Thêm vào đó, quá trình phân tích nhiều chu kỳ trên cùng một bệnh nhân không độc lập với nhau có thể ảnh hưởng đến kết quả.

Năm 2018, sau khi phân tích hồi cứu 800 chu kỳ thụ tinh nhân tạo từ 651 cặp vợ chồng hiếm muộn nhằm tìm hiểu các yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị, Wadhwa đã phát hiện rằng độ tuổi vợ dưới 25 tuổi, thời gian vô sinh dưới 5 năm và BMI dưới 25kg/m² là những trường hợp có tỷ lệ mang thai sau IUI cao hơn đáng kể ($p < 0,05$) [31]. Năm 2020, đánh giá tổng hợp có hệ thống

từ các nghiên cứu về các yếu tố dự đoán kết cục thụ tinh trong buồng tử cung của Starosta A và cộng sự đã kết luận rằng phương thức kích thích nang noãn hay tình trạng thừa cân béo phì ở người phụ nữ làm gia tăng lượng thuốc sử dụng để kích thích buồng trứng nhưng không ảnh hưởng đến kết quả mang thai [32].

Trong kết quả nghiên cứu, chúng tôi đã nhận thấy rằng nguyên nhân vô sinh, các chỉ số người vợ như độ tuổi, chu vi vòng bụng, BMI, nồng độ nội tiết cơ bản vào ngày đầu chu kỳ kinh hay phác đồ kích thích buồng trứng sử dụng letrozole và FSH đơn thuần hay kết hợp không ảnh hưởng đến kết quả có thai sau điều trị ($p > 0,05$). Tương tự, chưa tìm thấy mối liên quan giữa số lượng nang noãn hay số lần bơm IUI/chu kỳ với kết quả thụ tinh nhân tạo (Bảng 4).

Bên cạnh những yếu tố của người vợ, tổng số tinh trùng di động được báo cáo như là một yếu tố dự báo tiềm năng cho khả năng mang thai sau kỹ thuật bơm tinh trùng vào buồng tử cung. Kamath và cộng sự đã báo cáo rằng tỷ lệ có thai cao hơn đáng kể nếu tổng số tinh trùng di động nằm trong khoảng từ 10 – 20 triệu là 18,2%, từ 5 – 10 triệu, tỷ lệ có thai là 5,6% và nếu dưới 5 triệu, tỷ lệ này là 2,7% [33]. Ngược lại, chúng tôi không tìm thấy bất kỳ mối liên quan nào giữa tổng số tinh trùng di động sau lọc rửa với sự thành công của phương pháp. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Ghaffari F và cộng sự tiến hành năm 2015 [6]. Tuy vậy, sự gia tăng độ tuổi của người chồng là một yếu tố ảnh hưởng tiêu cực đến tỷ lệ mang thai sau điều trị ($p = 0,024$) (Bảng 4). Độ tuổi đã được chứng minh là một trong những yếu tố liên quan đến chất lượng tinh trùng thông qua xét nghiệm tinh dịch đồ và mức độ đứt gãy DNA tinh trùng [34], [35], quá trình lão hóa có thể là lí do cho sự sụt giảm chất lượng thụ tinh tự nhiên của tinh trùng.

5. KẾT LUẬN

Phác đồ kích thích buồng trứng và việc bổ sung estrogen trong các chu kỳ theo dõi nang noãn tác động có ý nghĩa lên độ dày nội mạc. Độ dày nội mạc có mối liên quan đáng kể đến sự thành công của kỹ thuật bơm tinh trùng vào buồng tử cung. Ngưỡng độ dày nội mạc tử cung 8,65mm có thể tiên lượng kết quả có thai với độ nhạy là 61,5% và độ đặc hiệu là 63,5%, AUC = 61,6%, $p < 0,05$. Bên cạnh đó, một số yếu tố người vợ, độ tuổi của người chồng có ảnh hưởng bất lợi đến kết quả có thai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cohlen B, Bijkerk A, Van der Poel S, Ombelet W. IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations. *Hum Reprod Update*. 2018;24(3):300–319.
2. Tjon-Kon-Fat RI, Bendsdorp AJ, Bossuyt PM, Koks C, Oosterhuis GJ, Hoek A, et al. Is IVF-served two different ways-more cost-effective than IUI with controlled ovarian hyperstimulation? *Hum Reprod*. 2015;30(10):2331–2339.
3. Guven S, Gunalp GS, Tekin Y. Factors influencing

- pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. *J Reprod Med*. 2008;53(4):257–265.
4. Iberico G, Vioque J, Ariza N, Lozano JM, Roca M, Llacer J, et al. Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2004;81(5):1308–1313.
 5. Steures P, van der Steeg JW, Mol BW, Eijkemans MJ, van der Veen F, Habbema JD, et al. Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2004;82(1):45–51.
 6. Ghaffari F, Sadatmahalleh SJ, Akhoond MR, Eftekhari Yazdi P, Zolfaghari Z. Evaluating The Effective Factors in Pregnancy after Intrauterine Insemination: A Retrospective Study. *Int J Fertil Steril*. 2015;9(3):300-308.
 7. Von Wolff M. The role of natural cycle IVF in assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33:35–45.
 8. Basir GS, O WS, So WW, et al. Evaluation of cycle-to-cycle variation of endometrial responsiveness using transvaginal sonography in women undergoing assisted reproduction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:484–9.
 9. Wang L, Qiao J, Li R, et al. Role of endometrial blood flow assessment with color Doppler energy in predicting pregnancy outcome of IVF-ET cycles. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:122.
 10. Zhang T, Li Z, Ren X, et al. Endometrial thickness as a predictor of the reproductive outcomes in fresh and frozen embryo transfer cycles: A retrospective cohort study of 1512 IVF cycles with morphologically good-quality blastocyst. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(4):e9689.
 11. Wu Y, Gao X, Lu X, et al. Endometrial thickness affects the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in normal responders after GnRH antagonist administration. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:96.
 12. Zhao J, Zhang Q, Li Y. The effect of endometrial thickness and pattern measured by ultrasonography on pregnancy outcomes during IVF-ET cycles. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:100.
 13. Dain L, Bider D, Levron J, et al. Thin endometrium in donor oocyte recipients: enigma or obstacle for implantation? *Fertil Steril* 2013;100:1289–95.
 14. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, et al. Endometrial pattern, thickness and growth in predicting pregnancy outcome following 3319 IVF cycle. *Reprod Biomed Online* 2014;29:291–8.
 15. Traub ML, Van Arsdale A, Pal L, et al. Endometrial thickness, Caucasian ethnicity, and age predict clinical pregnancy following fresh blastocyst embryo transfer: a retrospective cohort. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:33.
 16. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, et al. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril* 2007;87:53–9.
 17. Von Wolff M, Fäh M, Roumet M, Mitter V, Stute P, Griesinger G, Kohl Schwartz A. Thin endometrium is also associated with lower clinical pregnancy rate in unstimulated menstrual cycles: a study based on natural cycle IVF. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;20(9):776.
 18. Gingold JA, Lee JA, Rodriguez-Purata J, et al. Endometrial pattern, but not endometrial thickness, affects implantation rates in euploid embryo transfers. *Fertil Steril* 2015;104: 8.e5.
 19. Bu Z, Wang K, Dai W, et al. Endometrial thickness significantly affects clinical pregnancy and live birth rates in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:524–8.
 20. Yuan X, Saravelos SH, Wang Q, Xu Y, Li T-C, Zhou C. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10787 fresh IVF-ICSI cycles. *Reprod BioMed Online*. 2016;33:197–205.
 21. Gubert PG, Pudwell J, Van Vugt D, Reid RL, Velez MP. Number of motile spermatozoa inseminated and pregnancy outcomes in intrauterine insemination. *Fertil Res Pract*. 2019;5:10. Published 2019 Sep 2.
 22. Mahajan N, Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin?. *J Hum Reprod Sci*. 2016;9(1):3-8.
 23. Kumbak B, Erden HF, Tosun S, Akbas H, Ulug U, Bahçeci M. Outcome of assisted reproduction treatment in patients with endometrial thickness less than 7 mm. *Reprod Biomed Online*. 2009;18:79–84.
 24. Miwa I, Tamura H, Takasaki A, Yamagata Y, Shimamura K, Sugino N. Pathophysiologic features of “thin” endometrium. *Fertil Steril*. 2009;91:998–1004.
 25. Scioscia M, Lamanna G, Lorusso F, Serrati G, Selvaggi LE, Depalo R. Characterization of endometrial growth in proliferative and early luteal phase in IVF cycles. *Reprod Biomed Online*. 2009;18:73–8.
 26. Weiss NS, van Vliet MN, Limpens J, et al. Endometrial thickness in women undergoing IUI with ovarian stimulation. How thick is too thin? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2017;32(5):1009-1018.
 27. Casper RF, Mitwally MFM. Aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 760-71.
 28. Palihawadana TS, Wijesinghe PS, Seneviratne HR. A comparison of endometrial thickness following augmentation of ovulation with clomifene citrate or letrozole in women with ovulatory infertility. *Ceylon Med J*. 2015;60(2):48-52.
 29. Casper RF. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil Steril*. 2011;96:519-521.
 30. Sicchieri F, Silva AB, Silva ACJSRE, Navarro PAAS, Ferriani RA, Reis RMD. Prognostic factors in intrauterine insemination cycles. *JBRA Assist Reprod*. 2018;22(1):2-7.
 31. Wadhwa L, Fauzdar A, Wadhwa SN. An Intrauterine Insemination Audit at Tertiary Care Hospital: A 4½ Years' Retrospective Analysis of 800 Intrauterine Insemination Cycles. *J Hum Reprod Sci*. 2018;11(3):279-285.
 32. Starosta A, Gordon CE, Hornstein MD. Predictive factors for intrauterine insemination outcomes: a

review. *Fertil Res Pract.* 2020;6(1):23. Published 2020 Dec 11.

33. Kamath MS, Bhave P, Aleyamma T, Nair R, Chandy A, Mangalaraj AM, et al. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination: a prospective study of factors affecting outcome. *J Hum Reprod Sci.* 2010;3(3):129–134.

34. Rosiak-Gill, A., Gill, K., Jakubik, J., Fraczek, M., Patorski, L., Gaczarzewicz, D., Kurzawa, R., Kurpisz, M., & Piasecka, M.. Age-related changes in human sperm DNA integrity. *Aging.* 2019;11(15), 5399–5411.

35. Le MT, Nguyen TAT, Nguyen HTT, et al. Does sperm DNA fragmentation correlate with semen parameters?. *Reprod Med Biol.* 2019;18(4):390-396. Published 2019 Sep 3.