

Y HỌC CHỨNG CỨ VỀ XỬ TRÍ THẤT BẠI LÀM TỔ LIÊN TIẾP

Lê Minh Tâm

Trường Đại học Y Dược Huế

Trung tâm Nội tiết sinh sản và vô sinh (HUECREI)

Tóm tắt

Thất bại làm tổ liên tiếp được xác định là không thể có thai lâm sàng sau khi chuyển ít nhất bốn phôi chất lượng tốt trong ít nhất 3 chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm với phôi tươi hoặc phôi sau rã đông ở phụ nữ dưới 40 tuổi. Thất bại làm tổ có thể liên quan đến yếu tố phôi hoặc do tử cung. Những trường hợp này cần được khám cẩn thận để xác định nguyên nhân. Đánh giá chức năng buồng trứng thông qua chỉ số nang thứ cấp (AFC), FSH và AMH. Tăng phân mảnh tinh trùng có thể là một nguyên nhân. Các bất thường khác nhau tại tử cung như u xơ tử cung, polyp nội mạc, bất thường bẩm sinh và dính buồng tử cung cần được loại trừ nhờ phương tiện như siêu âm, nội soi buồng. Ứ dịch vòi tử cung cũng có thể là một nguyên nhân gây thất bại làm tổ và cần chỉ định chụp phim cản quang (HSG) để xác định. Nếu cần thiết, chỉ định nội soi ổ bụng là phương tiện đáng tin cậy để chẩn đoán cũng như can thiệp tình trạng này. Việc điều trị cần dựa vào y học chứng cứ, mục đích giúp cải thiện chất lượng phôi và khả năng chấp nhận của nội mạc tử cung. Nếu không giải quyết được tình trạng thất bại làm tổ trong những chu kỳ IVF tiếp theo, có thể cân nhắc việc cho nhận giao tử, phôi hoặc mang thai hộ.

Từ khóa: *Thất bại làm tổ liên tiếp, thụ tinh trong ống nghiệm, chỉ số nang thứ cấp (AFC), FSH và AMH*

Summary

REPEATED IMPLANTATION FAILURE

Le Minh Tam

Hue University of Medicine and Pharmacy

Repeated Implantation Failure (RIF) is defined as an unsuccessful clinical pregnancy after at least four good quality embryos transferred for at least three cycles of in vitro fertilization with fresh or thawed embryos in women under 40 years of age. RIF may be related to embryo or uterus factors. These cases should be examined carefully to determine the causes. Assessment of ovarian function through secondary follicles (AFC), basic FSH and AMH, increased fragmentation of sperm may be causes. The various abnormalities in the uterus, such as uterine fibroids, endometrial polyps, congenital abnormalities and intrauterine adherence should be eliminated by means of ultrasound, hysteroscopy. Hydrosalpinx can also be a cause of RIF and determined by HSG. If necessary, laparoscopy is a reliable means for diagnosis and management. The treatment should be based on evidence-based medicine, to help improve the quality of embryos and the acceptability of the endometrium. If not resolve the status of RIF in the subsequent IVF cycle, can consider for gamete donor, embryo donor or surrogacy.

Key words: *Repeated Implantation Failure (RIF), secondary follicles (AFC), FSH, AMH, fertilization*

- Địa chỉ liên hệ: Lê Minh Tâm; Email: leminhtam@gmail.com

DOI: 10.34701/jmp.2015.1.1

- Ngày nhận bài: 26/12/2014 * Ngày đồng ý đăng: 17/2/2015 * Ngày xuất bản: 5/3/2015

1. GIỚI THIỆU

Thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) hiện nay được coi là phương pháp điều trị khá hiệu quả trong nhiều trường hợp vô sinh. Mặc dù kỹ thuật hỗ trợ sinh sản đã có nhiều tiến bộ vượt bậc trong những năm gần đây, việc chuyển nhiều phôi vào buồng tử cung trong chu kỳ TTTON cũng chỉ đạt tỷ lệ sinh sống trung bình dao động từ 30-40% tính trên chu kỳ chuyển phôi (Sunderam S, 2009). Một tỷ lệ khá lớn các chu kỳ điều trị vẫn thất bại do nhiều yếu tố khác nhau gây nên. Thậm chí, một số bệnh nhân thất bại làm tổ lặp lại nhiều lần bất chấp mọi nỗ lực hỗ trợ và đây chính là một thách thức lớn cho các nhà lâm sàng vô sinh.

