



SỞ Y TẾ TP HCM
BỆNH VIỆN HÙNG VƯƠNG

ĐỀ CƯƠNG NGHIÊN CỨU KHOA HỌC

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA
ESTRADIOL BÔI DA TRONG CHUẨN BỊ
NỘI MẠC TỬ CUNG
Ở CHU KỲ CHUYỂN PHÔI ĐÔNG:
THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG NGẪU NHIÊN
CÓ NHÓM CHỨNG**

Chủ nhiệm đề tài : Hoàng Thị Diễm Tuyết
Trần Thị Thanh Thúy

TPHCM – NĂM 2019
SỞ Y TẾ TPHCM
BỆNH VIỆN HÙNG VƯƠNG

ĐỀ CƯƠNG NGHIÊN CỨU KHOA HỌC

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA
ESTRADIOL BÔI DA TRONG CHUẨN BỊ
NỘI MẠC TỬ CUNG
Ở CHU KỲ CHUYỂN PHÔI ĐÔNG:
THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG NGẪU NHIÊN
CÓ NHÓM CHỨNG**

Chủ nhiệm đề tài : Hoàng Thị Diễm Tuyết

Trần Thị Thanh Thúy

Thành viên nghiên cứu: Lê Nguyễn Trọng Hiền

Vũ Đình Tuân

Nguyễn Nữ Hải Long

Bùi Thị Mỹ Linh

Nguyễn Thị Yến

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT	5
DANH MỤC CÁC BẢNG VÀ HÌNH	6
ĐẶT VẤN ĐỀ	7
MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU	9
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN Y VẤN.....	10
1.1. SINH LÝ CHU KỲ NỘI MẠC TỬ CUNG.....	10
1.2. THỰC HÀNH LÂM SÀNG	11
1.3. ESTRADIOL DẠNG UỐNG VÀ ESTRADIOL DẠNG GEL	15
1.4. THỤ TINH ỐNG NGHIỆM	19
1.5. CÁC NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN.....	26
1.6. TÌNH HÌNH THỤ TINH ỐNG NGHIỆM TẠI BỆNH VIỆN HÙNG VƯƠNG	28
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	31
2.1. Thiết kế nghiên cứu	31
2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	31
2.3. Đối tượng nghiên cứu	31
2.3.1. Cỡ mẫu.....	31
2.3.2. Kỹ thuật chọn mẫu	32
2.3.3. Tiêu chí chọn mẫu.....	32
2.3.4. Phương pháp thu thập số liệu.....	34
2.3.5. Những yếu tố bất lợi và thuận lợi khi đối tượng tham gia nghiên cứu	39
2.3.6. Kiểm soát sai lệch thông tin.....	41
2.3.7. Kiểm soát sai lệch kết quả:	43
2.3.8. Kiểm soát mất dấu	44
2.3.9. Các chỉ định kết thúc nghiên cứu trước thời hạn	44
2.3.10. Chi phí điều trị	44
2.3.11. Phương pháp xử lý dữ kiện	44
2.4. Định nghĩa biến số.	44
2.5. Phân tích thống kê.....	46
2.6. Tính ứng dụng.....	48

2.7.	Y đức.....	48
2.8.	Kế hoạch thực hiện	48
2.9.	Dự kiến kinh phí thực hiện đề tài.....	49
	PHỤ LỤC.....	50
	TÀI LIỆU THAM KHẢO	66

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ART	Assisted reproductive techniques
ICMART	International society of monitoring assisted reproduction
FET	Frozen embryo transfer
ET	Fresh embryo transfer
ER	Endometrial Receptivity
E2	Estradiol
P4	Progesterone
IVF	In vitro fertility
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
FSH	Follicle stimulating hormone
LH	Luteinizing hormone
hCG	Human chorionic gonadotropin
GnRHa	GnRH agonist
GnRHanta	GnRH antagonist

DANH MỤC CÁC BẢNG VÀ HÌNH

STT	Danh sách	Trang
Hình 1	Nội tiết tố, nang trứng, và nội mạc tử cung của chu kỳ kinh nguyệt bình thường.	11
Hình 2	Chu kỳ kinh nguyệt	12
Hình 3	Sự phát triển nang trứng trên hình ảnh siêu âm	12
Hình 4	Quy trình thụ tinh ống nghiệm	18
Hình 5	Cửa sổ làm tổ của phôi.	19
Hình 6	Biểu đồ cột thể hiện số ca chuyển phôi , chuyển phôi đông và chuyển phôi tươi tại khoa Hiếm Muộn bệnh viện Hùng Vương từ 2016-2018	27
Hình 7	Tỷ lệ thai lâm sàng, thai diễn tiến và sinh sống trong 3 năm tại khoa hiếm muộn bệnh viện Hùng Vương.	28
Bảng 1	Kết quả so sánh các thông số giữa hai nhóm trong nghiên cứu SUN xian-hua	24
Bảng 2	Kết cục lâm sàng ở hai nhóm trong nghiên cứu SUN xian-hua	25
Bảng 3	Kết cục thai kỳ khi so sánh hai nhóm trong nghiên cứu Ensieh Shahrokh Tehraninejad	26

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chuyển phôi đông là một xu hướng của thụ tinh trong ống nghiệm IVF trên thế giới và tại Việt Nam vì tỷ lệ thành công trong chuyển phôi đông FET cao hơn so với chuyển phôi tươi ET [1]. Hơn nữa, chuyển phôi đông FET tăng tỷ lệ mang thai cộng dồn và giảm chi phí cho bệnh nhân; ngoài ra, tính tiện lợi và đơn giản hơn khi so sánh với chuyển phôi tươi [1]. Do đó, các nghiên cứu tập trung vào các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ thành công của chu trình chuyển phôi đông FET, một trong các yếu tố chính yếu chính là chuẩn bị nội mạc tử cung trước chuyển phôi.

Nhiều phương pháp chuẩn bị nội mạc tử cung trong chuyển phôi đông được nghiên cứu nhiều, đạt kết quả và được ghi nhận vào hướng dẫn điều trị thế giới. Bên cạnh đó, không ít các nghiên cứu tập trung vào các phương pháp mới trong chuẩn bị nội mạc tử cung với hy vọng giúp tăng tỷ lệ có thai, giảm thời gian dùng thuốc và giảm các tác dụng phụ khi điều trị, một trong các phương pháp mà thế giới đang hướng đến là chuẩn bị nội mạc tử cung bằng phác đồ sử dụng Estradiol bôi da.

Trong chu kỳ chuyển phôi đông, việc chuẩn bị nội mạc tử cung và chọn thời điểm thích hợp để chuyển phôi là vô cùng quan trọng [2]. Có nhiều phác đồ để chuẩn bị nội mạc tử cung như: theo dõi chu kỳ tự nhiên, chuẩn bị nội mạc tử cung bằng estradiol nội sinh, chuẩn bị nội mạc tử cung bằng estradiol ngoại sinh. Tại bệnh viện Hùng Vương, hằng năm hơn 800 chu kỳ chuyển phôi đông, đa số phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung bằng estradiol ngoại sinh đường uống.

Estradiol đường uống chủ yếu chuyển hóa tại gan, khi sử dụng estradiol quá mức dẫn đến hiện tượng tăng chuyển hóa ở gan và nồng độ estradiol đến được nội mạc tử cung thấp [3]. Ngoài ra việc sử dụng quá mức dẫn đến các tác dụng phụ như buồn nôn, chóng mặt, nôn ... hoặc bệnh nhân phải ngưng dùng thuốc do xuất huyết âm đạo bất thường. Folliculin có thể kích hoạt oncogenes trong nội mạc tử cung và mô vú làm tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch [4].

Với sự ra đời của estradiol dạng thoa ở da có hoạt tính sinh học không chuyển hóa trong máu hay tiêu hoá. Đường qua da là một cách lý tưởng để sử dụng thuốc vì tránh được các tác dụng phụ của thuốc ức chế nội tiết tố ra có hiệu quả cao trong việc chuẩn bị nội mạc tử cung chuyển phôi đông [5]. Theo kết quả nhiều báo cáo trên thế giới cho thấy nhiều lợi điểm khi sử dụng estradiol bôi da, cụ thể là nghiên cứu ở trung quốc 2013[6] đánh giá hiệu quả của việc sử dụng estrogen đường uống và bôi dưới da trong chuẩn bị nội mạc tử cung chuyển phôi đông, kết quả nồng độ estradiol huyết thanh trong nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($P = 0.04$). Tỷ lệ hủy bỏ chu kỳ

trong nhóm nghiên cứu giảm đáng kể so với nhóm đối chứng ($P = 0,02$); tỷ lệ mang thai sinh hóa và tỷ lệ mang thai lâm sàng tăng lên nhưng không có sự khác biệt thống kê. Một báo cáo khác của Mehdi Khabazkhoob và cộng sự [7], một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với cỡ mẫu tương đối nhỏ 90, kết quả nồng độ E2 trung bình cao hơn và sự khác biệt có ý nghĩa ở nhóm uống hơn so với nhóm bôi dưới da. Tỷ lệ hủy bỏ hoàn toàn không khác biệt đáng kể giữa các nhóm (4.4% so với 6.7%, $p = 0.5$). Ngoài ra, các tác dụng được lý được đánh giá ở cả hai nhóm; đường uống không có tác dụng phụ trong 60% trường hợp, nhưng có 40% các triệu chứng đường tiêu hóa. Trong nhóm bôi dưới da, 35,6% không có than phiền, nhưng các tác dụng ngoại ý như ngứa nhẹ được ghi nhận ở 20% trường hợp, ngứa vừa 15,6% và ngứa nặng ở 28,9%.

Tại Việt Nam nói chung, bệnh viện Hùng Vương nói riêng, chưa có nhiều nghiên cứu tại Việt Nam đánh giá hiệu quả sử dụng estrogen gel trên đối tượng người Việt, từ những lợi điểm và kết quả nghiên cứu liên quan, chúng tôi quyết định tiến hành nghiên cứu với câu hỏi nghiên cứu “Estradiol dạng gel bôi da có hiệu quả hơn trong chuẩn bị nội mạc tử cung chuyển phôi đông so với Estradiol đường uống hay không?”. Thông qua kết quả nghiên cứu làm căn cứ để đề xuất các biện pháp can thiệp hữu hiệu, phù hợp nhằm hỗ trợ, hướng đến nâng cao tỷ lệ thành công cho đối tượng điều trị hỗ trợ sinh sản.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Mục tiêu tổng quát

So sánh hiệu quả tác dụng của estradiol bôi da với estradiol uống lên nội mạc tử cung ở chu kỳ chuyển phôi đông tại bệnh viện Hùng Vương.

Mục tiêu cụ thể

1. So sánh nồng độ Estradiol/máu vào ngày quyết định đặt Progesterone ở nhóm chuẩn bị nội mạc bằng estradiol bôi da với estradiol uống tại bệnh viện Hùng Vương.
2. So sánh thời gian trung bình sử dụng thuốc chuẩn bị nội mạc tử cung để chuyển phôi đông ở nhóm chuẩn bị nội mạc bằng estradiol bôi da với estradiol uống tại bệnh viện Hùng Vương.
3. So sánh độ dày và độ phân lớp nội mạc tử cung trên siêu âm tại ngày quyết định đặt Progesterone ở chu kỳ chuẩn bị nội mạc tử cung bằng estradiol bôi da với estradiol uống tại bệnh viện Hùng Vương.
4. So sánh tỷ lệ hủy chu kỳ ở chu kỳ chuyển phôi đông có chuẩn bị nội mạc tử cung bằng estradiol bôi da với estradiol uống tại bệnh viện Hùng Vương.
5. So sánh tỷ lệ làm tổ và thai lâm sàng ở chu kỳ chuyển phôi đông có chuẩn bị nội mạc tử cung bằng estradiol bôi da với estradiol uống tại bệnh viện Hùng Vương.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN Y VẤN

1.1. SINH LÝ CHU KỲ NỘI MẠC TỬ CUNG.

Sinh lý chu kỳ kinh nguyệt phát triển dựa trên sự thay đổi cấu tạo và chức năng của các thành phần cụ thể như: tuyến, mạch máu và các yếu tố của nội mạc tử cung [8, 9]. Những thay đổi này gồm bốn giai đoạn: giai đoạn hành kinh, giai đoạn tăng sinh, giai đoạn chế tiết, chuẩn bị tiếp nhận phôi. Mặc dù những khác biệt này không hoàn toàn nhưng cần phải nhớ rằng toàn bộ quá trình là một chu trình tiến hoá kết hợp sự tăng trưởng và chế tiết nội mạc tử cung, được lặp lại 400 lần trong đời người phụ nữ trưởng thành.

Nội mạc tử cung (hay còn gọi là niêm mạc tử cung) được cấu tạo gồm 2 thành phần chính: tế bào biểu mô trụ tuyến và mô đệm. Về mặt chức năng, nội mạc tử cung gồm 2 lớp: Lớp nội mạc căn bản (lớp đáy): mỏng, không thay đổi theo chu kỳ kinh nguyệt, mang phần đáy của các ống tuyến. Lớp nội mạc tuyến (lớp nông): hoạt động chịu nhiều biến đổi trong chu kỳ kinh nguyệt, và độ dày mỏng của lớp này sẽ thay đổi theo từng giai đoạn: sạch kinh 2, 3 ngày, rụng trứng, chuẩn bị hành kinh [10].

1.1.1. Giai đoạn tăng sinh [11]

Giai đoạn tăng sinh liên quan đến sự trưởng thành của nang trứng và tăng tiết estrogen. Tương ứng với nang noãn, vì vậy thời gian kéo dài cũng thay đổi tùy thuộc vào pha nang noãn. Vùng hạ đồi tiết GnRH thành các xung kích thích lên tuyến yên tiết FSH và LH, vai trò của FSH là quan trọng hơn, FSH làm cho các nang noãn ở buồng trứng phát triển, các nang noãn sẽ tiết ra estrogen, và estrogen làm nội mạc của tử cung dày lên, cụ thể là các ống tuyến tăng sinh, mở rộng ra ngoại vi và kết nối các ống tuyến lân cận với nhau, tăng sinh nhiều mạch máu xoắn ốc. Estrogen còn có tác dụng giúp nội mạc tổng hợp thụ thể với progesteron để có thể đáp ứng với progesteron trong pha hoàng thể. Do đó, giai đoạn tăng sinh thường kéo dài ít nhất 10 -12 ngày để có đủ thời gian cho estradiol tác động nên quá trình tổng hợp thụ thể progesteron.

1.1.2. Giai đoạn chế tiết [12-14]

Sau khi phóng noãn, dưới tác động cộng lực của estrogen và progesterone, các tuyến phát triển rất nhanh, trở nên giàu có, với hoạt động chế tiết glycogen. Mô đệm ngày càng trở nên phù nề hơn. Chấm dứt hiện tượng phân bào trong cả hai thành phần của nội mạc. Các động mạch xoắn, nhánh tận của động mạch nền nội mạc tử cung phát triển rất nhanh nên xoắn lại, có độ dài gấp nhiều lần so với chiều dày nội mạc tử cung. Chúng đổ trực tiếp vào tĩnh mạch của nội mạc tử cung. Vào ngày 24 của chu kỳ,

chiều dày của nội mạc tử cung đạt đến mức tối đa, khoảng 10 mm. Sau đó, nội mạc tử cung trở nên mỏng một cách đột ngột do hiện tượng tái hấp thu dịch gian bào.

Tương ứng với pha hoàng thể, thường kéo dài khoảng 14 ngày. Buồng trứng dưới tác động của FSH giúp các nang noãn được chiêu mộ, chọn lọc và vượt trội gây ra phản hồi dương tạo đỉnh LH gây ra sự phóng noãn và tạo lập hoàng thể tiết progesterone. Trong giai đoạn này vai trò của progesteron là chủ yếu. Progesteron làm chuyển dạng nội mạc tăng sinh sang giai đoạn chế tiết, trong đó có hai biến đổi quan trọng nhất là các mạch máu và ống tuyến của nội mạc phát triển ngoằn ngoèo và tuyến nội mạc tử cung chế tiết nhiều glycogen, tạo thuận lợi cho phôi làm tổ.

Chu kỳ kinh nguyệt đều thường phản ánh có hiện tượng phóng noãn đều đặn. Khi có phóng noãn, hoàng thể được tạo lập tiết ra progesteron. Progesteron có tính đối kháng với estrogen. Do đó, khi có progesteron, nội mạc tử cung được chuyển sang giai đoạn chế tiết, ức chế hiện tượng tăng sinh nội mạc tử cung do estrogen gây ra. Những trường hợp rối loạn nội tiết dẫn đến rối loạn phóng noãn và kinh nguyệt thưa hoặc vô kinh.

1.1.3. Giai đoạn hành kinh [15]

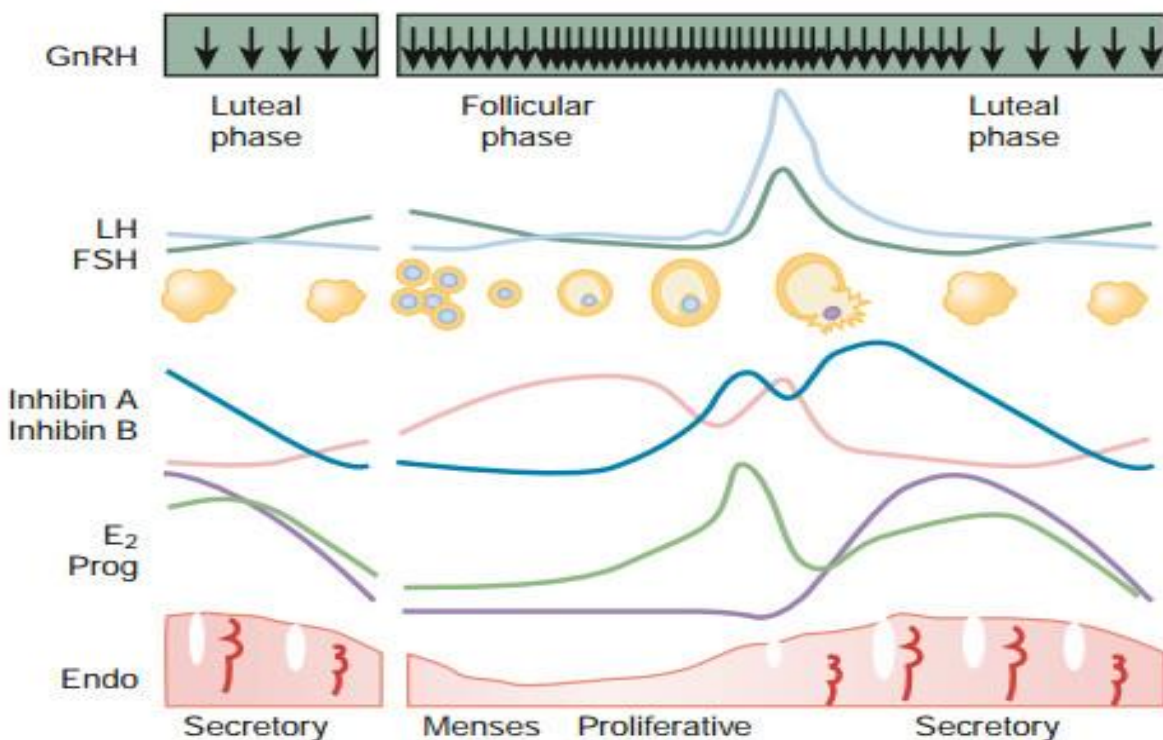
Kéo dài từ 3-5 ngày, tương ứng với giai đoạn đầu pha nang noãn. Khi không có hiện tượng thụ tinh và làm tổ, hoàng thể sẽ thoái hóa, estrogen và progesteron sẽ sụt giảm, nội mạc tử cung không còn nội tiết tác động, sẽ bong tróc dẫn đến hiện tượng hành kinh. Mặc dù ngày đầu tiên hành kinh được xem là mốc đánh dấu của một chu kỳ nang noãn mới, nhưng thật ra giai đoạn hành kinh là giai đoạn kết thúc của nội mạc tử cung đã được chuẩn bị của chu kỳ trước. Sau đó nội mạc sẽ được chuẩn bị trong chu kỳ tiếp theo.

1.2. THỰC HÀNH LÂM SÀNG [16]

Theo quy ước, ngày đầu của chu kỳ kinh nguyệt được xác định ngày 1 và đánh dấu sự khởi đầu của giai đoạn phát triển nang trứng của chu kỳ kinh nguyệt. Giai đoạn nang trứng bao gồm chiêu mộ nang trứng và tăng trưởng, trưởng thành của nang trội (Hình 1). Trong giai đoạn nang trứng, nồng độ estradiol tăng lên có liên quan đến tăng sinh nội mạc tử cung. Giai đoạn hoàng thể, bắt đầu vào ngày sau khi có đỉnh LH, được đặc trưng bởi sự hình thành hoàng thể, tiết progesterone, và một chuỗi các thay đổi trong nội mạc tử cung trước khi chuẩn bị sẵn sàng để tiếp nhận phôi và sau đó là quá trình hành kinh do hoàng thể thoái hóa khi không mang thai. Các nghiên cứu cổ điển của Treloar và các đồng nghiệp cho thấy chu kỳ kinh nguyệt trung bình là 28 ngày, với khoảng bình thường từ 25 đến 35 ngày (Hình 2). Sự dao động về thời gian của giai đoạn nang trứng khác nhau ở mỗi chu và phụ thuộc vào chức năng bình thường ở phụ nữ. Thời gian pha hoàng thể là không đổi, kéo dài 10 đến 16 ngày với 95% chu kỳ. Trong giai đoạn nang

trứng, sự gia tăng đường kính của nang trứng được đánh giá bằng siêu âm, có thể dự đoán sự tăng trưởng nang trứng khoảng 2 mm / ngày cho đến khi rụng trứng (Hình 3). Sự gia tăng kích thước đi kèm với nồng độ estradiol có liên quan đến sự gia tăng độ dày của nội mạc tử cung (xem hình 3).

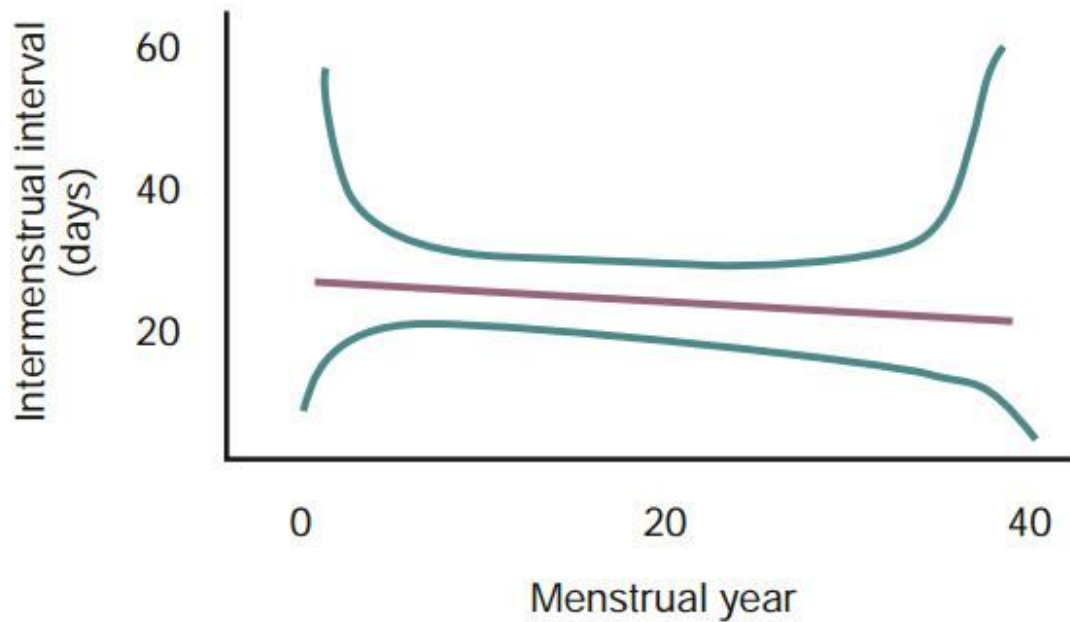
Hình 1: Nội tiết tố, nang trứng, và nội mạc tử cung của chu kỳ kinh nguyệt bình thường từ giai đoạn cuối pha hoàng thể đến đầu pha nang noãn, rụng trứng và chức năng của hoàng thể.



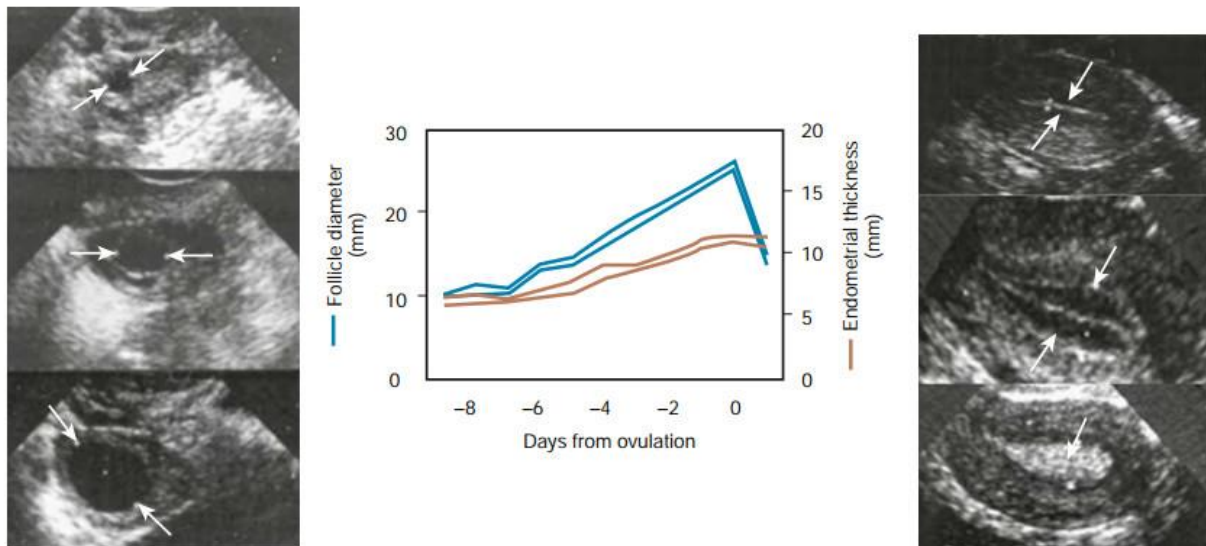
(1) Vùng dưới đồi tăng phóng thích gonadotropin (GnRH), tác động lên tuyến yên tang tiết hoocmon kích thích nang trứng (FSH, xanh lá cây) và hoocmon luteinizing (LH, xanh nhạt) có trách nhiệm phát triển nang trứng và chế tiết estradiol (E2, xanh nhạt), Chất ức chế Inhibin B (hồng) và Inhibin A (xanh), (2) sự tăng trưởng và rụng trứng; và (3) chế tiết progesterone (Prog. tím), estradiol, và inhibin A từ hoàng thể. Tăng tiết estradiol và progesterone gây ra những thay đổi về sự tăng sinh và chế tiết nội mạc tử cung (Endo), chuẩn bị cho việc tiếp nhận phôi làm tổ. Trong trường hợp không có thụ

thai, nội mạc tử cung bong tróc do suy giảm hormon thứ phát dẫn đến hoàng thể thoái hoá.

Hình 2: Chu kỳ kinh nguyệt (đường vẽ màu tím) từ lúc bắt đầu năm có kinh nguyệt đến lúc mãn kinh. Đường biểu diễn màu xanh cho giới hạn khoảng tin cậy 95 %.



Hình 3: Sự phát triển nang trứng có liên quan đến sự tăng dần về đường kính của nang (mũi tên), như trên siêu âm (bảng bên trái, từ trên xuống dưới), và sự gia tăng độ dày nội mạc tử cung (giữa các mũi tên) trong giai đoạn nang trứng (phía trên và giữa).



Đường kính nang trứng (đường màu xanh đại diện cho ± 1 SEM) và độ dày nội mạc tử cung (đường nâu đại diện cho ± 1 SEM) bắt nguồn từ nghiên cứu ở 42 phụ nữ có chu kỳ kinh nguyệt bình thường được hiển thị liên quan đến ngày rụng trứng, được chỉ ra là 0. Sự thay đổi của nội mạc tử cung (một mũi tên) khác biệt rõ rệt trong giai đoạn hoàng thể, cho thấy tăng tính sinh học (bảng dưới bên phải). (Từ Adams JM, Hall JE kích thước của nang trội và độ dày nội mạc tử cung được đo bằng siêu âm trong giai đoạn nang trứng ở 42 phụ nữ bình thường, 2003).

1.2.1. VAI TRÒ CỦA ESTROGEN VÀ PROGESTERONE LÊN NỘI MẠC TỬ CUNG

Sự phát triển đồng bộ của phôi đến giai đoạn phôi nang, sự chuẩn bị nội mạc tử cung sẵn sàng cho làm tổ, và sự tương hợp giữa phôi nang và nội mạc tử cung là rất cần thiết cho quá trình làm tổ. Ở chuột, tổng hợp các thụ thể của chính estrogen và progesterone để chuẩn bị nội mạc tử cung. Do đó, thời gian tiếp xúc của nội mạc tử cung với estrogen phải đầy đủ để nội mạc tử cung có thụ thể với progesterone khi môi trường tử cung trở nên thuận lợi cho sự chấp nhận và làm tổ của phôi nang [17, 18]. Thông thường, "cửa sổ làm tổ" của tử cung được duy trì trong một khoảng thời gian giới hạn. Ở chuột, tử cung trở nên dễ nhận thấy vào ngày thứ 4 của thai kỳ hoặc thai sinh hoá và chuyển sang trạng thái kháng vào ngày thứ 5 [19]. Tỷ lệ làm tổ thấp có thể là mức độ cao của estrogen do quá trình kích thích buồng trứng bằng cách sử dụng gonadotropin [20-23]. Tuy nhiên, cơ chế mà estrogen tác động lên nội mạc tử cung và tạo đủ thụ thể cho progesterone P4 chuẩn bị cho việc làm tổ chưa được xác định rõ ràng.

1.2.1.1. ESTROGEN

Estrogen tác động lên nội mạc tử cung trong suốt pha nang noãn, làm cho nội mạc tử cung tăng sinh. Các tác động của estrogen bao gồm:

- Làm cho nội mạc tử cung dày lên, các ống tuyến phát triển dài và thẳng.
- Kích thích sự tổng hợp của ít nhất 12-14 polypeptides cũng như tổng hợp các thụ thể của chính estrogen và progesterone. Do đó, thời gian tiếp xúc của nội mạc tử cung với estrogen phải đầy đủ, ít nhất 12-14 ngày để nội mạc tử cung có thụ thể với progesterone.
- Tác động trên tế bào biểu mô, làm cho tế bào biểu mô nhạy cảm và đáp ứng với các tín hiệu của phôi nang, thúc đẩy sự bám dính của phôi nang vào các biểu mô nội mạc tử cung, thuận lợi cho sự làm tổ.
- Kích thích sự giải phóng các chất tiết của biểu mô tuyến, như các cytokine, giúp hoạt hóa tiến trình làm tổ của phôi.

1.2.1.2. PROGESTERONE.

- Progesterone bắt đầu tăng nhẹ ngay trước thời điểm sắp rụng trứng, sau đó được tiết ra nhiều bởi hoàng thể. Progesterone giúp chuyển nội mạc tử cung sang giai đoạn chế tiết, bao gồm:
 - Làm mô đệm tăng phù nề trên diện rộng, tăng thể tích mạch máu lên gấp 3 lần.
 - Làm các ống tuyến trở nên ngoằn ngoèo, chế tiết nhiều glycogen.
 - Kích thích sự hình thành của các pinopodes (hiện diện trong giai đoạn cửa sổ làm tổ) và giúp khởi động cho tiến trình màng rụng hóa.

1.3. ESTRADIOL DẠNG UỐNG VÀ ESTRADIOL DẠNG GEL

1.3.1. ESTRADIOL DẠNG UỐNG

Trong chuẩn bị nội mạc tử cung chuyển phôi đông, estradiol dạng uống được sử dụng trong nghiên cứu này đại diện là Progynova 2mg.

Dược động học:

- Estrogen có trong Progynova là Estradiol valerate, một tiền chất của 17 β -estradiol tự nhiên trong cơ thể người. Trong quá trình sử dụng Progynova, buồng trứng không bị ức chế và sự sản xuất các hormone nội sinh không bị ảnh hưởng nhiều.
- Estradiol valerate được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Ester steroid này được tách thành acid valeric trong quá trình hấp thu và chuyển hóa đầu tiên qua gan. Cùng lúc này, Estradiol trải qua nhiều quá trình chuyển hóa sau đó, như chuyển thành Estrogen, Estriol và Estrone sulfate. Chỉ có khoảng 3% Estradiol trở thành dạng có hoạt tính sinh khả dụng sau khi uống estrogen valerate. Thức ăn không làm ảnh hưởng tới tính sinh khả dụng của Estradiol.
- Độ thanh thải toàn phần trong huyết thanh của estradiol sau khi dùng một liều đơn theo đường tĩnh mạch, rất khác nhau trong khoảng từ 10 đến 30mL/phút/kg.
- Một lượng lớn chất chuyển hóa của Estradiol được bài xuất vào trong dịch mật và tham gia vào vòng chu trình gan-ruột.

An toàn tiền lâm sàng: Các dữ liệu về độc tính của estradiol hiện đã rõ ràng.

Tác dụng phụ thường gặp: đau đầu, chán ăn, buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy.

Quá liều

Các nghiên cứu về độc tính cấp không cho thấy nguy cơ gây nên các tác dụng ngoại ý cấp tính khi sử dụng quá liều điều trị thông thường hàng ngày.

Chống chỉ định

- Phụ nữ có thai và đang cho con bú.
- Chảy máu âm đạo không rõ nguyên nhân.
- Có hoặc nghi ngờ ung thư vú.
- Có hoặc nghi ngờ có khối u ở tử cung lành tính hoặc ác tính, do ảnh hưởng của các hormone sinh dục.
- Hiện tại hoặc có tiền sử bị u gan (lành hoặc ác tính).
- Các bệnh gan nặng.
- Huyết khối động mạch tiến triển (như nhồi máu cơ tim, đột quỵ).
- Huyết khối tĩnh mạch sâu tiến triển, nghẽn mạch huyết khối hoặc có tiền sử mắc các bệnh này.
- Nguy cơ cao mắc huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch.
- Tăng triglyceride máu nặng.
- Có tiền sử mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Các dấu hiệu nghiêm trọng nghi Shock Phản Vệ: cần nhập viện hay báo ngay cho nhóm nghiên cứu.

- Xuất hiện đau nửa đầu hoặc thỉnh thoảng hay thường xuyên đau đầu nghiêm trọng xuất hiện lần đầu hoặc các tiền triệu khác báo trước nguy cơ tắc mạch não.
- Sự tái phát của bệnh vàng da tắc mật hoặc ngứa do tắc mật xuất hiện lần đầu tiên khi đang mang thai hoặc sử dụng các Steroid sinh dục trước đây.
- Có triệu chứng hoặc nghi ngờ tắc mạch.

Trong trường hợp các nguy cơ này xuất hiện lần đầu hoặc diễn tiến nặng hơn, cần phân tích lợi ích cũng như nguy cơ của liệu pháp đồng thời cân nhắc khả năng ngừng sử dụng liệu pháp hormon thay thế.

1.3.2. ESTRADIOL DẠNG GEL

Estradiol dạng gel được sử dụng trong nghiên cứu là Oestrogel 0.06 % 80 g.

Estrogen tự nhiên - Điều trị hormon thay thế trong trường hợp bị thiếu estrogen.