Sự làm tổ là một quá trình phôi gắn vào bề mặt niêm mạc tử cung sau đó xâm lấn sâu vào lớp biểu mô bên dưới để làm tổ. Sự khởi đầu làm tổ có thể được xác định rõ, nhưng kết thúc lúc nào là điều chưa được thống nhất. Thất bại làm tổ có thể xảy ra rất sớm khi phôi không thể gắn vào niêm mạc tử cung khiến cho bằng chứng thai nghén không thể xuất hiện (test hCG nước tiểu hay huyết thanh âm tính). Thất bại làm tổ cũng có thể xảy ra muộn hơn sau khi phôi đã gắn vào niêm mạc tử cung, chế tiết hCG vào máu và nước tiểu, nhưng sau đó quá trình phát triển bị ngưng trệ và không thể hình thành túi thai trong tử cung. Trong trường hợp này, lâm sàng gọi là thai sinh hóa. Về mặt kỹ thuật hỗ trợ sinh sản, sự làm tổ coi như thành công khi có túi thai trong tử cung (khoảng 3 tuần sau chọc trứng tức 5 tuần thai kỳ). Về mặt thực hành, sự làm tổ được xem là thành công khi siêu âm thấy được túi thai trong tử cung (Benkhalifa M., 2012). Tóm lại, lâm sàng cần lưu ý hai tình huống khác nhau là không đạt đến giai đoạn làm tổ hay đã có làm tổ (có hiện diện hCG) nhưng không có túi thai trên siêu âm.

2. MỘT SỐ KHÁI NIỆM LIÊN QUAN ĐẾN THẤT BẠI LÀM TỔ LIÊN TIẾP

Thất bại làm tổ liên tiếp (TBLTTL) được quy ước là tình trạng lâm sàng khi nhiều lần chuyển phôi vẫn không thể hình thành túi thai phát hiện trên siêu âm. Dù đã có rất nhiều nghiên cứu khác nhau về vấn đề này, cho đến nay vẫn chưa có thống nhất chung toàn cầu về định nghĩa chính xác

(Laufer A, 2012). Để tìm hiểu khái niệm TBLTTL, người ta xem xét một số yếu tố liên quan bao gồm:

Chất lượng phôi: là yếu tố quan trọng hàng đầu. Nếu chất lượng phôi kém, khả năng thành công trong làm tổ chỉ khoảng 10% và tỷ lệ thất bại làm tổ sau chuyển 2, 3, 4, 5, 6 và 7 phôi lần lượt là 81%, 73%, 66%, 59%, 53% và 48%. Nói cách khác dù chuyển tất cả 7 phôi vào tử cung thì vẫn đến 48% trường hợp thất bại làm tổ. Vì vậy về phương diện lâm sàng, chất lượng phôi chuyển cần được đặc biệt quan tâm (Margalioth E.J., 2006).

Số lượng phôi chuyển: Do khả năng làm tổ của một phôi chỉ khoảng 30%, tỷ lệ thất bại làm tổ lên đến 70%. Tuy nhiên, khi chuyển 2 phôi thì tỷ lệ thất bại chỉ còn khoảng 49% (0,7²). Tương tự nếu chuyển 3, 4, 5 hay 6 phôi thì tỷ lệ này lần lượt là 34% (0,7³), 24% (0,7⁴), 17% (0,7⁵), 12% (0,7⁶) (Coughlan C., 2014).

Giai đoạn phát triển phôi: Khả năng làm tổ của phôi nang tốt hơn nhiều so với phôi giai đoạn phân cắt và vì thế việc chọn lựa phôi ở giai đoạn phân cắt kém chính xác (Blake D., 2007). Khi nuôi cấy đến phôi nang, khả năng làm tổ có thể đạt đến 60% phôi chất lượng tốt. Lúc này nếu chuyển 2, 3 hay 4 phôi thì thất bại làm tổ chỉ còn lần lượt khoảng 36%, 22% và 13%. Như vậy có thể phù hợp khi đề nghị chuyển 4 phôi hoặc hơn để cải thiện tỷ lệ làm tổ.