Dược động học

- Một thước đo liều chứa 2,5g gel tương ứng với 1,5mg 17b-estradiol.
- Liều pháp estrogen tự nhiên bằng đường qua da, ưu việt hơn estrogen dùng bằng đường uống.
- Cho phép sử dụng estrogen tự nhiên được bài tiết bởi buồng trứng, 17b-estradiol, phù hợp sinh lý.
- Tránh được hiệu ứng qua gan đầu tiên vốn làm tăng tổng hợp angiotensinogen, lipoprotein VLDL và một số yếu tố đông máu được xem là gây ra các tác dụng phụ tim mạch, huyết khối lấp mạch và chuyển hóa.
- Hấp thu qua da khoảng 10 % liều dùng. Một thước đo liều cung cấp 150 mcg/ngày. Dự trữ tạm thời ở lớp sừng của biểu bì. Từ vị trí này, thuốc được khuếch tán chậm vào tuần hoàn toàn thân qua các mao mạch trong chân bì. Nồng độ 17b-estradiol trong huyết tương đạt được ở những phụ nữ mãn kinh khi thoa 2,5g gel/ngày (1 thước đo liều/ngày) là 80 pg/ml, với tỉ lệ estrone/estradiol tương tự như tỉ lệ của những phụ nữ đang tuổi hoạt động tình dục (E1/E2=1).

Tác dụng phụ thường gặp

- Dấu hiệu giảm estrogen: cơn nóng bừng mặt dai dẳng, nhức đầu nhẹ, nhức nửa đầu, khô âm đạo, kích ứng mắt do đeo kính sát trùng.
- Dấu hiệu tăng estrogen: buồn nôn, nôn ói, căng vú, dễ bị kích thích, cảm giác nặng chân, tăng bài tiết chất nhầy cổ tử cung.
- Khác: ngứa chỗ bôi tại vị trí bôi, rong huyết, làm tăng tình trạng động kinh, xạm da hoặc nám da.

Quá liều: Hậu quả của việc quá liều thường là cảm giác căng vú, căng phồng vùng bụng-chậu, lo âu, dễ bị kích thích. Các dấu hiệu này biến mất khi giảm liều hoặc ngưng điều trị.

Chống chỉ định

- Bướu ác tính ở vú và tử cung (nội mạc tử cung);
- Bướu tuyến yên;
- Xuất huyết âm đạo chưa rõ chẩn đoán;
- Bệnh gan nghiêm trọng hoặc mới bị;
- Tai biến thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối đang tiến triển;
- Tai biến thuyên tắc động mạch do huyết khối đang tiến triển.

Các dấu hiệu nghiêm trọng: cần nhập viện hay báo ngay cho nhóm nghiên cứu.

- Tai biến tim mạch và thuyên tắc mạch do huyết khối;
- Vàng da ứ mật;
- Bệnh lý vú lành tính, bướu tử cung (chẳng hạn như tăng thể tích một u xơ);
- Bướu tuyến gan: có thể gây xuất huyết trong ổ bụng;
- Tăng bài tiết sữa: khi thấy dấu hiệu này xuất hiện, cần phải tìm xem có bướu tuyến yên hay không.

1.3.3. SO SÁNH ESTRADIOL UỐNG VÀ QUA DA

	Estradiol uống	Estradiol qua da
Chuyển hóa	Estradiol uống chuyển hóa liều dùng qua gan	Estradiol gel bôi qua da không chuyển hóa liều dùng qua gan
	E2 viên uống 1 mg hay 2mg (1000µg/2000 µg) 80% được cung cấp từ tĩnh mạch cửa gan 30% mất hoạt tính Nồng độ E2 trong gan cao (tính bằng µg / ml) Nồng độ trong máu dao động	Gel hoặc miếng dán Hấp thụ qua da, trực tiếp vào hệ thống tuần hoàn Gắn các thụ thể ở mô đích Nồng độ E2 tại gan thấp (tính bằng pg/ml) Nồng độ E2: từ 30- 122 pg / ml tùy theo liều dùng hàng ngày
Dược động học	Nồng độ huyết thanh dao động	Nồng độ huyết thanh tương đối

		Ổn định
Chỉ số viêm (thí dụ, C-reactive protein- CRP)	Tăng tổng hợp CRP	Không ảnh hưởng
Tác dụng chuyển hóa Lipid	Triglycerides và HDL tăng, LDL giảm	Triglycerides giảm HDL và LDL không ảnh hưởng
Huyết áp	Tăng	Giảm nhẹ
Insulin-like growth factor 1 (ILGF-1)	Giảm(có thể dẫn đến giảm khối cơ bắp và tăng khối lượng mỡ)	Không ảnh hưởng
Sex hormone-binding globulin (SHBG)	Tăng cao	Tăng nhẹ
Tổng hợp protein tăng đông máu (do men gan kích thích)	Tăng (có thể tăng nguy cơ viêm tắc huyết khối tĩnh mạch)	Không ảnh hưởng (không tăng nguy cơ thuyên tắc HKTM nếu sử dụng liều thấp)

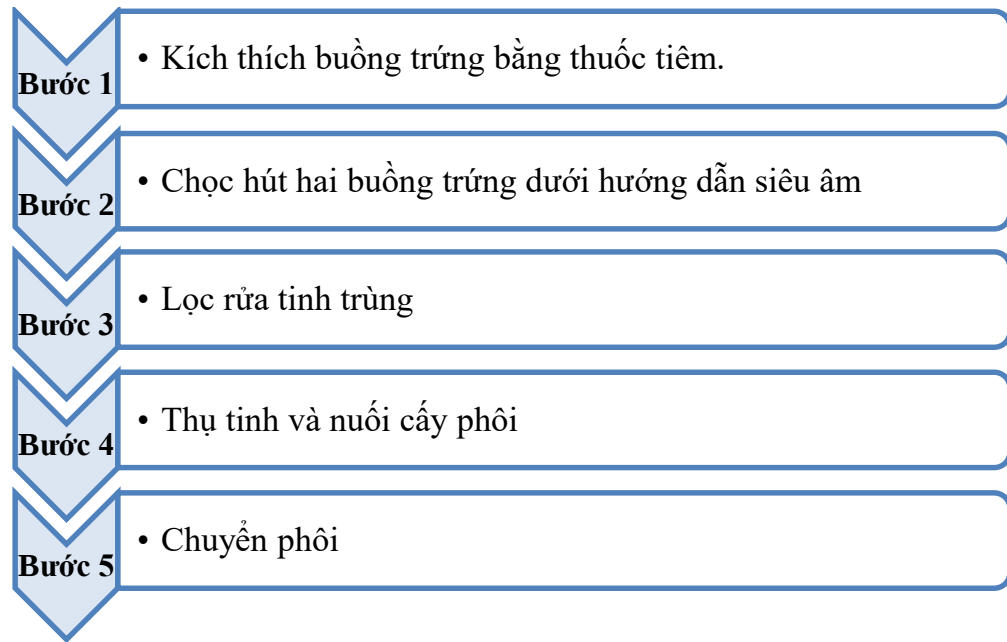
1.4. THỤ TINH ỚNG NGHIỆM

1.4.1. GIỚI THIỆU

Theo định nghĩa của Hiệp hội quốc tế về giám sát sinh sản hỗ trợ (International society of monitoring assisted reproduction - ICMART) và Tổ chức y tế thế giới, kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (Assisted reproductive techniques - ART) là tất cả các kỹ thuật trợ giúp khả năng sinh sản, trong đó, cả tinh trùng và noãn hoặc phôi được xử lý trong môi trường ống nghiệm. Điều này bao gồm thụ tinh trong ống nghiệm (in vitro fertilization - IVF), bơm tinh trùng vào bào tương noãn (intracytoplasmic sperm injection - ICSI), chuyển phôi, chuyển giao tử vào ống dẫn trứng, chuyển phôi vào ống dẫn trứng, đông lạnh phôi hoặc giao tử, hiến tặng noãn và phôi, tinh trùng.

Thụ tinh trong ống nghiệm bao gồm nhiều công đoạn. Đầu tiên là KTBT để có nhiều noãn phát triển giúp tăng hiệu quả điều trị. Sau đó, thực hiện chọc hút noãn dưới hướng dẫn của siêu âm đầu dò âm đạo. Noãn sau khi được chọc hút sẽ được nuôi cấy với tinh trùng để thụ tinh tạo phôi. Sau thời gian nuôi cấy phôi ở môi trường ngoài cơ thể, phôi sẽ được cấy vào buồng tử cung để làm tổ và phát triển thành thai nhi. Độ trưởng thành và chất lượng noãn quyết định chất lượng phôi sau thụ tinh, chất lượng phôi tốt dẫn đến kết quả thụ thai tốt hơn và ngược lại.

Hình 4: Quy trình thụ tinh ống nghiệm

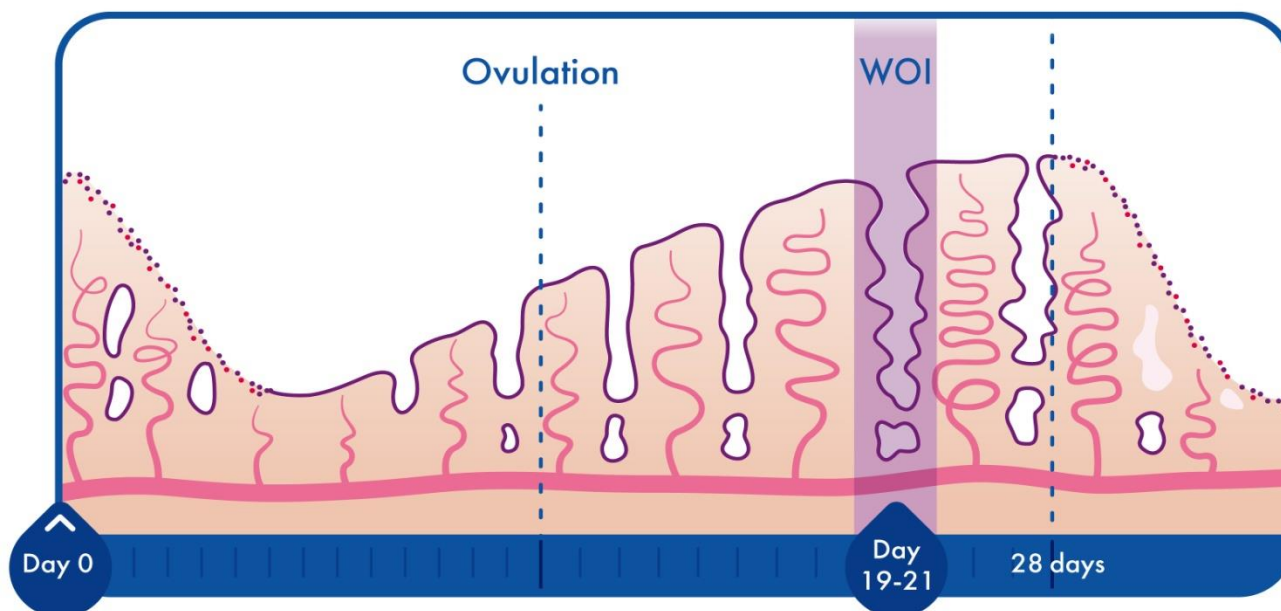


1.4.2. CHUẨN BỊ NỘI MẠC TỬ CUNG TRONG CHUYỂN PHÔI ĐỒNG

1.4.2.1. Cửa sổ làm tổ

Không phải bất cứ thời điểm nào phôi cũng có thể bám dính vào nội mạc tử cung, ngoại trừ một giai đoạn ngắn phôi có thể làm tổ và phát triển gọi là giai đoạn “cửa sổ làm tổ”. Trong chu kỳ tự nhiên, phôi bắt đầu làm tổ ở giai đoạn phôi nang 6-8 ngày sau rụng trứng. Sau khi rụng trứng, dưới tác động của progesterone, nội mạc tử cung sẽ chuyển sang giai đoạn chế tiết, chuẩn bị đón phôi vào làm tổ. Người ta thấy rằng không phải lúc nào nội mạc tử cung cũng sẵn sàng chấp nhận sự làm tổ của phôi. Mặc dù được tiếp xúc với progesterone trong suốt pha hoàng thể (kéo dài từ 10 – 14 ngày), nhưng khoảng thời gian nội mạc tử cung thuận lợi nhất cho sự làm tổ của phôi chỉ kéo dài khoảng 4 – 5 ngày, từ ngày thứ 22 đến ngày thứ 25 của một chu kỳ kinh 28 ngày. Đây cũng chính là thời điểm phù hợp cho phôi nang ngày thứ 5 hoặc ngày thứ 6 đang di chuyển từ vòi trứng vào đến buồng tử cung để làm tổ. Ngoài cửa sổ làm tổ này của nội mạc tử cung, dù phôi được chuyển có chất lượng tốt đến mấy thì phôi cũng không thể làm tổ. Do đó, xác định thời điểm chuyển phôi để trùng vào thời điểm “cửa sổ làm tổ” là mấu chốt của kỹ thuật chuẩn bị nội mạc tử cung.

Hình 5: Cửa sổ làm tổ của phôi.



1.4.2.2. Chuẩn bị nội mạc tử cung chuyển phôi trữ đông

Chuyển phôi đông (FFT) là một thủ thuật được sử dụng để chuyển phôi đã lưu trữ trong quá trình thụ tinh trong ống nghiệm (IVF/ICSI). Trong những năm gần đây, ngành hiếm muộn ngày càng phát triển và điều kiện phòng thí nghiệm càng tiến bộ dẫn tới sự gia tăng số chu kỳ chuyển phôi đông. Nhiều yếu tố quyết định cho chu kỳ chuyển phôi đông thành công, trong đó chuẩn bị nội mạc tử cung là một khâu mang tính chất quyết định [25]. Tuy nhiên, phương pháp chuẩn bị nội mạc tử cung nào là tốt nhất luôn là vấn đề tranh luận [26]. Chuyển phôi đông tránh lãng phí phôi và tăng khả năng mang thai trong chu kỳ chuyển phôi. Các phác đồ được áp dụng trong các chu kỳ FFT chỉ nhằm mục đích chuẩn bị nội mạc tử cung và do đó giảm nguy cơ phát triển nhiều nang trứng không cần thiết. Tuy nhiên, không có sự nhất trí về phương pháp chuẩn bị nội mạc tử cung nào là tốt nhất [27, 28]. Tỷ lệ mang thai sau chuyển phôi đông cao hơn so với chuyển phôi tươi [1]. Hơn nữa, truyền phôi FFT tăng tỷ lệ mang thai cộng dồn và giảm chi phí; ngoài ra, nó rất dễ thực hiện và có thể được áp dụng trong thời gian ngắn hơn [1]. Ở trường hợp buồng trứng đa nang có chỉ định thụ tinh ống nghiệm bằng nuôi trứng non (IVM) áp dụng chuyển phôi đông cho tỷ lệ mang thai cao [29]. Do đó, nhiều nghiên cứu đã tập trung vào các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ thành công của các chu kỳ chuyển phôi đông FFT. Rất nhiều phương pháp được sử dụng để chuẩn bị nội mạc tử cung.

1.4.2.3. Chu kỳ tự nhiên [30-33]

Là phương pháp không dùng thuốc nội tiết can thiệp vào chu kỳ kinh nguyệt, chỉ theo dõi sự phát triển của niêm mạc ở những vòng kinh có phóng noãn, chọn thời điểm thích hợp để chuyển phôi.

Bệnh nhân sẽ được theo dõi sự phát triển của nang noãn với siêu âm đầu dò ngả âm đạo. Thông thường, lần siêu âm đầu tiên của bệnh nhân được thực hiện vào những ngày đầu của chu kỳ kinh (ngày 1 đến ngày 5 vòng kinh) để loại trừ nang cơ năng. Những lần siêu âm sau sẽ được thực hiện cách mỗi 1 – 7 ngày tùy theo sự phát triển của nang noãn. Khi nang noãn có kích thước dưới 12 mm, trung bình mỗi ngày nang noãn lớn thêm 1 mm, có thể siêu âm mỗi 3 – 4 ngày. Khi nang noãn có kích thước từ 12 mm trở lên, trung bình mỗi ngày nang noãn lớn thêm 2mm, cần siêu âm sát hơn, mỗi ngày hoặc cách ngày để tránh vượt mất thời điểm rụng trứng. Định lượng nội tiết LH và E2 mỗi ngày cũng đóng vai trò quan trọng trong việc xác định thời điểm rụng trứng.

Bệnh nhân được định lượng LH trong máu hay nước tiểu mỗi ngày vào một giờ nhất định. Kết hợp với siêu âm theo dõi nang noãn và ghi lại kết quả trên một biểu đồ theo dõi để xác định khi đỉnh LH và sự phóng noãn. Nếu định lượng thấy LH trong máu > 20mUI/ml mà chưa có sự rụng trứng thì phải định lượng LH mỗi 12 giờ để xác định đỉnh LH và chuyển phôi khoảng 48 giờ (N2) sau thời điểm khởi phát đỉnh LH.

Khi nang noãn có kích thước từ 18 mm trở lên, có thể tiếp tục theo dõi cho đến khi rụng trứng hoặc tiêm thuốc kích thích rụng trứng. Phôi sẽ được chuyển vào buồng tử cung vào ngày 2 hoặc ngày 3 sau khi rụng trứng tùy theo thời điểm trữ phôi là phôi ngày 2 hay ngày 3. Trong trường hợp phôi được nuôi cấy và trữ phôi ngày 5 (giai đoạn phôi nang), sẽ chuyển phôi sau thời điểm rụng trứng 5 ngày. Thử thai được thực hiện sau chuyển phôi 2 tuần và được hỗ trợ hoàng thể bằng estrogen và progesterone.

Ưu điểm :

- Theo dõi chu kỳ tự nhiên là phương pháp chuẩn bị nội mạc tử cung đơn giản nhất, chi phí thấp nhất và hầu như không can thiệp gì vào chu kỳ sinh lý của bệnh nhân.

Nhược điểm :

- Thời gian chuẩn bị nội mạc tử cung phụ thuộc hoàn toàn vào chu kỳ tự nhiên của bệnh nhân: không thuận tiện trong trường hợp chu kỳ kinh của bệnh nhân không đều.
- Lịch theo dõi bằng siêu âm phụ thuộc vào sự phát triển của nang noãn, khó linh động được trong những ngày cuối tuần và ngày nghỉ lễ.

- Xét nghiệm máu định lượng nội tiết thường xuyên có thể gây phiền toái cho bệnh nhân.
- Nếu xảy ra rụng trứng sớm, mất đi thời điểm thích hợp để chuyển phôi vào đúng cửa sổ làm tổ của nội mạc tử cung, bắt buộc phải hủy chu kỳ điều trị.

1.4.2.4. Chuẩn bị nội mạc tử cung dùng estrogen-progesterone ngoại sinh

Chuẩn bị nội mạc tử cung dùng estrogen-progesterone ngoại sinh là một phương pháp thường dùng khác để chuẩn bị nội mạc tử cung, còn được gọi là chu trình nhân tạo, và thường được sử dụng như một phương pháp thay thế cho chu kỳ tự nhiên. Tỷ lệ mang thai lâm sàng và mang thai sinh hoá không khác biệt trong chu kỳ nhân tạo liên quan đến việc sử dụng chất chủ vận GnRH [34]. Để tạo các điều kiện nội tiết của nội mạc tử cung của chu kỳ thông thường trong một chu kỳ nhân tạo, estrogen và progesterone được bổ sung liên tục. Estradiol được sử dụng liên tục cho đến khi nội mạc tử cung đạt đến chiều dày 8 mm (được xác định bằng phương pháp siêu âm), và progesterone sau đó được kết hợp để bắt đầu mở cửa sổ thụ thai [35, 36]. Estrogen có thể được dùng đường uống, gel bôi da hoặc đặt âm đạo, phổ biến nhất là đường uống.

Bệnh nhân được siêu âm đo chiều dày của nội mạc tử cung và khảo sát hai buồng trứng vào ngày 2 – 5 của chu kỳ kinh.

Nếu nội mạc còn dày > 8 mm kinh còn chưa ra nhiều thì có thể chờ cho kinh nhiều hện siêu âm lại sau 1 – 2 ngày cho nội mạc mỏng đi rồi mới tiến hành cho thuốc.

Nếu siêu âm buồng trứng nó nang trứng tồn dư hoặc nang vượt trội trên 10mm thì hện khám lại vào chu kỳ sau. Nếu chu kỳ sau vẫn còn có thể cho thuốc tránh thai kết hợp hoặc chọc hút nang, và sẽ cho thuốc vào chu kỳ tới.

Căn cứ vào sự phát triển của nội mạc khi kích thích buồng trứng , hoặc những lần chuẩn bị nội mạc ở các lần trước đó để cho liều estradiol cho phù hợp. cho liều khởi đầu từ 2mg – 12 mg / ngày. Thuốc dùng là progynova 2mg hoặc valiera 2mg.

Nếu liều 4mg thì cho 1 viên x 2 lần, tương tự cho 6mg thì 1 viên x 3 lần, 8mg : 1 viên x 4 lần, 12mg : 2 viên x 3 lần.

Siêu âm lại được tiến hành sau 7 ngày để đánh giá sự phát triển của nội mạc , nếu nội mạc phát triển tốt thì duy trì liều, còn kém thì tăng liều, thông thường nội mạc < 7mm sẽ được tăng liều. Liều tối đa có thể dung là 16mg / ngày tức là 2 viên x 4 lần. Một nguyên tắc đó là chỉ có thể duy trì hoặc tăng liều chứ không được giảm liều.

Siêu âm kiểm tra lại tùy từng cá thể mà có thể hện kiểm tra lại sau 3 – 7 ngày.

Khi nội mạc dày > 8mm hình ảnh đẹp, có phân lớp dạng 3 lá cho thêm progesterone. Có thể dùng progesterone đặt âm đạo, đường uống hoặc đường tiêm bắp đều được, tuy nhiên đường đặt âm đạo thường được sử dụng vì nhờ tác động tại chỗ nên ít gây tác dụng phụ và dễ sử dụng. Liều dùng thay đổi từ 400-800 mg/ngày.

Thời điểm bắt đầu progesterone trước khi chuyển phôi phụ thuộc vào tuổi của phôi khi được trữ lạnh. Nếu phôi trữ ngày 2 thì sử dụng progesterone 2 ngày trước khi chuyển phôi và tương tự đối với các tuổi phôi khác. Cùng với progesterone, estrogen sẽ tiếp tục được duy trì nhưng với liều tối thiểu (giảm xuống liều sử dụng ở đầu chu kỳ) cho đến ngày thử thai.

Tỷ lệ mang thai không khác nhau giữa dùng đường uống và qua da [37]. Tuy nhiên, estrogen qua đường âm đạo chỉ đạt 25% mức tuần hoàn của cùng một liều estrogen uống; Hơn nữa, nó gây tổn hại đến hiệu quả của progesterone âm đạo được sử dụng để hỗ trợ thể vàng, làm cho estrogen trên đường âm đạo một ứng dụng ít được ưa chuộng hơn [38].

Ưu Điểm :

- Có thể áp dụng cho hầu hết mọi bệnh nhân bất kể chu kỳ kinh.
- Đơn giản, dễ thực hiện, ít can thiệp hơn so với phác đồ kích thích buồng trứng.
- Chủ động được ngày hẹn siêu âm và ngày chuyển phôi.
- Không lo ngại về vấn đề rụng trứng sớm.

Nhược Điểm :

- Thời gian sử dụng nội tiết hỗ trợ thai kỳ dài.
- Không áp dụng được cho những bệnh nhân có chống chỉ định dùng estrogen ngoại sinh như bệnh nhân có bệnh lý về gan, có nguy cơ thuyên tắc mạch, hoặc có tác dụng phụ nhiều khi dùng thuốc.

1.4.2.5. Chuẩn bị nội mạc tử cung bằng Gonadotropin [30, 39].

Kích thích buồng trứng để chuyển phôi trữ là phương pháp sử dụng gonadotrophins để kích thích nhiều nang noãn phát triển, các nang noãn này sẽ tiết ra estrogen nội sinh cao hơn so với mức sinh lý. Estrogen nội sinh sẽ tác động làm dày nội mạc tử cung.

Để tránh nguy cơ quá kích buồng trứng, phác đồ kích thích buồng trứng trong chuyển phôi trữ nên được thực hiện tương tự như một chu kỳ kích thích buồng trứng để bơm tinh trùng vào buồng tử cung. Điều này có nghĩa là chúng ta chỉ cần kích thích

buồng trứng nhẹ với liều thấp vừa phải để kích thích một vài nang noãn phát triển nhằm tiết ra estrogen nội sinh cao hơn so với mức sinh lý để tác động lên nội mạc tử cung.

Chỉ định :

Cho những bệnh nhân không sử dụng được estrogen ngoại sinh.

Thất bại với phác đồ sử dụng phác đồ Estrogen + progesterone đó là nội mạc tử cung đáp ứng kém với nội tiết ngoại sinh phát triển kém, xấu, mỏng và không phân lớp.

Cách tiến hành :

Bệnh nhân được siêu âm vào ngày 2 chu kỳ kinh đánh giá nội mạc và buồng trứng 2 bên, nếu nội mạc dày < 6 mm, không có nang vượt trội hoặc nang tồn dư thì có thể tiêm thuốc kích trứng.

Tiêm Gonadotrophins liều đầu 50 UI – 75 UI trong 5 ngày đầu sau đó siêu âm lại kiểm tra sự phát triển của nội mạc tử cung và nang vượt trội.

Duy trì liều khi nội mạc tử cung và nang noãn phát triển đồng bộ , có thể tăng liều khi nội mạc kém phát triển và nang noãn kém phát triển. Tùy từng cá thể bệnh nhân mà có thể hẹn siêu âm lại sau 2 – 4 ngày.

Khi nội mạc tử cung dày > 8mm, đẹp, có phân lớp và nang noãn đạt kích thước từ 18 mm trở lên thì tiêm HCG 5000 UI cho rụng trứng. Vào ngày rụng trứng, bổ sung progesterone. Phôi được chuyển vào buồng tử cung vào 2 -5 ngày sau rụng trứng tùy theo tuổi phôi khi trữ.

Bệnh nhân tiếp tục được dùng thêm estrogen và progesterone cho đến khi thử thai tức là 2 tuần sau khi chuyển phôi.

Ưu điểm :

- Áp dụng được cho những bệnh nhân có chống chỉ định sử dụng nội tiết tố ngoại sinh.
- Có hiệu quả ở những bệnh nhân không đáp ứng với phác đồ uống thuốc ngoại sinh (nội mạc tử cung mỏng, xấu).

Nhược Điểm :

- Bệnh nhân phải sử dụng thuốc kích thích buồng trứng. Dù là kích thích nhẹ, vẫn có nguy cơ quá kích buồng trứng.
- Hầu như không hiệu quả đối với bệnh nhân suy hoặc giảm dự trữ buồng trứng.

1.5. CÁC NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN

Tại bệnh viện Sản Nhi tại Qingdao Trung Quốc, SUN xian-hua và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu đánh giá hiệu quả của việc sử dụng estradiol đường uống và bôi dưới da trong chuẩn bị nội mạc tử cung ở 321 phụ nữ chuyển phôi đông, kết quả nồng độ estradiol huyết thanh trong nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($P = 0.04$). Tỷ lệ hủy bỏ chu kỳ trong nhóm nghiên cứu giảm đáng kể so với nhóm đối chứng ($P = 0.02$); tỷ lệ mang thai sinh hóa và tỷ lệ mang thai lâm sàng tăng lên nhưng không có sự khác biệt thống kê.

Bảng 1: Kết quả so sánh các thông số giữa hai nhóm

Nhóm	<i>n</i>	Độ dày nội mạc tử cung (mm)	Nồng độ estradiol (pmol/L)	Tổng liều thuốc sử dụng (mg)
E2 gel	120	10.52 ± 1.86*	2362.2 ± 118.7*	42.51 ± 5.33*
E2 uống	124	10.76 ± 1.99	1920.1 ± 78.5	108.64 ± 8.46

* $P < 0.05$

Bảng 2: Kết cục lâm sàng ở hai nhóm

Nhóm	<i>n</i>	Tỷ lệ hủy chu kỳ	Tỷ lệ thai sinh hóa	Tỷ lệ thai lâm sàng	Tỷ lệ sảy thai
E2 gel	120	1 (0.83)	59 (49.17)	54 (45.00)	2 (1.67)
E2 uống	124	8 (6.45)	60 (48.39)	51 (41.13)	6 (4.84)

Một báo cáo khác của Mehdi Khabazkhoob và cộng sự [7], một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với cỡ mẫu tương đối nhỏ 90, kết quả hai nhóm không có sự khác biệt đáng kể về độ dày nội mạc tử cung vào ngày dùng progesterone (8.48 ± 0.9 so với $8.75 \pm$

1,28, $p = 0,25$. Nồng độ E2 trung bình cao hơn, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm uống so với nhóm bôi ($232,75 \pm 80,31$ pg / ml so với $124,55 \pm 48,85$ pg / ml, $p = 0,001$). Đường uống ghi nhận có 40% các triệu chứng ở đường tiêu hóa. E2 gel bôi ghi nhận có ngứa nhẹ ở 20% trường hợp, ngứa vừa 15,6% và ngứa nặng 28,9%. Tỷ lệ làm tổ cao hơn ở nhóm nghiên cứu nhưng không có ý nghĩa thống kê (20,45% so với 11,7% $p = 0,13$). Không có sự khác biệt giữa ở tỷ lệ thai sinh hóa (36,4% so với 31%, $p = 0,65$) và tỷ lệ thai lâm sàng (36,4% so với 28,6%, tương ứng, $p = 0,29$). Ngoài ra, không có sự khác biệt giữa các nhóm ở tỷ lệ sảy thai (0% so với 4,8%, tương ứng, $p = 0,23$).

Trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên khác tại Iran – Trung tâm nghiên cứu sức khỏe sinh sản, Ensieh Shahrokh Tehraninejad và cộng sự 2018, cỡ mẫu gồm 100 phụ nữ thực hiện chu kỳ chuyển phôi đông FET tại Bệnh viện Imam Khomeini được chia vào hai nhóm ngẫu nhiên. Nhóm I sử dụng 8 mg / ngày uống và nhóm II được điều trị bằng gel oestrogel 6 mg / ngày. Trong cả hai nhóm đều bắt đầu dùng thuốc từ ngày đầu tiên của chu kỳ kinh nguyệt và tiếp tục cho đến khi độ dày nội mạc tử cung đạt 8 mm. Tỷ lệ mang thai (sinh hóa, lâm sàng và diễn tiến), tỷ lệ sảy thai, tỷ lệ sinh sống và tần suất biến chứng được so sánh giữa hai nhóm. Kết quả: Tỷ lệ thai sinh hóa và lâm sàng không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm ($p = 0,384$). Tỷ lệ sảy thai thấp hơn đáng kể ở nhóm II so với nhóm I ($p = 0,035$). Tỷ lệ thai diễn tiến và tỷ lệ sinh sống cao hơn đáng kể trong nhóm II ($p = 0,035$). Tỷ lệ biến chứng không khác nhau ở hai nhóm.

Bảng 3: Kết cục thai kỳ khi so sánh hai nhóm.

	Nhóm I	Nhóm II	P value
Thai sinh hóa			
Có	8 (16.0)	12 (24.0)	0.384
Không	42 (84.0)	38 (76.0)	
Thai lâm sàng			
Có	8 (16.0)	12 (24.0)	0.384
Không	42 (84.0)	38 (76.0)	
Sảy thai	4 (50 %)	1 (8.3 %)	0.035
Thai diễn tiến	4 (50 %)	11(94.7 %)	
Thai sinh sống	4 (50 %)	11(94.7 %)	

Tại Việt Nam chúng tôi cũng ghi nhận 02 nghiên cứu về estradiol bôi da trong chuẩn bị nội mạc tử cung. Một nghiên cứu RCT, 2018 của LTP.Lan và cộng sự tại bệnh viện Vinmec ($n = 157$) không có sự khác biệt về tỷ lệ có thai, tỷ lệ thai lâm sàng, thai diễn tiến giữa nhóm E2 uống và nhóm kết hợp E2 uống+ E2 bôi hàng ngày. Hai là nghiên cứu của ĐTHuong và cộng sự 2018 là một RCT trên 138 bệnh nhân ghi nhận kết quả như

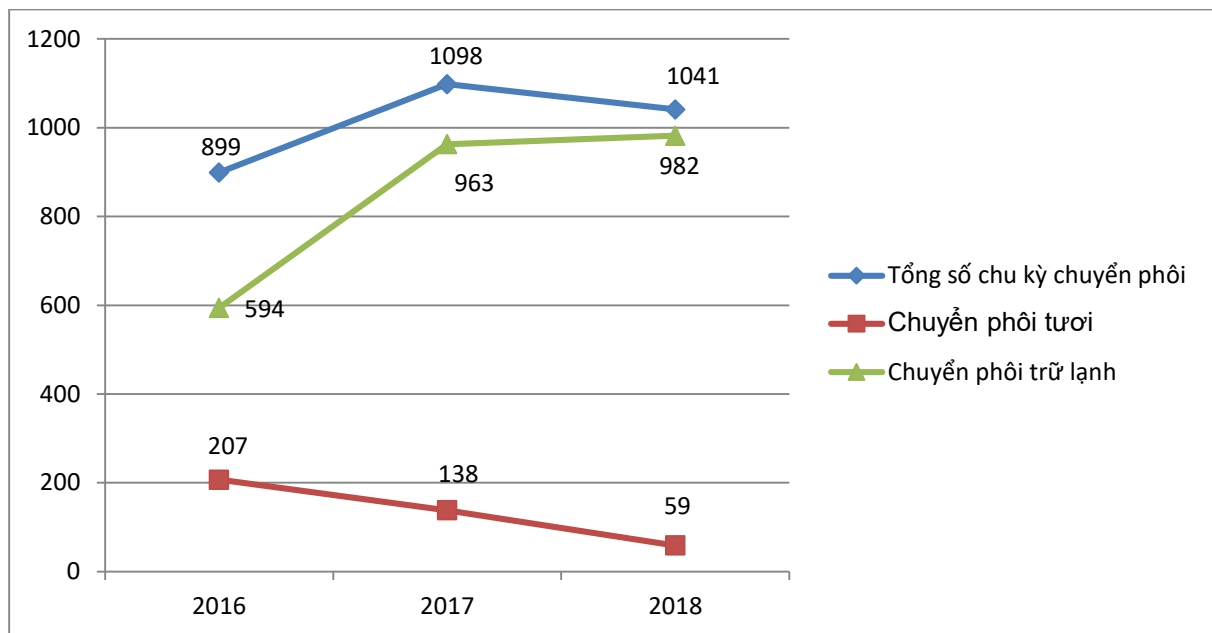
sau: không có sự khác biệt giữa nhóm E2 uống và E2 thoa da về độ dày NMTC ngày 14 chu kỳ, hình ảnh NMTC, tỷ lệ hủy chu kỳ do chất lượng NMTC không đạt yêu cầu. Tuy nhiên, [E2 huyết thanh] và độ dày NMTC ngày 10 chu kỳ ở nhóm E2 uống cao hơn rõ rệt so với nhóm E2 thoa da → tỷ lệ số BN cần tăng liều E2 từ ngày 10 chu kỳ ở nhóm E2 uống thấp hơn so với nhóm E2 thoa da. Tỷ lệ có thai (53,5% so với 51,0%), tỷ lệ thai lâm sàng (46,5% so với 43,1%) ở nhóm sử dụng E2 uống và E2 thoa da trong chu kỳ chuyển phôi trừ là tương đương.