Phương pháp trữ lạnh: Một số tác giả trước đây cho rằng chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh không được tính trong định nghĩa TBLTTL vì tỷ lệ làm tổ của phôi rã đông kém hơn phôi tươi. Tuy nhiên, thật sự tỷ lệ này của phôi trữ và phôi tươi là tương đương nhau. Vì vậy chẩn đoán TBLTTL được tính cả chu kỳ phôi tươi hay phôi trữ.

Số chu kỳ chuyển phôi: Vấn đề tranh cãi là chẩn đoán TBLTTL nên dựa vào số phôi chuyển hay số chu kỳ chuyển phôi. Nhiều tác giả đồng ý rằng gọi là TBLTTL khi không thể có thai lâm sàng sau 3 chu kỳ chuyển phôi. Định nghĩa về số phôi chuyển tỏ ra hợp lý và khoa học hơn nhưng dựa vào số chu kỳ chuyển phôi thực tế hơn và bệnh nhân dễ hiểu hơn. Nhiều trung tâm sử dụng cả hai tiêu chuẩn này để chẩn đoán TBLTTL khi chuyển ít nhất 4 phôi và trong tối thiểu 3 chu kỳ (Coughlan C., 2014).

Tuổi mẹ: Do chất lượng phôi liên quan chặt chẽ với tuổi mẹ (Spandorfer S.D., 2000), một số tác giả đề nghị định nghĩa TBLTLT chỉ dùng cho những phụ nữ dưới 40 tuổi.

Dựa vào các phân tích như trên, TBLTLT có thể được định nghĩa là không thể có thai lâm sàng sau khi chuyển ít nhất 4 phôi tốt trong tối thiểu 3 chu kỳ chuyển phôi tươi hoặc phôi trữ lạnh ở phụ nữ dưới 40 tuổi. Tuy nhiên, định nghĩa này vẫn chưa có sự đồng thuận quốc tế (Coughlan C., 2014).

3. HƯỚNG XỬ TRÍ THẤT BẠI LÀM TỔ LIÊN TIẾP

Do có nhiều nguyên nhân dẫn đến TBLTLT, việc tiếp cận cho từng trường hợp cụ thể rất khác nhau. Để giải quyết được vấn đề không chỉ do bác sĩ lâm sàng vô sinh mà còn liên quan đến phôi học, phẫu thuật phụ khoa hay các nhà tư vấn di truyền. Dựa trên cơ sở làm tổ là sự tương tác giữa phôi và niêm mạc tử cung, hai yếu tố này sẽ được xem xét như là căn nguyên chính và định hướng xử trí thất bại làm tổ khi có bất thường. Điều đặc biệt quan trọng là cho đến nay vẫn không có phác đồ thống nhất trong thăm dò và xử trí TBLTLT. Cách xử trí hiện nay dựa vào cập nhật y học chứng cứ.

Bác sĩ lâm sàng vô sinh có kinh nghiệm là người đầu tiên bệnh nhân cần gặp, hỏi bệnh kỹ lưỡng để định hướng thăm dò. Cần xem lại cẩn thận kết quả thăm khám trước đây, chẩn đoán vô sinh khi làm TTON, kết quả xét nghiệm đã có, quy trình điều trị, phác đồ kích thích buồng trứng và đáp ứng của buồng trứng, chất lượng noãn và phôi, những khả năng có thể của tình trạng thất bại làm tổ. Giải thích cho cặp vợ chồng về hướng thăm dò tiếp theo và cách xử trí. Việc tư vấn cho các cặp vợ chồng này bao gồm tiên lượng khả năng thành công trong những chu kỳ tiếp theo và nếu dự báo khả năng thành công quá thấp (dưới 5%) thì không nên khuyến khích điều trị tiếp tục.

3.1. Phân mảnh DNA tinh trùng

Tinh trùng chất lượng kém được xem là một khả năng gây thất bại làm tổ, nên chỉ định thăm dò phân mảnh tinh trùng. Hiện nay có một số xét nghiệm cận lâm sàng khác nhau giúp đánh giá sự phân mảnh DNA tinh trùng. Được nghiên cứu

rộng rãi là xét nghiệm cấu trúc chromatin tinh trùng, đánh giá sự ổn định chromatin tinh trùng trong môi trường acid. Một số trung tâm đã ứng dụng các test phân tích DNA tinh trùng cho những trường hợp TBLTLT, tuy nhiên cho đến nay chỉ nên áp dụng các test trong phạm vi nghiên cứu do vẫn còn một số nghi vấn về giá trị dự báo của các test này (Bungum M., 2007).