1.6. TÌNH HÌNH THỤ TINH ỒNG NGHIỆM TẠI BỆNH VIỆN HÙNG VƯƠNG

Thụ tinh trong ống nghiệm (IVF), một thành tựu có ý nghĩa vô cùng to lớn không chỉ cho sự phát triển của các thể hệ tương lai người Việt Nam mà còn góp phần ghi dấu son của đất nước ta trên bản đồ IVF thế giới. Hiện tại khoa Hiếm Muộn bệnh viện Hùng Vương là một trong các trung tâm điều trị hỗ trợ sinh sản đầu ngành. Không đi ngoài tiêu chí nâng cao chất lượng phục vụ và chuyên môn nhằm mang lại lợi ích tốt nhất cho bệnh nhân hiếm muộn.

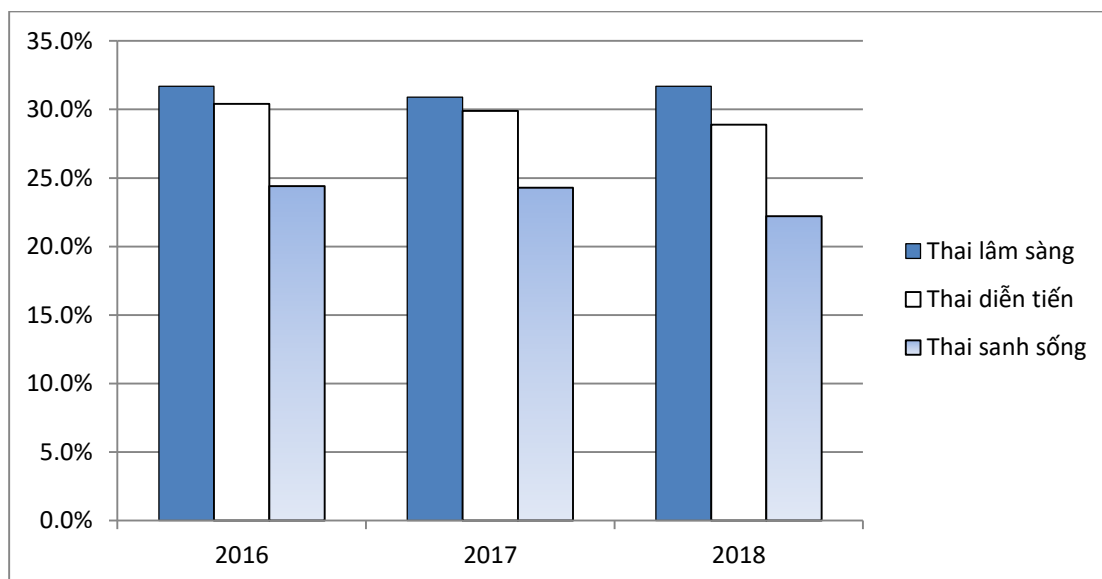
Thống kê hằng năm tại khoa Hiếm Muộn bệnh viện Hùng Vương, số chu kỳ IVF/ICSI hơn 800 chu kỳ, năm sau số chu kỳ tăng hơn năm trước. Năm 2017 và 06 tháng đầu 2018, số chu kỳ IVF/ICSI khoảng 1200. Trong đó vượt trội trong chu kỳ chuyển phôi đông. Thống kê số liệu qua các năm tại khoa Hiếm Muộn bệnh viện Hùng Vương như sau: tổng số chu kỳ chuyển phôi tăng nhanh qua các năm đều vượt mốc 1000 ca, số chu kỳ chuyển phôi đông cũng tăng nhanh đạt mốc 982 chu kỳ trong năm 2018.

Hình 6: Biểu đồ cột thể hiện số ca chuyển phôi, chuyển phôi đông và chuyển phôi tươi tại khoa Hiếm Muộn bệnh viện Hùng Vương từ 2016-2018



Theo báo cáo mới nhất của ESHRE (2010) tỉ lệ có thai trung bình sau làm TTTON ở Châu Âu là 32-33%. Châu Âu hiện là khu vực mà TTTON phát triển nhất trên thế giới. Tỷ lệ có thai lâm sàng sau thụ tinh ống nghiệm tại bệnh viện Hùng Vương thống kê trong 3 năm gần đây trung bình 30-35 %, thai diễn tiến 26-28 % và thai sinh sống khoảng 25 %. (hình 1)

Hình 7: Tỷ lệ thai lâm sàng, thai diễn tiến và sinh sống trong 3 năm tại khoa hiếm muộn bệnh viện Hùng Vương.



Gần đây với các cải tiến và áp dụng các phác đồ mới cùng các chương trình quản trị chất lượng và an toàn trong điều trị đã được áp dụng tại khoa. Khoa Hiếm Muộn hướng đã đạt chứng nhận quốc tế về hỗ trợ sinh sản RTAC và tiếp tục duy trì, phát huy những tiêu chí của RTAC trong tương lai.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian: Từ tháng 02/2020 đến tháng 02/2021.

Địa điểm: Khoa Hiếm muộn - Bệnh viện 02/2020 đến tháng 02/2021 Hùng Vương.

2.3. Đối tượng nghiên cứu

Dân số chọn mẫu

Bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm IVF/ICSI với chỉ định chuyển phôi đông tại khoa Hiếm muộn từ tháng 02/2020 đến 02/2021.

2.3.1. Cỡ mẫu

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

$$n_1 = n_2 \geq \frac{[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

$$N_{\text{Tổng}} \geq n_1 + n_2$$

Trong đó:

Sai lầm $\alpha = 0.05$

Sai lầm $\beta = 0.2$

Tỷ lệ kết cục nhóm 1 (p_1) = 0.0083

Tỷ lệ kết cục nhóm 2 (p_2) = 0.0645

$$\Rightarrow N_1 = N_2 = 174$$

$$\Rightarrow N = 348$$

Ước tính cỡ mẫu trong thử nghiệm lâm sàng cho phép mất dấu $\leq 10\%$.

$$\Rightarrow N \text{ thực tế} = 348 \times 10\% = \mathbf{380}$$

2.3.2. Kỹ thuật chọn mẫu

Chọn mẫu liên tục, mẫu chọn theo tiêu chí chọn mẫu và sau đó phân nhóm ngẫu nhiên vào hai nhóm nghiên cứu dùng Estradiol uống và Estradiol bôi da.

2.3.3. Tiêu chí chọn mẫu

Tiêu chí lựa chọn:

- Tuổi vợ 18-45.
- Không có tiền căn can thiệp buồng tử cung: hút nạo, nội soi buồng tử cung.
- Có chỉ định chuyển phôi đông.
- Có ít nhất một phôi đông chất lượng tốt/ khá trước rã đông.
- Không có bệnh lý nền: Đái tháo đường, Tăng prolactin, Rối loạn chức năng tuyến giáp, Bệnh lý tuyến thượng thận.
- Đồng ý chuyển phôi theo chỉ định bác sĩ.
- Tự nguyện tham gia nghiên cứu và có đầy đủ thông tin liên lạc.

Tiêu chuẩn loại trừ

- BMI > 30.
- Cho nhận trứng, cho nhận phôi.
- Chống chỉ định sử dụng Estradiol.
- Sử dụng estradiol > 27 ngày.
- Không thỏa tiêu chuẩn chuyển phôi.
- Bất thường ở tử cung, vòi trứng liên quan đến quá trình làm tổ.
- Rối loạn nội tiết hoặc chuyển hoá, bất kỳ bệnh cơ bản nào (thận, gan hoặc bệnh tim) .
- Đối tượng không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Đối tượng nghiên cứu không có khả năng tuân thủ nghiên cứu .
 - Không sử dụng đúng, đủ liều thuốc.
 - ✓ Bệnh nhân quên thuốc ≥ 02 ngày liên tục hay không liên tục tương ứng liều thuốc hiện tại.
 - ✓ Bệnh nhân tự ngưng sử dụng thuốc nghiên cứu vì lý do cá nhân.
 - Tái khám không đúng hẹn.
 - Không có khả năng đọc, viết tiếng Việt.

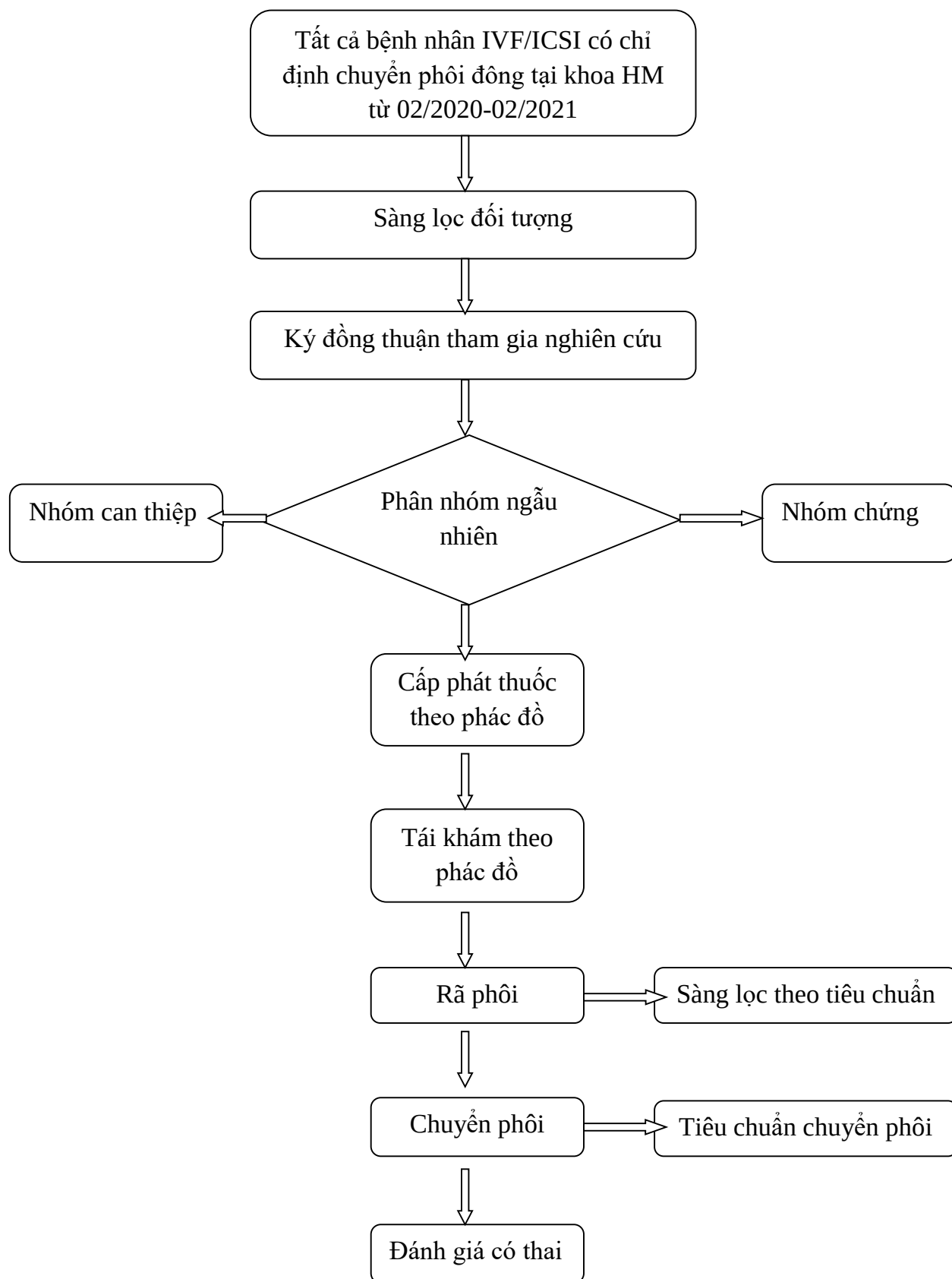
Tất cả các trường hợp rút khỏi nghiên cứu hoặc bị loại khỏi nghiên cứu sau khi đã được lựa chọn tham gia nghiên cứu đều được ghi nhận và báo cáo chi tiết.

Tiêu chuẩn chuyển phôi

- Độ dày nội mạc tử cung từ 8-14 mm trên siêu âm.
- Độ phân lớp nội mạc tử cung: 3 vạch.
- Có ít nhất 01 phôi tốt/ khá sau khi rã phôi.
- Chuyển phôi theo tiêu chuẩn chuyển phôi khoa Hiếm Muộn bệnh viện Hùng Vương như sau:

SỐ PHÔI CHUYỂN				
		TUỔI		
Tiên lượng	< 35	35-37	38-40	> 40
phôi ngày 3				
tiên lượng tốt *	1	≤ 2	≤ 2	≤ 3
nhóm khác	≤ 2			
phôi ngày 5				
nguyên bội	1	1	1	1
tiên lượng tốt *	1	1	≤ 2	≤ 3
nhóm khác	≤ 2	≤ 2		
(*)Tiên lượng tốt: IVF chu kỳ đầu tiên: ≥ 1 phôi chất lượng tốt, có nhiều phôi đông, hoặc thành công ở chu kỳ trước.				

2.3.4. Phương pháp thu thập số liệu



Bước 1: Tất cả bệnh nhân có chỉ định chuyển phôi đông tại khoa Hiếm Muộn bệnh viện Hùng Vương từ 02/2020 đến tháng 02/2021.

Bước 2: Sàng lọc đối tượng.

Trong những bệnh nhân có chuyển phôi đông tại khoa hiếm muộn bệnh viện Hùng Vương thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu và loại trừ qua khai thác tiền căn, hỏi bệnh sử và các xét nghiệm cận lâm sàng (Phiếu sàng lọc thông tin – Phụ lục 2).

Bước 3: Ký đồng thuận tham gia nghiên cứu.

Những bệnh nhân thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu sẽ được tư vấn theo “Phiếu đồng thuận tham gia nghiên cứu” như là lý do thực hiện nghiên cứu này, ai được tham gia vào nghiên cứu, lợi ích mang lại và quyền lợi của người thực hiện nghiên cứu (Phụ lục 1).

Bệnh nhân được tư vấn về chi phí điều trị rã phôi và chuyển phôi đông tại khoa Hiếm Muộn bệnh viện Hùng Vương.

Bước 4: Ngẫu nhiên.

Nhóm làm nghiên cứu phân nhóm ngẫu nhiên theo bảng “random”- phụ lục 4.

Phương pháp phân nhóm ngẫu nhiên theo khối (2,4,6,8) và kích thước khối hoán vị được dùng.

Nghiên cứu viên chính là BS Trần Thị Thanh Thúy người trực tiếp in ra danh sách phiếu nhóm A và B, Nghiên cứu viên chính BS Trần Thị Thanh Thúy trực tiếp phân nhóm ngẫu nhiên và quyết định nhóm nào là nhóm A hay B.

Sau khi quan sát phiếu in danh sách ngẫu nhiên theo phụ lục 4 và biết bệnh nhân đó thuộc nhóm nào thì nghiên cứu viên chính sẽ biết được (nhưng chỉ sau khi lựa chọn được nhóm can thiệp).

Chỉ có nghiên cứu viên chính là người duy nhất biết danh sách ngẫu nhiên, đảm bảo các thành viên khác trong nghiên cứu không biết bệnh nhân lựa chọn tiếp theo là có can thiệp hay không.

Bước 5: Các can thiệp liên quan.

- Phác đồ chung : estradiol + progesterone

Nhóm can thiệp

Phác đồ bôi gel estradiol

- Bắt đầu ngày kinh số 3 liều 5g mỗi ngày trong vòng 7 ngày tương đương bôi 1 thước đo x 2 lần / ngày. 1 thước đo tương đương 2.5 g
- Siêu âm đầu dò âm đạo vào kinh số 10: đánh giá và đo chiều dày NMTC → tăng liều dần tối đa bôi 20 g/ ngày.
- Siêu âm đầu dò đo chiều dày NMTC 8-14 mm.
 - Đặt 600 microgram Progesteron vi hạt mỗi ngày trong 3 ngày trước chuyển phôi nếu phôi ngày 3.
 - Đặt 600 microgram Progesteron vi hạt mỗi ngày trong 5 ngày trước chuyển phôi nếu phôi ngày 5.
- Xét nghiệm nồng độ Estradiol / máu ngày đặt Progesterone.

		Liều/Ngày sử dụng thuốc trong chu kỳ nuôi NMTC				
Estradiol	Estradiol bôi	5g (N3-N10)	7.5g-10g (N11 -N14)	15g – 20g (N15 – N20)	15g–20g (N21–N27)	
	Estradiol bôi	5g (N1-N10)	7.5g-10g (N11 -N14)	15g – 20g (N15 – N20)	15g–20g (N21–N27)	
Progesteron	Progesteron đặt âm đạo					600 mg Trong 3 ngày nếu phôi N3
	Progesteron đặt âm đạo					600 mg Trong 5 ngày nếu phôi N5

- Lịch tái khám:
 - Tái khám lần 01: N10 sau dùng thuốc can thiệp
 - Tái khám lần 02: N14 sau dùng thuốc can thiệp
 - Tái khám lần 03: N20 sau dùng thuốc can thiệp
 - Tái khám lần 01: N27 sau dùng thuốc can thiệp

Nhóm chứng

Phác đồ uống estradiol valerate

- Bắt đầu ngày kinh số 3 liều 4 mg mỗi ngày trong vòng 7 ngày tương đương 1 viên x 2 lần / ngày.
- Siêu âm đầu dò âm đạo vào kinh số 10: đánh giá và đo chiều dày NMTC → tăng liều dần tối đa 16 mg/ ngày.
- Siêu âm đầu dò đo chiều dày NMTC 8-14 mmm.
 - Đặt 600 microgram Progesteron vi hạt mỗi ngày trong 3 ngày trước chuyển phôi nếu phôi ngày 3
 - Đặt 600 microgram Progesteron vi hạt mỗi ngày trong 5 ngày trước chuyển phôi nếu phôi ngày 5
- Xét nghiệm nồng độ Estradiol / máu ngày đặt Progesterone.