Về phương diện điều trị, nội khoa có thể giúp cải thiện chất lượng tinh trùng. Đặc biệt, điều trị bằng các chất chống oxy hóa đường uống giúp giảm tỷ lệ phân mảnh DNA tinh trùng (Greco E., 2005). Ngoài ra, một số phương pháp khác nhau có thể giúp chọn tinh trùng với mức độ tổn thương DNA thấp từ mẫu xuất tinh (Sakkas D., 2010).

Một số kỹ thuật khác được đề xuất gồm dùng kỹ thuật phổ hấp phụ ánh sáng cùng tiêu điểm (CLASS) và ICSI phóng đại cao nhận diện tinh trùng để hạn chế những tinh trùng nhiều không bào (Bartoov B., 2003). Tiêm tinh trùng vào bào tương noãn với tinh trùng đã được chọn lọc về mặt hình thái (IMSI) dưới độ phóng đại cao được xem như là một phương pháp chọn lựa. Phân tích tổng hợp mới đây so sánh ICSI và IMSI chứng tỏ cải thiện khả năng làm tổ và có thai đáng kể giúp giảm tỷ lệ sảy thai khi dùng IMSI (Souza S.A., 2010). Tuy nhiên, trong nghiên cứu khác ở 200 cặp vợ chồng có hơn hai chu kỳ thất bại với TTON không thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm về tỷ lệ thụ tinh, làm tổ và có thai (Oliveira J.B., 2011). Cần có những nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng để xác định khả năng của IMSI so với ICSI.

Ngoài ra, dựa trên kết quả quan sát ghi nhận tổn thương DNA tinh trùng ở tiểu quản sinh tinh thấp hơn so với ở mào tinh và trong dịch xuất tinh, người ta đề xuất những trường hợp tinh trùng từ dịch xuất tinh bị phân mảnh DNA nhiều nên trích tinh trùng từ tinh hoàn để làm ICSI (Greco E., 2005). Sử dụng tinh trùng từ tinh hoàn ở những trường hợp thất bại làm tổ liên tiếp được các nghiên cứu chứng tỏ là cải thiện có ý nghĩa tỷ lệ mang thai (Greco E., 2005; Weissman A., 2008) nhưng vẫn cần nhiều nghiên cứu hơn để khẳng định kết quả này.

3.2. Phác đồ kích thích buồng trứng

Đánh giá đáp ứng buồng trứng với các phác đồ

kích thích là rất cần thiết, đặc biệt ở những phụ nữ TBLTTL. Nếu đáp ứng những chu kỳ trước thuận lợi thì không cần thiết phải thay đổi phác đồ. Nếu đáp ứng chưa tốt, có thể tăng liều Gonadotrophin. Chưa có bằng chứng nào cho thấy phác đồ antagonist tốt hơn phác đồ agonist hoặc ngược lại. Một số nghiên cứu gợi ý với trường hợp đáp ứng kém khi kích thích với FSH, bổ sung LH có thể giúp cải thiện đáp ứng, đặc biệt cho những phụ nữ trên 35 tuổi (Marrs R., 2004). Những người bị lạc nội mạc tử cung và lạc nội mạc trong cơ tử cung, sử dụng phác đồ siêu dài với GnRH agonists trước TTTON vài tháng có thể tăng tỷ lệ mang thai (Tremellen K., 2011).

3.3. Cải thiện chất lượng phôi và chọn phôi

Mặc dù định nghĩa TBLTTL là không thể có thai lâm sàng sau khi chuyển phôi chất lượng tốt, yếu tố phôi vẫn đóng vai trò quan trọng vì các phương pháp đánh giá phôi hiện nay vẫn chưa hoàn toàn tin cậy. Các yếu tố như tuổi đời người vợ, chỉ số nang thứ cấp, nồng độ FSH cơ bản, AMH, đáp ứng buồng trứng, số noãn thu được, tỷ lệ noãn chưa trưởng thành, tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ phôi chất lượng tốt và tổng số phôi chuyển cần được lưu ý.