		Liều/Ngày sử dụng thuốc trong chu kỳ nuôi NMTC				
Estradiol	Estradiol uống	4 mg (N3-N10)	6-8 mg (N11-N14)	12mg–16mg (N15- N20)	12mg–16mg (N21- N27)	
	Estradiol uống	4 mg (N3-N10)	6- 8 mg (N11-N14)	12mg – 6mg (N15-N20)	12mg–16mg (N21- N27)	
Progesteron	Progesteron đặt âm đạo					600 mg Trong 3 ngày nếu phôi N3
	Progesteron đặt âm đạo					600 mg Trong 5 ngày nếu phôi N5

- Lịch tái khám:
 - Tái khám lần 01: N10 sau dùng thuốc can thiệp
 - Tái khám lần 02: N14 sau dùng thuốc can thiệp
 - Tái khám lần 03: N20 sau dùng thuốc can thiệp
 - Tái khám lần 03: N27 sau dùng thuốc can thiệp

Bước 6: Quy trình rã phôi

- Chất lượng phôi được đánh giá theo bảng phân loại đồng thuận Alpha.
- Chất lượng phôi được đánh giá và ghi nhận vào Phiếu thu thập thông tin và kết quả – Phụ lục 3.
- Thực hiện hỗ trợ phôi thoát màng cho tất cả các phôi được rã và chuyển trong chu kỳ này. Ghi nhận vào Phiếu thu thập thông tin và kết quả – Phụ lục 3.
- Môi trường rã phôi sử dụng cho nghiên cứu:
 - Hệ môi trường rã phôi: Kitazata, Cryotech
 - Hệ môi trường load phôi: CSC, Vitrolife.
 - Đông/rã phôi theo phương pháp thủy tinh hóa(vitrofication)
- Đánh giá trong phòng thí nghiệm: việc đánh giá, phân loại và ghi nhận được thực hiện bởi chuyên viên phôi học BS CK1 Vũ Đình Tuấn, ThS Mai Kim Châu, CN Nguyễn Nữ Hải Long.

Bước 7: Chuyển phôi.

- Chuyển phôi: theo chỉ định chuyên môn tại thời điểm hiện tại và thực hiện chuyển phôi bởi BS CKII Lý Thái Lộc, BS CKI Lê Nguyễn Trọng Hiền, BS Trần Thị Thanh Thuý.
- Chuyển phôi dưới hướng dẫn siêu âm, bàng quang đầy.
- Sử dụng ống Fryman để chuyển phôi.
- Ghi nhận khoảng cách phôi cách đáy.

Bước 8: Hỗ trợ hoàng thể.

- Tất cả bệnh nhân được hỗ trợ hoàng thể với Progesterone vi hạt đặt âm đạo 600mg/ngày bắt đầu từ ngày chuyển phôi đến khi thai đạt 7 tuần.

Bước 9: Đánh giá có thai:

- Định lượng beta-hCG sau chuyển phôi 14 ngày được thực hiện ở tất cả các bệnh nhân. Giá trị > 25 IU/mL được xem là dương tính theo chuẩn xét nghiệm tại bệnh viện Hùng Vương.
- Thai lâm sàng được định nghĩa là sự hiện diện của túi thai, phôi thai sống.
- Thai diễn tiến được định nghĩa là thai ≥ 12 tuần.
- Tỷ lệ làm tổ đã được tính là tỷ lệ phần trăm số lượng túi thai trên tổng số lượng phôi chuyển.

2.3.5. Những yếu tố bất lợi và thuận lợi khi đối tượng tham gia nghiên cứu

Nội dung	Chẩn đoán	Mức độ	Loại khỏi Nghiên cứu	Chấm dứt nghiên cứu	Báo cáo	Ghi chú
Rối loạn tiêu hóa.	- +/- +	Nhẹ Trung Bình Nặng	- +/- - +/- +	- +/- - +/- +	- +/- + + +	- Theo dõi, tự giới hạn ≤ 7 ngày Theo dõi sát Theo dõi sát Theo dõi sát
Đau đầu.	- +/- +	Nhẹ Trung Bình Nặng	- +/- - +/- +	- +/- - +/- +	- +/- + + +	- Theo dõi, tự giới hạn ≤ 7 ngày Theo dõi sát Theo dõi sát Theo dõi sát
Mệt mỏi	- +/- +	Nhẹ Trung Bình Nặng	- +/- - +/- +	- +/- - +/- +	- +/- + + +	- Theo dõi, tự giới hạn ≤ 7 ngày Theo dõi sát Theo dõi sát Theo dõi sát
Mụn	- +/- +	Nhẹ Trung Bình Nặng	- +/- - +/- +	- +/- - +/- +	- +/- + + +	- Theo dõi, tự giới hạn ≤ 7 ngày Theo dõi sát Theo dõi sát Theo dõi sát
Tăng huyết áp	- +/- +	Nhẹ Trung Bình Nặng	- +/- - +/- +	- +/- - +/- +	- +/- + + +	- Theo dõi, tự giới hạn ≤ 7 ngày Theo dõi sát Theo dõi sát Theo dõi sát
Rối loạn thận và tiết niệu	- +/- +	Nhẹ Trung Bình Nặng	- +/- - +/- +	- +/- - +/- +	- +/- + + +	- Theo dõi, tự giới hạn ≤ 7 ngày Theo dõi sát Theo dõi sát Theo dõi sát
Đáp ứng	-		-	-	-	-

thuốc kém	+/- +	Nhẹ Trung Bình Nặng	+/- - +/- +	+/- - +/- +	+/- + + +	Theo dõi, tự giới hạn <= 7 ngày Theo dõi sát Theo dõi sát Theo dõi sát
Vàng da, tắc mật.	- +/- +	Nhẹ Trung Bình Nặng	- +/- - +/- +	- +/- - +/- +	- +/- + + +	- Theo dõi, tự giới hạn <= 7 ngày Theo dõi sát Theo dõi sát Theo dõi sát
Phản ứng phản vệ	- +/- +		- +/- +	- +/- +	- +/- +	- Theo dõi sát Theo dõi sát
Đối tượng có bệnh lý cấp tính xuất hiện	- +/- +	- +/- +	- +/- +	- +/- +	- +/- +	
Đối tượng nghiên cứu tai nạn phải nhập viện	- +/- +	- +/- +	- +/- +	- +/- +	- +/- +	
Các thảm họa như thiên tai ảnh hưởng trực tiếp đến cơ sở nghiên cứu.	- +/- +	- +/- +	- +/- +	- +/- +	- +/- +	
Dịch bệnh được ban bố toàn cầu ảnh hưởng trực tiếp đến cơ sở nghiên cứu.	- +/- +	- +/- +	- +/- +	- +/- +	- +/- +	
Vấn đề pháp lý liên quan đến chất lượng thuốc được phát hiện ảnh hưởng nặng đến sức khỏe	- +/- +	- +/- +	- +/- +	- +/- +	- +/- +	

đối tượng nghiên cứu được xác nhận bằng văn bản hợp pháp.						
Nghiên viên chính có vấn đề về sức khỏe mà không có người thay thế.	- +/- +	- +/- +	- +/- +	- +/- +	- +/- +	

Ghi chú:

- : không

+/- : nghi ngờ, có thể loại trừ.

+ : xác định, loại trừ, báo cáo

Những lợi ích khi tham gia nghiên cứu

- Tiếp nhận phương pháp điều trị mới giúp tăng khả năng có thai.
- Nhận được hỗ trợ sử dụng miễn phí thuốc trong nghiên cứu.
- Tiếp nhận được dịch vụ chăm sóc tốt nhất trong suốt quá trình tham gia nghiên cứu.

2.3.6. Kiểm soát sai lệch thông tin.

Trước khi thu thập thông tin:

- Định nghĩa biến rõ ràng, cụ thể.
- Thiết kế phiếu đồng thuận, bảng thu thập thông tin và kết quả đúng mục tiêu nghiên cứu, rõ ràng, ngắn gọn, từ ngữ dễ hiểu đảm bảo cấu trúc mạch lạc.
- Tập huấn cho điều tra viên về mục đích của nghiên cứu.
- Thống nhất trả lời các thắc mắc của người tham gia nghiên cứu.

Trong quá trình thu thập thông tin:

- Đảm bảo người tham gia nghiên cứu cảm thấy thoải mái.

- Giải thích rõ về mục đích của nghiên cứu và những lợi ích nhận được từ nghiên cứu.
- Đảm bảo bí mật cho đối tượng nghiên cứu nhằm tăng tính chính xác .
- Đảm bảo đủ thời gian để người tham gia có thể hoàn thành buổi tư vấn và ký đồng thuận tham gia nghiên cứu.
- Thành viên nghiên cứu thống nhất cách ghi nhận kết quả vào phiếu thu thập thông tin và kết quả.
- Tất cả những thông tin của bệnh nhân được chọn vô nghiên cứu giai đoạn đầu và sau đó loại khỏi nghiên cứu vì thoả tiêu chuẩn loại trừ giai đoạn sau sẽ được ghi nhận cụ thể nguyên nhân trong kết quả nghiên cứu.
- Tất cả thông tin của bệnh nhân mất dấu cũng được ghi nhận vào kết quả nghiên cứu.

Hướng dẫn bệnh nhân sử dụng thuốc nghiên cứu Estradiol Gel (Oestrogel 80g)

- Đưa cho bệnh nhân tờ rơi hướng dẫn cách thoa thuốc estradiol gel (phụ lục 4)
- 1 Que bôi tương ứng 2,5g.
- Bôi Oestrogel lên cánh tay, cẳng tay, vai hoặc bụng, đùi trong. Không bao giờ bôi gel Estrogen vào ngực của bạn.
- Sau khi bôi thuốc, hãy dành thời gian 2-5 phút để thuốc khô trước khi bạn mặc quần áo.
- Rửa tay sạch sau khi thoa gel nhưng không rửa khu vực bạn thoa thuốc ít nhất 1 giờ để cho nó có thời gian được “hấp thụ” và phát huy hiệu quả.
- Nếu bạn quên sử dụng gel Estrogen nhưng nó vẫn còn trong vòng 12 giờ so với thời gian thông thường của bạn, hãy bôi nó bình thường. Còn nếu quá 12 giờ thì bỏ qua liều đã quên, chờ và áp dụng liều thuốc Estrogen tiếp theo.
- Cách kiểm soát lượng thuốc bệnh nhân dùng là yêu cầu bệnh nhân giữ lại toa thuốc, hộp thuốc thoa.
- Nghiên cứu viên kiểm tra hộp thuốc thoa.
- Thuốc được cấp hai lần tương ứng hai toa.
- Nghiên cứu viên liên lạc với bệnh nhân qua điện thoại mỗi tuần dùng thuốc để nhắc nhở bệnh nhân.

Hướng dẫn bệnh nhân sử dụng thuốc nghiên cứu Estradiol 2mg uống (Progynova 2mg)

- Hướng dẫn bệnh nhân sử dụng thuốc theo toa sau mỗi lần đưa toa cho bệnh nhân.
- Mỗi viên Progynova tương ứng 2mg.

- Progynova 2mg là thuốc uống sau ăn.
- Nếu bạn quên dùng thuốc ≥ 2 ngày liên tục phải báo cho nhóm nghiên cứu.
- Cách kiểm soát lượng thuốc bệnh nhân dùng là yêu cầu bệnh nhân giữ lại toa thuốc, hộp thuốc thoa.
- Nghiên cứu viên kiểm tra hộp thuốc thoa.
- Thuốc được cấp hai lần tương ứng hai toa.
- Nghiên cứu viên liên lạc với bệnh nhân qua điện thoại mỗi tuần dùng thuốc để nhắc nhở bệnh nhân.

2.3.7. Kiểm soát sai lệch kết quả:

- Người chịu trách nhiệm phân nhóm ngẫu nhiên và quyết định đối tượng nghiên cứu theo tiêu chuẩn sẽ được thực hiện bởi chủ nhiệm đề tài.
- Phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung là estradiol + progesterone.
- Bác sĩ siêu âm là BS Lý Thái Lộc, BS Lê Nguyễn Trọng Hiền, BS Trần Thị Thanh Thúy
 - Máy siêu âm là máy Sonoace X6 Samsung.
 - Siêu âm qua ngã âm đạo với đầu dò có tần số 7,5 – 10 MHz. Bệnh nhân cần phải có bàng quang trống.
 - Vị trí đo kích thước nội mạc tử cung là ngoài – ngoài, đo ở 3 vị trí dày nhất và lấy kết quả trung bình là kết quả cuối cùng.
- Chuyên viên phôi học chịu trách nhiệm rửa phôi và load phôi, ghi nhận kết quả là BS CK1 Vũ Đình Tuấn và ThS Nguyễn Nữ Hải Long.
- Môi trường và trang thiết bị sử dụng trong nghiên cứu là giống nhau.
 - Hệ môi trường rửa phôi: Kitazato, Cryotech.
 - Môi trường load phôi : CSC, Vitrolife.
- Đánh giá chất lượng phôi theo tiêu chuẩn đồng thuận của hiệp hội Alpha.
- Bệnh nhân chuyển phôi sẽ sử dụng phác đồ hỗ trợ hoàng thể bằng Progesterone vi hạt đặt âm đạo 600mg/ngày đến khi thai đạt 7 tuần.
- Hỗ trợ hoàng thể sau chuyển phôi sẽ sử dụng cùng một phác đồ cho tất cả đối tượng tham gia nghiên cứu.
- Chuyển phôi được thực hiện do BS CKII Lý Thái Lộc, BS CKI Lê Nguyễn Trọng Hiền, BS Trần Thị Thanh Thúy thực hiện.
- Tất cả tài liệu và kết quả nghiên cứu thuộc quyền sở hữu của khoa Hiếm Muộn bệnh viện Hùng Vương.
- Các chi phí tài trợ (nếu có) không ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu.
- Những nguyên nhân bệnh nhân không tuân thủ thuốc sẽ được ghi nhận trong kết quả nghiên cứu.

2.3.8. Kiểm soát mất dấu

- Đối tượng nghiên cứu bắt buộc phải có thông tin hành chính sau: số điện thoại di động, email, địa chỉ liên lạc.
- Trong quá trình tham gia nghiên cứu, nghiên cứu viên thường xuyên liên lạc với đối tượng nghiên cứu qua điện thoại: Trước khi tái khám 01 ngày theo lịch tái khám trên hồ sơ : 3-4 lần liên lạc.

2.3.9. Các chỉ định kết thúc nghiên cứu trước thời hạn

- Các thảm họa như thiên tai ảnh hưởng trực tiếp đến cơ sở nghiên cứu.
- Dịch bệnh được ban bố toàn cầu ảnh hưởng trực tiếp đến cơ sở nghiên cứu.
- Vấn đề pháp lý liên quan đến chất lượng thuốc được phát hiện ảnh hưởng nặng đến sức khỏe đối tượng nghiên cứu được xác nhận bằng văn bản hợp pháp.
- Nghiên viên chính có vấn đề về sức khỏe mà không có người thay thế.

2.3.10. Chi phí điều trị

- Thuốc bôi Estradiol gel (Oestrogel 80g) sẽ hoàn toàn được cấp miễn phí khi tham gia nghiên cứu.
- Thuốc bôi Estradiol uống (Progynova 2mg) sẽ hoàn toàn được cấp miễn phí khi tham gia nghiên cứu.
- Đối tượng sẽ tự chi trả xét nghiệm estradiol/ máu ngày đặt thuốc, chi phí trong quá trình chuyển phôi theo quy định hiện hữu khoa Hiếm Muộn bệnh viện Hùng Vương.

2.3.11. Phương pháp xử lý dữ kiện

- Sử dụng phần mềm Epidata phiên bản 3.1 để thiết kế biểu mẫu và nhập liệu.
- Sử dụng phần mềm Stata để phân tích dữ kiện.

2.4. Định nghĩa biến số.

Tên biến	Phân loại	Gía trị	Cách thu thập
Tuổi	Biến liên tục	Tính theo số năm bằng cách lấy năm 2019 trừ năm sinh.	Qua câu hỏi ở bảng thu thập số liệu
Nhóm tuổi	Biến nhị giá	• < 35 • >= 35	Qua kết quả tính toán từ tuổi.
BMI = cân nặng /	Biến thứ tự	• <18,5 kg/m²	Qua kết quả tính

(chiều cao)x2		• 18,5 đến 21,9 kg/m • 22 đến 24,9 kg/m² • >25 kg/m²	toán
Phân loại vô sinh	Biến nhị giá	• Nguyên phát • Thứ phát	Qua câu hỏi ở bảng thu thập số liệu
Thời gian vô sinh	Biến liên tục	Tính theo số năm	Đếm và tính toán
Nguyên nhân vô sinh	Biến định danh	• N97.0: Do rối loạn phóng noãn • N97.1: Do vòi trứng • N97.2: Do tử cung • N97.3: Do cổ tử cung • N97.4: Do nam • N97.8: Do nguyên nhân khác • N97.9 Không rõ nguyên nhân	
Số ca hủy chu kỳ	Biến liên tục	Tính theo số ca	Kết quả thực nghiệm
Độ dày NMTC ngày sử dụng progesterone	Biến liên tục	Tính theo mm	Qua kết quả đo lường
Độ phân lớp NMTC ngày sử dụng progesterone	Biến định danh	3 vạch Dày	Kết quả thực nghiệm
Nồng độ estradiol/máu ngày sử dụng progesterone.	Biến liên tục	Tính theo pmol/l	Qua kết quả đo lường
Tổng số ngày dùng thuốc đến chuyển phôi	Biến liên tục	Tính theo số ngày	Kết quả thực nghiệm
Số ca chuyển phôi N3	Biến liên tục	Tính theo số ca	Kết quả thực nghiệm
Số ca chuyển phôi N5	Biến liên tục	Tính theo số ca	Kết quả thực nghiệm
Số phôi chuyển	Biến liên tục	Tính theo số phôi	Kết quả thực

			nghiệm
Số phôi tốt chuyển	Biến liên tục	Tính theo số phôi	Kết quả thực nghiệm
Số phôi khá chuyển	Biến liên tục	Tính theo số phôi	Kết quả thực nghiệm
BetaHCG sau chuyển phôi 2 tuần	Biến nhị giá	HCG >50UI/ml:dương tính HCG <50UI/ml:âm tính	Qua kết quả đo lường
Tỷ lệ thai lâm sàng	Biến liên tục	Số thai/ số lần chuyển phôi	Kết quả thực nghiệm
Tỷ lệ thai diễn tiến	Biến liên tục	Số thai > 12 tuần / số lần chuyển phôi	Kết quả thực nghiệm
Tỷ lệ sảy thai	Biến liên tục	số thai sảy / số thai lâm sàng	Kết quả thực nghiệm

2.5. Phân tích thống kê

- Thống kê mô tả.
 - Tần số, tỷ lệ %.
 - Giá trị trung bình, giá trị lớn nhất, nhỏ nhất, độ lệch chuẩn.
- Thống kê phân tích.
 - Phép kiểm chi bình phương, Fisher exact test khi so sánh 2 tỷ lệ.
 - Phép kiểm t-test khi so sánh 2 trung bình.