3.3.1. Chuyển phôi nang

Trong chu kỳ TTTON, tỷ lệ làm tổ với phôi ngày 2 hoặc ngày 3 vào khoảng 25%, nhưng với phôi ngày 5 hay 6 tỷ lệ này lên đến 40%. Nhiều nghiên cứu thực hiện đánh giá vai trò của việc nuôi cấy phôi đến ngày 5-6 để chuyển ở giai đoạn phôi nang giúp tăng tỷ lệ làm tổ (Gardner D.K., 2004). Nghiên cứu tổng hợp trên Cochrane khẳng định chuyển phôi nang giúp cải thiện tỷ lệ sinh sống (Papanikolaou E.G., 2008). Vì vậy, ở những phụ nữ TBLTTL, nên cân nhắc chuyển phôi nang nếu các chu kỳ trước đó chưa thực hiện.

3.3.2. Hỗ trợ thoát màng

Thoát màng của phôi nang là một bước bắt buộc để phôi làm tổ vào niêm mạc tử cung. Nếu không thể thoát màng (có thể do bất thường phôi nang hoặc màng Zona) thì đây có thể là một nguyên nhân của thất bại làm tổ. Hỗ trợ thoát màng nhằm làm mỏng hay thủng màng thấu quang và được xem là một kỹ thuật có thể cải thiện khả năng làm tổ và tỷ lệ có thai sau TTTON (ASRM, 2008). Một

nghiên cứu tổng hợp từ 23 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng từ 2572 phụ nữ được hỗ trợ thoát màng, tỷ lệ thai lâm sàng sau hỗ trợ thoát màng tăng 1,63 lần (OR 1.63, 95% CI 1.27–2.09). Các trường hợp có tỷ lệ cải thiện đáng kể là trường hợp có thất bại làm tổ trước đó (OR 2.33, 95% CI 1.63–3.34) và những phụ nữ lớn tuổi (Edi-Osagie E., 2003).

Tuy nhiên, nghiên cứu tổng hợp khác trên thư viện Cochrane lại khẳng định tỷ lệ sinh sống không khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng về hỗ trợ thoát màng (Das S., 2009). Như vậy, nhiều khả năng lợi ích của hỗ trợ thoát màng chỉ cho một số đối tượng cụ thể. Với những trường hợp thất bại làm tổ liên tiếp, hỗ trợ thoát màng tỏ ra cải thiện tỷ lệ làm tổ ở tốt hơn so với những trường hợp chỉ thất bại một lần, và đặc biệt có lợi hơn khi phụ nữ dưới 38 tuổi (Ghobara T.S., 2006).

3.3.3. Chẩn đoán di truyền trước làm tổ

Munné và cộng sự nhận thấy với những phôi chất lượng tốt, tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể lần lượt là 4,0%, 9,4%, và 37,2%, ở những phụ nữ độ tuổi 20–34, 35–39, và 40–47 (Munné S, 1995) và có mối tương quan giữa tuổi mẹ và bất thường nhiễm sắc thể 16. Tỷ lệ chung bất thường nhiễm sắc thể phôi ở phụ nữ trên 40 tuổi có thể trên 40%. Tuy nhiên, giá trị của chẩn đoán di truyền trước làm tổ (PGD) trong TBLTTL vẫn chưa rõ ràng. Không có bằng chứng cho thấy phôi của những người TBLTTL có tỷ lệ bất thường cao hơn. Tần suất bất thường tính bội ở những trường hợp TBLTTL không cao hơn những người khác (Baart E.B., 2006). Thử nghiệm ngẫu nhiên về giá trị của PGD trong sàng lọc tính bội ở phụ nữ TBLTTL không cho thấy có lợi ích gì.

Một nghiên cứu tổng hợp mới đây cũng kết luận rằng PGD không nên áp dụng cho những người TBLTTL một cách thường quy và lưu ý dạng khảm của phôi bào có thể gây chẩn đoán nhầm trong PGD (Donoso P., 2007). Dạng khảm nhiễm sắc thể, tức các phôi bào khác nhau sẽ có những dạng nhiễm sắc thể khác nhau và có thể xuất hiện đến 50% phôi người giai đoạn sớm. Điều này có nghĩa là các phôi bào sinh thiết được trong PGD không đại diện cho toàn bộ phôi. Dạng khảm tồn tại trong phôi không thể điều chỉnh được

và vẫn còn tồn tại những hạn chế khi chỉ phân tích một phôi bào. Nhằm tăng khả năng phát hiện dạng khảm, một số trung tâm phân tích 2 phôi bào của mỗi phôi, tuy nhiên việc lấy hai phôi bào của phôi giai đoạn sớm có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ sống của phôi (Goossens V., 2008).

Trong những năm gần đây, người ta quan tâm nhiều hơn về phân tích chi tiết đặc điểm di truyền tế bào như sử dụng phương pháp lai gen (CGH) và microarrays đa hình đơn nucleotide. Nghiên cứu cho thấy bằng cách sinh thiết phôi và sàng lọc nhiễm sắc thể với CGH hay microarray CGH có thể tối ưu hóa chẩn đoán di truyền trước làm tổ và hai phương pháp này đều phát hiện chính xác các bất thường bộ nhiễm sắc thể ở phôi nang (Fragouli E., 2010). Ngoài ra, sàng lọc bất thường nhiễm sắc thể từ thể cực và phôi nang có thể sàng lọc phôi cho những trường hợp TBLTLT giúp tăng tỷ lệ thành công (Fragouli E., 2010).

3.4. Chuyển phôi

Khả năng làm tổ của phôi phụ thuộc vào chất lượng phôi, sự chấp nhận của nội mạc tử cung và hiệu quả chuyển phôi. Những trường hợp TBLTLT, cần lưu ý chuyển phôi những lần trước có gặp khó khăn gì không. Nếu có ghi nhận các khó khăn về kỹ thuật như chuyển khó, thời gian chuyển kéo dài, gây đau, phải thay catheter khi chuyển, nong cổ tử cung, sử dụng kẹp cổ tử cung... có thể làm giảm tỷ lệ có thai (Mains L., 2010).

Vai trò quan trọng của siêu âm hướng dẫn trong chuyển phôi đã được khẳng định theo phân tích tổng hợp trên Cochrane (Brown J., 2010), giúp tăng tỷ lệ thai diễn tiến và sinh sống. Một số trung tâm tiến hành thử chuyển phôi trước khi chuyển thật để phát hiện các trường hợp chuyển khó.

Làm sạch chất nhầy cổ tử cung: được giải thích là giúp phòng nhiễm khuẩn vào nội mạc tử cung và ngăn chất nhầy làm tắc đầu catheter, làm sạch chất nhầy cổ tử cung có thể cải thiện tỷ lệ có thai. Tuy nhiên, nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng không chứng minh được điều này (Glass K.B., 2000). Tương tự, việc nằm nghỉ sau chuyển phôi cho đến nay vẫn chưa có đủ bằng chứng về khả năng cải thiện tỷ lệ có thai (Bar-Hava I., 2005).

Chuyển phôi liên tiếp: được xem xét là một phương pháp giúp cải thiện tỷ lệ làm tổ dựa trên

co sở là nhằm khắc phục vấn đề bất đồng hóa giữa phôi và nội mạc khiến làm tổ thất bại. Phương pháp chuyển phôi hai lần giúp cải thiện kết quả những trường hợp TBLTLT và được giải thích là việc đưa catheter lần 2 vào buồng tử cung có thể tạo ra những yếu tố có lợi cho việc làm tổ (Almog B., 2008).

Tuy nhiên nghiên cứu đối chứng của Ashenazi và CS đánh giá chuyển phôi liên tiếp từ phôi giai đoạn phân cắt và phôi nang không thấy lợi ích nào. Tác giả còn cho rằng việc chuyển phôi lần 2 có thể gây bất lợi cho quá trình làm tổ do đưa catheter qua ống cổ gây sang chấn niêm mạc tử cung hoặc kích thích chế tiết prostaglandin tạo cơn gò tử cung (Ashkenazi J., 2000). Ngoài ra việc chuyển lần hai còn có thể đưa thêm chất nhầy và vi khuẩn vào trong buồng tử cung và chúng sẽ ngăn cản khả năng làm tổ và giảm tỷ lệ có thai. Nói chung, việc chuyển phôi liên tiếp có lợi ích trong TBLTLT hay không cần có thiết kế ngẫu nhiên có đối chứng tốt hơn để khẳng định giá trị.