Phân tích hồi quy đa biến.

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

BẢNG CÂM

BẢNG 1: Phân tích đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp	p	OR(KTC 95%)
Tuổi				
Nhóm tuổi				
< 35				
>= 35				
BMI				
<18,5				
18,5 -21,9				

22 - 24,9				
>25				
Phân loại vô sinh				
Nguyên pháp				
Thứ phát				
Thời gian vô sinh				
Nguyên nhân vô sinh				
Do rối loạn phóng noãn				
Do ống dẫn trứng				
Do tử cung				
Do cổ tử cung				
Do yếu tố nam				
Nguyên nhân khác				
Không rõ nguyên nhân				
Số ca chuyển N3				
Số ca chuyển N5				
Số phôi chuyển				
Số phôi tốt				
Số phôi khá				

BẢNG 2: Phân tích đặc điểm nội mạc tử cung trong chu kỳ chuyển phôi đông giữa 2 nhóm nghiên cứu.

	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp	p	OR(KTC 95%)
Số ngày dùng thuốc				
Độ dày NMTC				
Độ phân lớp NMTC				
3 vạch				
Dày				
Nồng độ E2/máu				

BẢNG 3: Kết cục thai kỳ giữa nhóm chứng và nhóm can thiệp.

	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp	p	OR(KTC 95%)
Số ca hủy chu kỳ				
Thai sinh hóa				
Thai lâm sàng				
Thai diễn tiến				
Sảy thai				

2.6. Tính ứng dụng

Đề tài nghiên cứu sau khi hoàn tất có thể giúp đánh giá hiệu quả estradiol gel bôi da trong phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung chuyển phôi đông, giúp cho thầy thuốc và bệnh nhân có nhiều sự lựa chọn hơn trong phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung trong các trường hợp gặp nhiều tác dụng phụ khi dùng thuốc đường uống, có thể bổ sung vào phác đồ điều trị hiếm muộn giúp tăng khả năng có thai và tăng tỷ lệ thành công tại IVF Hùng Vương, đồng thời nâng cao chất lượng khám chữa bệnh và sự hài lòng của bệnh nhân về sức khỏe sinh, cụ thể là đối tượng hiếm muộn.

2.7. Ý đức

Nghiên cứu chỉ được bắt đầu tiến hành thu nhận mẫu sau khi đề cương đã được hội đồng khoa học BV Hùng Vương thông qua.

Bệnh nhân tham gia trên cơ sở tự nguyện sau khi bác sỹ tư vấn đầy đủ nguy cơ, lợi ích của việc tham gia nghiên cứu. Sự đồng ý tham gia phải được thể hiện bằng văn bản.

Bệnh nhân có quyền ngưng tham gia nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào mà không ảnh hưởng đến quá trình điều trị.

Tất cả các dữ liệu cá nhân trong nghiên cứu đều được quản lý dưới dạng mã hoá và không được tiết lộ cho bên thứ ba dưới bất cứ hình thức nào.

2.8. Kế hoạch thực hiện

	12/2020	01-02/2020	02/2020	03/2020→12/2020	01/2021	02/2021
Chuẩn bị đề cương						
Trình Hội đồng						
Hoàn chỉnh đề cương						
Tập huấn triển khai						
Chọn mẫu + thu thập số liệu						
Nhập số liệu						
Phân tích số liệu						
Báo cáo						

2.9. Dự kiến kinh phí thực hiện đề tài

Nội dung	Số lượng	Đơn giá	Tổng cộng
Hội đồng xét duyệt đề cương nghiên cứu		1,200,000	1.200,000
Hội đồng nghiệm thu đề tài nghiên cứu		1,500,000	1,500,000
Tổng kinh phí chi trả cho Hội đồng			3,700,000
Viết đề cương	1	2,000,000	2,000,000
Sàng lọc bệnh nhân	1500	2,500	3,750,000
Thu thập số liệu	380	7,500	2,850,000
Nhập số liệu	380	2,500	950,000
Phân tích số liệu	380	2,500	950,000
Điện thoại	3300	1,000	3,300,000
Viết báo cáo	1	2,000,000	2,000,000
In ấn tài liệu nghiên cứu	380	2,500	950,000
Văn phòng phẩm		500,000	500,000
Khác		500,000	500,000
Nghiệm thu đề tài	1	1,000,000	1,000,000
Tổng kinh phí chi trả nhóm nghiên cứu			20,000,000
Thuốc uống	190	500.000	95,000,000
Thuốc bôi	380	208.600	79,268,000

Trong đó:

Xét nghiệm estradiol/máu ngày đăt Progesterone do bệnh nhân tự chi trả.

Thuốc estradiol gel bôi da do công ty Dược Besin tài trợ.

Thuốc estradiol uống do bệnh viện Hùng Vương tài trợ.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1

ĐỒNG THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Thông tin về nghiên cứu

Với sự phát triển và tiến bộ trong hỗ trợ sinh sản hiện nay, nhiều nghiên cứu đã chứng minh tỷ lệ mang thai tăng cao trong các chu kỳ chuyển phôi đông. Một trong các yếu tố mấu chốt giúp tăng tỷ lệ có thai chính là chuẩn bị nội mạc tử cung trước khi có thai.

Phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung phổ biến hiện nay là sử dụng estradiol và progesterone ngoại sinh nhằm mục đích tạo một trường thuận lợi giúp phôi làm tổ như sinh lý. Nội tiết bổ sung được sử dụng phổ biến là đường uống và đường bôi dưới da.

Một chiến lược của việc chuẩn bị nội mạc tử cung bằng estradiol gel bôi dưới da nhằm mục đích rút ngắn thời gian sử dụng thuốc, cải thiện chức năng nội mạc tử cung, giảm thiểu các tác dụng phụ.

Nhiều nghiên cứu nước ngoài có kết luận về hiệu quả có lợi trong việc sử dụng estradiol gel bôi.

Quyền lợi khi tham gia nghiên cứu

Nhận được tư vấn và thông tin về nghiên cứu từ nhóm nghiên cứu.

Thông tin liên hệ:

- **BS Trần Thị Thanh Thuý** – Điện thoại: 0933.316.056

Tự nguyện tham gia nghiên cứu và có thể rút khỏi nghiên cứu bất kỳ thời điểm nào.

Nhận được các chăm sóc và điều trị theo tiêu chuẩn của nghiên cứu.

Những người tham gia sẽ được phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm sử dụng phác đồ khác nhau. Nếu người tham gia được phân vào nhóm có sử dụng phác đồ sử dụng Estradiol gel sẽ được cấp miễn phí từ nghiên cứu và người tham gia nghiên cứu được phân vào nhóm dùng Estradiol uống cũng sẽ được cấp thuốc miễn phí. Chi phí của các thuốc khác và các dịch vụ khác vẫn theo biểu giá của bệnh viện.

Trách nhiệm khi tham gia nghiên cứu

- Thông báo cho nhóm nghiên cứu biết bất kỳ vấn đề nào gây khó chịu, hoặc ảnh hưởng đến sức khỏe có thể liên quan đến thuốc sử dụng như nhức đầu, chóng mặt, quá kích buồng trứng, chảy máu, ... trong thời gian sớm nhất, tốt nhất là trong vòng 24g kể từ khi xảy ra những biến cố.

- Thông báo cho nhóm nghiên cứu biết bất kỳ vấn đề nào gây khó chịu, hoặc ảnh hưởng đến sức khỏe không liên quan đến thuốc sử dụng như chấn thương, té ngã, phẫu thuật, bệnh lý nội khoa (tim mạch, hô hấp, tiêu hóa, ...) trong thời gian sớm nhất, tốt nhất là trong vòng 24g kể từ khi xảy ra những biến cố.
- Thực hiện các xét nghiệm kiểm tra theo yêu cầu của nhóm nghiên cứu.

Đồng thuận tham gia nghiên cứu

Họ và tên: _____ Năm sinh: _____

Địa chỉ: _____

☐ Sau khi đọc thông tin nghiên cứu, tôi tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu. Tôi thể hiện việc tham gia nghiên cứu bằng cách ký tên vào bản đồng thuận này.

☐ Tôi đã hiểu rõ quyền lợi và trách nhiệm của mình khi tham gia nghiên cứu.

Chữ ký của Người tham gia	
	Họ tên: _____
	Ngày ký: _____
Chữ ký của Nghiên cứu viên tư vấn	
	Họ tên: _____
	Ngày ký: _____

Phụ lục 2

BẢNG SÀNG LỌC BỆNH NHÂN

Kiểm tra Tiêu chuẩn lựa chọn ☺Đánh dấu chéo vào ô trống)

Tuổi vợ 18-45	☐ 1: có ☐ 0: không
Không có tiền căn can thiệp buồng tử cung: hút nạo, nội soi buồng tử cung.	☐ 1: có ☐ 0: không
Có chỉ định chuyển phôi đông.	☐ 1: có ☐ 0: không
Có ít nhất một phôi đông chất lượng tốt/ khá trước rã đông.	☐ 1: có ☐ 0: không
Không có bệnh lý nền: Đái tháo đường, Tăng prolactin, Rối loạn chức năng tuyến giáp, Bệnh lý tuyến thượng thận.	☐ 1: có ☐ 0: không
Đồng ý chuyển phôi theo chỉ định bác sĩ.	☐ 1: có ☐ 0: không
Tự nguyện tham gia nghiên cứu và đầy đủ thông tin liên lạc.	☐ 1: có ☐ 0: không

Kiểm tra Tiêu chuẩn loại trừ ☺Đánh dấu chéo vào ô trống)

BMI > 30	☐ 1: có ☐ 0: không
Cho nhận trứng, cho nhận phôi.	☐ 1: có ☐ 0: không
Chống chỉ định sử dụng Estradiol.	☐ 1: có ☐ 0: không
Sử dụng estradiol > 27 ngày	☐ 1: có ☐ 0: không
Không thỏa tiêu chuẩn chuyển phôi.	☐ 1: có ☐ 0: không
Bất thường ở tử cung, vòi trứng liên quan đến quá trình làm tổ.	☐ 1: có ☐ 0: không
Rối loạn nội tiết hoặc chuyển hoá, bất kỳ bệnh cơ bản nào (thận, gan hoặc bệnh tim) .	☐ 1: có ☐ 0: không
Đối tượng không đồng ý tham gia nghiên cứu.	☐ 1: có ☐ 0: không

Đối tượng nghiên cứu không có khả năng tuân thủ nghiên cứu.	☐ 1: có ☐ 0: không
---	--

Kiểm tra Tiêu chuẩn chuyển phôi ☺ *Đánh dấu chéo vào ô trống*)

Độ dày nội mạc tử cung từ 8-14 mm trên siêu âm.	☐ 1: có ☐ 0: không
Độ phân lớp nội mạc tử cung: 3 vạch.	☐ 1: có ☐ 0: không
Có ít nhất 01 phôi tốt/ khá sau khi rã phôi.	☐ 1: có ☐ 0: không
Chuyển phôi theo bảng tiêu chuẩn chuyển phôi.	☐ 1: có ☐ 0: không

Phụ lục 3**BẢNG THU THẬP THÔNG TIN***Thu thập thông tin: (Điền thông tin vào ô trống)*

MS	Thông tin	Ghi nhận
THÔNG TIN HÀNH CHÍNH		
A1	Mã số hồ sơ IVF	
A2	Mã số hồ sơ VS	
A3	Năm sinh	
THÔNG TIN CƠ BẢN		
B1	BMI	
B2	AMH	
B3	Loại vô sinh	☐ 1: Nguyên phát ☐ 0: Thứ phát
B4	Nguyên nhân vô sinh	Mã hóa theo ICD 10
B5	Thời gian vô sinh	
CHUẨN BỊ NỘI MẠC TỬ CUNG		
C1	Số ngày dùng estradiol	
C2	Tổng liều estradiol	
D1	Nồng độ Estradiol ngày dùng progesterone (pg/Ml)	
D2	Độ dày nội mạc tử cung	
D3	Độ phân lớp nội mạc tử cung	☐ 1: 3 vạch ☐ 0: dày
D4	Hủy chu kỳ	☐ 1: có ☐ 0: không

D5	Lý do hủy chu kỳ	
D6	Tác dụng phụ gặp phải	
THÔNG TIN NOÃN VÀ PHÔI		
E1	Phôi ngày	☐ 1: N3 ☐ 0: N5
E2	Số phôi chuyển	
E3	Số phôi tốt	
E4	Số phôi khá	
E5	Số phôi trung bình	
F1	BhCG sau chuyển phôi 14 ngày	☐ 1: dương ☐ 0: âm Giá trị: _____
F2	Số lượng túi thai trong tử cung	
F3	Thai ngoài tử cung	☐ 1: có ☐ 0: không
F4	Tim thai trên siêu âm	☐ 1: có ☐ 0: không
F5	Sảy thai	☐ 1: có ☐ 0: không

BVHV – Khoa Hiếm Muộn A	BVHV – Khoa Hiếm Muộn B
-----------------------------------	-----------------------------------

A: Estradiol uống

B: Estradiol gel bôi

Phụ lục 4: Thông tin hướng dẫn sử dụng Estradiol gel

17 β ESTRADIOL DẠNG GEL THOA THẤM THẤU QUA DA




Oestrogel[®]
ESTRADIOL-17 β



 **BESINS**
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

Bước 3:

Đóng nắp tube thuốc. Rửa sạch tay sau khi thoa thuốc.

HƯỚNG DẪN THOA THUỐC OESTROGEL 0.06%

17 β estradiol – Gel thoa ngoài da

DẠNG BÀO CHẾ - QUI CÁCH ĐÓNG GÓI:

Gel thoa ngoài da.

Hộp 1 tube 80g gel và 01 thước đo liều.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Dùng thoa ngoài da.

Liều lượng thay đổi tùy theo từng cá nhân.

Sử dụng theo liều hướng dẫn từ nhân viên y tế.

HƯỚNG DẪN CÁCH THOA:

Bước 1:

Bóp tube thuốc theo rãnh đo để tạo một đơn vị liều.

Nguyên thước đo tương đương 2,5g gel. ½ thước đo tương đương 1,25g gel.



CÁCH LẤY THUỐC RA THUỐC ĐO ĐỊNH LIỀU, CÓ THỂ CẮM CẢ THUỐC THOA LÊN TAY

- Đặt đầu tube gel vào đầu vạch thước đo chia liều.
- Vừa bóp tube gel vừa kéo đều tay để tạo 1 thước đo theo hướng dẫn

Bước 2:

Thoa thuốc nơi da lành lặn, sạch sẽ vào cùng một thời điểm trong ngày.

Thoa một bên cánh tay từ cổ tay đến vai. Nên thoa phía mặt trong cánh tay và thoa diện rộng để thuốc thấm tốt hơn.

Không cần xoa bóp, gel sẽ khô nhanh trong vòng 2-5 phút và không để lại mùi.

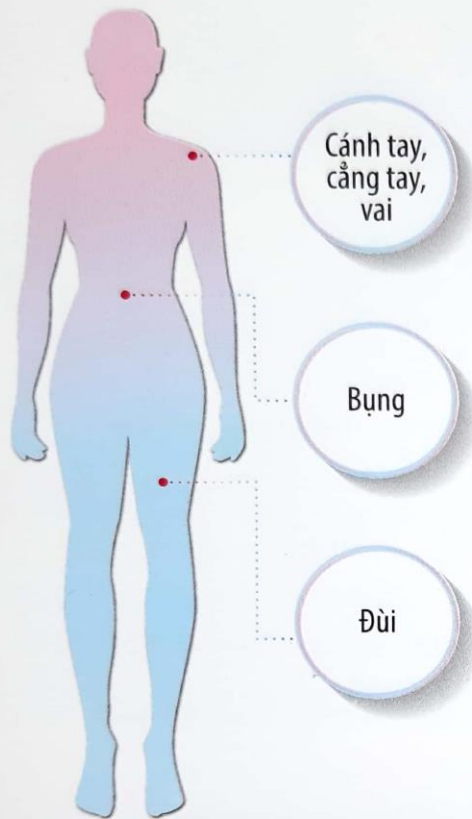
Nếu còn dư thuốc thì thoa phía bên cánh tay còn lại.



Bước 3:

Đóng nắp tube thuốc. Rửa sạch tay sau khi thoa thuốc.

CÁC LƯU Ý KHI THOA THUỐC OESTROGEL



LƯU Ý:

- Bệnh nhân tự thoa trên da sạch. Ngoài thoa thuốc ở khu vực cánh tay và vai, có thể thoa thuốc ở bụng và đùi.
- Không tự ý điều chỉnh liều, phải có sự hướng dẫn của chuyên gia y tế.
- Không thoa trực tiếp trên vú, âm hộ hay niêm mạc âm đạo.
- Không nhờ người khác thoa gel.
- Không rửa vùng vừa thoa gel sau ít nhất một giờ đồng hồ. Không dùng chất tẩy rửa mạnh để vệ sinh vùng đã thoa gel.
- Nếu xuất hiện các phản ứng bất thường (*chi tiết vui lòng tham khảo toa thuốc*), xin liên hệ Bác Sĩ để được tư vấn.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT KHI QUÊN LIỀU

- Nếu quên một liều thuốc không nên tăng gấp đôi liều vào hôm sau để bù lại liều đã quên.
- Nếu thời gian thoa liều kế tiếp dưới 12 giờ, nên đợi đến lần thoa thuốc tiếp theo.
- Nếu thời gian thoa liều kế tiếp trên 12 giờ, thoa liều thuốc đã quên ngay lập tức và tiếp tục dùng liều kế tiếp như thường lệ. Quên một liều có thể làm tăng khả năng ra máu âm đạo.

Phụ lục 5

BẢNG PHÂN NHÓM NGẪU NHIÊN

Thứ tự	Nhóm						
1	A	41	B	82	B	123	B
2	B	42	B	83	B	124	A
3	A	43	B	84	A	125	A
4	B	44	B	85	B	126	A
5	B	45	A	86	A	127	B
6	A	46	A	87	A	128	B
7	B	47	A	88	B	129	B
8	B	48	A	89	A	130	B
9	A	49	A	90	B	131	B
10	A	50	A	91	B	132	A
11	A	51	B	92	A	133	A
12	A	52	B	93	B	134	A
13	B	53	B	94	B	135	B
14	B	54	A	95	A	136	A
15	B	55	A	96	A	137	B
16	A	56	B	97	B	138	A
17	A	57	B	98	B	139	B
18	B	58	B	99	B	140	A
19	B	59	A	100	A	141	A
20	A	60	A	101	A	142	B
21	A	61	B	102	A	143	B
22	A	62	B	103	A	144	B
23	A	63	A	104	A	145	A
24	B	64	A	105	B	146	B
25	B	65	A	106	B	147	A
26	B	66	B	107	A	148	A
27	A	67	A	108	A	149	B
28	B	68	A	109	B	150	A
29	A	69	B	110	B	151	A
30	A	70	B	111	A	152	B
31	B	71	A	112	B	153	A
32	B	72	B	113	A	154	B
33	A	73	B	114	A	155	B
34	A	74	A	115	B	156	B
35	B	75	B	116	B	157	B
36	B	76	A	117	A	158	B
37	B	77	B	118	B	159	A
38	A	78	A	119	B	160	A
39	B	79	A	120	B	161	A
40	A	80	A	121	A	162	A
		81	B	122	A	163	B

164	B	209	A	254	A	299	A
165	A	210	A	255	B	300	A
166	A	211	A	256	B	301	A
167	B	212	B	257	A	302	B
168	A	213	A	258	B	303	B
169	B	214	A	259	A	304	B
170	B	215	A	260	B	305	A
171	B	216	B	261	B	306	B
172	A	217	B	262	A	307	A
173	A	218	B	263	A	308	B
174	A	219	A	264	B	309	A
175	B	220	B	265	B	310	B
176	A	221	A	266	A	311	A
177	B	222	A	267	B	312	A
178	A	223	B	268	A	313	B
179	A	224	B	269	B	314	A
180	B	225	B	270	A	315	B
181	A	226	A	271	B	316	B
182	B	227	A	272	A	317	A
183	A	228	B	273	A	318	B
184	A	229	A	274	A	319	A
185	B	230	B	275	B	320	B
186	B	231	A	276	B	321	A
187	A	232	B	277	B	322	B
188	B	233	B	278	A	323	B
189	B	234	A	279	B	324	A
190	A	235	A	280	A	325	B
191	B	236	B	281	B	326	A
192	B	237	A	282	A	327	A
193	A	238	B	283	B	328	B
194	B	239	B	284	A	329	A
195	B	240	A	285	A	330	B
196	A	241	A	286	B	331	B
197	A	242	B	287	A	332	B
198	A	243	A	288	B	333	A
199	A	244	B	289	B	334	A
200	A	245	B	290	B	335	B
201	B	246	A	291	B	336	A
202	A	247	A	292	A	337	A
203	B	248	B	293	B	338	B
204	B	249	B	294	A	339	B
205	B	250	A	295	A	340	A
206	B	251	B	296	A	341	A
207	A	252	A	297	A	342	B
208	B	253	A	298	B	343	B

344	B	354	A	364	B	374	B
345	A	355	B	365	B	375	A
346	A	356	B	366	A	376	B
347	B	357	A	367	A	377	A
348	A	358	A	368	B	378	A
349	A	359	B	369	A	379	A
350	A	360	A	370	A	380	B
351	B	361	A	371	B		
352	B	362	B	372	B		
353	B	363	A	373	B		

Phụ lục 6

TIÊU CHÍ ĐÁNH GIÁ NGHIÊN CỨU RCT – CONSORT 2010

Các mục	Yêu cầu	Trang
	Tiêu đề và tóm tắt	
Tiêu đề	Tiêu đề bài báo thể hiện rõ đây là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên.	2
Lý do tiến hành nghiên cứu	Giải thích bối cảnh khoa học và lý do tiến hành nghiên cứu.	7-8
	Trình bày các mục tiêu cụ thể, bao gồm các giả thuyết nghiên cứu	9
	Phương pháp	
Thiết kế nghiên cứu thử nghiệm	Mô tả thiết kế nghiên cứu. Tiêu chuẩn lựa chọn, tiêu chuẩn loại trừ và lý do của những thay đổi đó.	31 32-33
Đối tượng nghiên cứu	(a) Nêu rõ các tiêu chí lựa chọn đối tượng tham gia nghiên cứu. (b) Mô tả cụ thể bối cảnh và địa điểm thu thập thông tin.	32-33 31
Can thiệp	Mô tả chi tiết và đầy đủ thông tin liên quan tới can thiệp tiến hành ở mỗi nhóm, bao gồm cả cách thức và thời điểm tiến hành can thiệp	34-38
Đầu ra	Nêu rõ việc đo lường đầu ra chính và phụ đã được xác định hoàn toàn từ trước, bao gồm cả cách thức và thời điểm đánh giá	31
Cỡ mẫu	Giải thích cơ sở và phương pháp tính toán cỡ mẫu. Trong phần cỡ mẫu, cần đưa ra lý giải cho các phân tích tạm thời hay hướng dẫn kết thúc nghiên cứu (nếu có thể)	31
Phân nhóm ngẫu nhiên	(a) Xây dựng trình tự phân nhóm: ☐ Mô tả phương pháp tiến hành phân nhóm ngẫu nhiên ☐ Mô tả kiểu phân nhóm ngẫu nhiên, bao gồm các thông tin chi tiết về các giới hạn/tiêu chuẩn phân nhóm (giới hạn theo nhóm và cỡ mẫu của nhóm) (b) Cách giấu trình tự phân nhóm: Nêu rõ cách thức/làm thế nào để phân nhóm ngẫu nhiên mô tả rõ các bước để đảm bảo bí mật trong việc phân nhóm các can thiệp	31-33

	(c) Mô tả rõ cách tiến hành, bao gồm ai là người đưa ra trình tự phân nhóm ngẫu nhiên, ai là người tuyển chọn đối tượng nghiên cứu, và ai sẽ có trách nhiệm phân bổ các đối tượng vào các nhóm nhận can thiệp	31-33
Phương pháp thống kê	(a) Mô tả tất cả các phương pháp thống kê đã sử dụng, để so sánh đầu ra giữa các nhóm can thiệp	31
	(b) Mô tả các phương pháp phân tích thống kê khác được sử dụng, bao gồm phân tích theo từng phân nhóm và các phân tích hiệu chỉnh	31
	Kết quả	
Trình tự tiến hành nghiên cứu	(a) Đối với mỗi nhóm đối tượng nghiên cứu, cần trình bày thông tin về đối tượng nghiên cứu được phân bổ ngẫu nhiên, nhận can thiệp theo chỉ định ban đầu, và được phân tích cho kết quả chính	
	(b) Đối với mỗi nhóm đối tượng nghiên cứu, báo số lượng đối tượng và nêu rõ lý do bỏ cuộc hoặc không được lựa chọn tiếp tục tham gia nghiên cứu sau khi đã tiến hành phân bổ ngẫu nhiên	
Tuyển chọn đối tượng nghiên cứu	(a) Mô tả cụ thể thời gian (ngày/tháng) tuyển chọn và theo dõi đối tượng	
	(b) Nêu rõ lý do vì sao nghiên cứu kết thúc hoặc phải dừng lại	
Thông tin chung của đối tượng nghiên cứu	Với mỗi nhóm, trình bày các đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu, bao gồm nhân khẩu học và lâm sàng (baseline- tại thời điểm trước khi tiến hành can thiệp)	
Đối tượng được phân tích	Đối với mỗi nhóm, báo cáo số lượng đối tượng tham gia (mẫu số) trong mỗi phân tích và liệu phân tích đó có được thực hiện trên các nhóm được phân theo chỉ định ban đầu hay không	
Kết quả đầu ra và ước lượng	(a) Đối với mỗi kết quả đầu ra chính và phụ, kết quả của từng nhóm và ước tính hệ số ảnh hưởng (effect	

	size) của biện pháp can thiệp cùng độ chính xác của nó (ví dụ như khoảng tin cậy 95%)	
	(b) Đối với các kết quả đầu ra là biến nhị phân, nên trình bày cả hệ số ảnh hưởng tương đối và tuyệt đối của biện pháp can thiệp	
Kết quả chính	Những kết quả của các phân tích khác đã được tiến hành, bao gồm các phân tích theo phân nhóm và các phân tích hiệu chỉnh, phân biệt rõ phân tích đã được xác định từ trước và phân tích mang tính thăm dò	
Phân tích khác	Trình bày kết quả các phân tích khác như phân tích theo các nhóm nhỏ, phân tích sự tương tác, độ nhạy	
Tác động có hại	Tất cả những ảnh hưởng có hại hoặc những tác động không mong muốn ở mỗi phân nhóm	
	Bàn luận	
Hạn chế của nghiên cứu	Nêu ra những hạn chế của nghiên cứu như những yếu tố có thể gây ra sai số. Bàn luận về xu hướng và độ lớn của các sai số tiềm tàng. Ngoài ra, bàn luận về việc phân tích cùng lúc nhiều giả thuyết nghiên cứu (nếu có liên quan)	
Phiên giải	Phiên giải nhất quán với các kết quả, cân bằng giữa lợi ích và tác động có hại cũng như xem xét đến những bằng chứng khác có liên quan	
Khái quát hoá	Thảo luận về khả năng khái quát của các kết quả nghiên cứu (giá trị ngoại suy hay khả năng áp dụng sang các địa bàn nghiên cứu khác)	
	Các thông tin khác	
Đăng ký	Số đăng ký và tên đăng ký của nghiên cứu	
Bộ công cụ	Bộ công cụ thử nghiệm có thể tiếp cận ở đâu (nếu được)	
Nguồn tài trợ	Nêu rõ nguồn tài trợ và vai trò của nhà tài trợ trong nghiên cứu	

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen–thawed embryo transfer in normal responders. *Fertility and sterility*. 2011;96(2):344-8.
2. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Human reproduction update*. 2006;12(6):731-46.
3. XIA X, ZHANG S-f, GONG L-l, ZOU S-e, LONG Q-q. Effect of Oral and Transdermal Estrogen Replacement Therapy on Peri-menopausal Symptoms and Lipid Metabolism and Coagulation Function of Surgical Menopausal Women. *Reproduction & Contraception*. 2012;11:014.
4. Murkes D, Conner P, Leifland K, Tani E, Beliard A, Lundström E, et al. Effects of percutaneous estradiol–oral progesterone versus oral conjugated equine estrogens–medroxyprogesterone acetate on breast cell proliferation and bcl-2 protein in healthy women. *Fertility and sterility*. 2011;95(3):1188-91.
5. Youping Qin YL. Overview of studies on different routes of estradiol administration and their mechanism. *Guangzhou Medicine Journal*. 2006;37.
6. Hospital SX-hZL-lZQZS-hQwsacs. Administration of estrogen by different delivery routes in frozen-thawed embryo transfer. *Journal of Reproductive Medicine*. 2014;23(1).
7. Davar R, Janati S, Mohseni F, Khabazkhoob M, Asgari S. A comparison of the effects of transdermal estradiol and estradiol valerate on endometrial receptivity in frozen-thawed embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Journal of reproduction & infertility*. 2016;17(2):97.
8. Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA, Novotny DB, Ireland K, et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertility and sterility*. 2004;81(5):1333-43.
9. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HO. Endocrine regulation of menstruation. *Endocrine reviews*. 2005;27(1):17-46.
10. Chan RW, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biology of reproduction*. 2004;70(6):1738-50.
11. Bergeron C, Ferenczy A, Shyamala G. Distribution of estrogen receptors in various cell types of normal, hyperplastic, and neoplastic human endometrial tissues. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1988;58(3):338-45.

12. Tabibzadeh S. Proliferative activity of lymphoid cells in human endometrium throughout the menstrual cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990;70(2):437-43.
13. Gurpide E, Gusberg SB, Tseng L. Estradiol binding and metabolism in human endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *Journal of steroid biochemistry*. 1976;7(11-12):891-6.
14. Falany JL, Falany CN. Regulation of estrogen sulfotransferase in human endometrial adenocarcinoma cells by progesterone. *Endocrinology*. 1996;137(4):1395-401.
15. Gargett CE, Chan RW, Schwab KE. Endometrial stem cells. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2007;19(4):377-83.
16. Hall JE. Neuroendocrine Control of the Menstrual Cycle. In: Samuel S. C. Yen M, DSc, editor. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology 6th*, J Strauss 2009. p. 145-7.
17. Psychoyos A. *Handbook Of Physiology*. Greep, RO.; Astwood, EG.; Geiger, SR., editors. Washington, DC: Am. Physiol. Soc; 1973.
18. Paria B, Reese J, Das SK, Dey S. Deciphering the cross-talk of implantation: advances and challenges. *Science*. 2002;296(5576):2185-8.
19. Yoshinaga K. Inhibition of implantation by advancement of uterine sensitivity and refractoriness. *Blastocysts-Endometrium Relationships: Progress in Reproductive Biology* Basel, Switzerland: Karger. 1980:189-99.
20. Lesny P, Killick S, Tetlow R, Robinson J, Maguiness S. Embryo transfer--can we learn anything new from the observation of junctional zone contractions? *Human reproduction (Oxford, England)*. 1998;13(6):1540-6.
21. Zhu L, Li Y, Xu A. Influence of controlled ovarian hyperstimulation on uterine peristalsis in infertile women. *Human reproduction*. 2012;27(9):2684-9.
22. Al-Sabbagh M, Lam EW-F, Brosens JJ. Mechanisms of endometrial progesterone resistance. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012;358(2):208-15.
23. Kahraman S, Karagozoglu SH, Karlikaya G. The efficiency of progesterone vaginal gel versus intramuscular progesterone for luteal phase supplementation in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: a prospective clinical trial. *Fertility and sterility*. 2010;94(2):761-3.
24. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The international committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the world health organization (WHO) revised glossary on ART terminology, 2009. *Human reproduction*. 2009;24(11):2683-7.

25. Gurgan T, Demiroglu A. Why and how should multiple pregnancies be prevented in assisted reproduction treatment programmes? *Reproductive BioMedicine Online*. 2004;9(2):237-44.
26. Le Lannou D, Griveau J-F, Laurent M-C, Gueho A, Veron E, Morcel K. Contribution of embryo cryopreservation to elective single embryo transfer in IVF–ICSI. *Reproductive BioMedicine Online*. 2006;13(3):368-75.
27. Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *The Cochrane Library*. 2017.
28. Weissman A, Levin D, Ravhon A, Eran H, Golan A, Levran D. What is the preferred method for timing natural cycle frozen–thawed embryo transfer? *Reproductive BioMedicine Online*. 2009;19(1):66-71.
29. Demiroglu A, Guven S, Benkhalifa M, Sari T, Gurgan T. Successful birth following transfer of frozen–thawed embryos produced from in-vitro matured oocytes. *Reproductive BioMedicine Online*. 2010;21(2):215-8.
30. Imbar T, Hurwitz A. Synchronization between endometrial and embryonic age is not absolutely crucial for implantation. *Fertility and sterility*. 2004;82(2):472-4.
31. Ming L, Liu P, Qiao J, Lian Y, Zheng X, Ren X, et al. Synchronization between embryo development and endometrium is a contributing factor for rescue ICSI outcome. *Reproductive BioMedicine Online*. 2012;24(5):527-31.
32. Groenewoud ER, Macklon NS, Cohlen BJ. Cryo-thawed embryo transfer: natural versus artificial cycle. A non-inferiority trial.(ANTARCTICA trial). *BMC women's health*. 2012;12(1):27.
33. Tabibzadeh S. Molecular control of the implantation window. *Human reproduction update*. 1998;4(5):465-71.
34. Nekoo EA, Chamani M, Tehrani ES, Rashidi BH, Tanha FD, Kalantari V. Artificial endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with depot gonadotropin releasing hormone agonist in women with regular menses. *Journal of family & reproductive health*. 2015;9(1):1.
35. El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, et al. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertility and sterility*. 2008;89(4):832-9.
36. Jaroudi KA, Hamilton CJ, Willemsen WN, Sieck UV, Roca G. Artificial endometrial stimulation for frozen embryo replacement. *Fertility and sterility*. 1991;55(4):835-7.
37. Rosenwaks Z ND, Veeck L, LIU HC, Steingold K, Kreiner D, et, al-Sabbagh M. Oocyte Donation. *Ann NY Acad Sci*. 1988;541:738-41.

38. Stumpf PG. Selecting constant serum estradiol levels achieved by vaginal rings. *Obstetrics & Gynecology*. 1986;67(1):91-4.
39. Wright KP, Guibert J, Weitzen S, Davy C, Fauque P, Olivennes F. Artificial versus stimulated cycles for endometrial preparation prior to frozen–thawed embryo transfer. *Reproductive BioMedicine Online*. 2006;13(3):321-5.