3.5. Tử cung

3.5.1. Siêu âm

Siêu âm vùng chậu là một bước bắt buộc trong hỗ trợ sinh sản nhằm theo dõi sự phát triển nang noãn và nội mạc tử cung. Các bất thường lớn của tử cung như u xơ kẽ lớn có thể được phát hiện dễ dàng. Siêu âm vùng chậu còn có thể phát hiện các trường hợp ứ dịch vòi tử cung, đặc biệt trong trường hợp khối ứ dịch lớn và tồn tại. Tuy nhiên, trường hợp TBLTLT cần được khám xét cẩn thận bởi người siêu âm có kinh nghiệm để đảm bảo không bỏ sót các trường hợp các bất thường.

3.5.2. Chụp phim cản quang tử cung - vòi tử cung

Chụp phim cản quang tử cung - vòi tử cung (HSG) là một phương tiện hữu ích trong trường hợp TBLTLT chủ yếu giúp phát hiện ứ dịch vòi tử cung. Giá trị của phim cản quang trong việc phát hiện bất thường tại tử cung là rất hạn chế. Đặc biệt HSG không nhạy trong phát hiện bất thường buồng tử cung như dính buồng. Hơn nữa, HSG có kết quả dương tính giả cao do tạo bóng khí, chất nhầy và mảnh tổ chức trong buồng tử cung giả hình khuyết.

3.5.3. Siêu âm bơm dịch buồng tử cung

Siêu âm bơm dịch buồng tử cung (SHG) là phương pháp sử dụng siêu âm đường âm đạo kết hợp bơm dịch như nước muối vào để quan sát buồng tử cung. Ưu điểm của SHG là tránh được nhiễm xạ hay dị ứng iod như trong chụp phim cân quang và ít xâm lấn hơn nội soi buồng. Nghiên cứu mới đây ở bệnh nhân có ít nhất hai lần thất bại với TTTON nhằm đánh giá bất thường tử cung với siêu âm qua đường âm đạo, SHG và chụp HSG trước khi nội soi buồng không nhận thấy có sự khác biệt ý nghĩa giữa các phương pháp thăm dò (Shokeir T., 2009).

3.5.4. Nội soi buồng

Nội soi buồng là một trong những thăm dò quan trọng nhất ở những phụ nữ TBLTTL, giúp phát hiện khoảng 25 - 50% bất thường. Phương pháp này cho phép nhìn trực tiếp ống cổ và buồng tử cung và được xem như là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán bệnh lý buồng tử cung với xâm lấn tối thiểu và ít biến chứng (Grimbizis G.F., 2010). Với những trường hợp TBLTTL, nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên có đối chứng khẳng định vai trò của soi buồng tử cung giúp cải thiện đáng kể tỷ lệ thai lâm sàng (Rama Raju G.A., 2006). Nghiên cứu kết luận ở trường hợp TBLTTL, nếu chụp phim cân quang không phát hiện bất thường, nên chỉ định soi buồng tử cung.

Soi buồng tử cung không chỉ là một phương tiện chẩn đoán mà còn là một phương pháp can thiệp. Thực hiện soi buồng trong pha nang noãn khi niêm mạc tử cung đang mỏng có ưu điểm là dễ quan sát hơn. Tuy nhiên, nếu trong giai đoạn hoàng thể ở chu kỳ trước khi thực hiện thụ tinh ống nghiệm, thông qua soi buồng có thể thực hiện sinh thiết niêm mạc tử cung có hướng dẫn (gây xước niêm mạc) là một thủ thuật cải thiện khả năng làm tổ.

3.5.5. Các tổn thương trong buồng tử cung

U xơ dưới niêm mạc: hiện diện u xơ dưới niêm mạc làm giảm đáng kể tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ thai lâm sàng, tăng nguy cơ sảy thai và cắt bỏ u xơ dưới niêm mạc sẽ cải thiện tình trạng này. Nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng về hiệu quả của soi buồng tử cung cắt u xơ dưới niêm ở những trường hợp vô sinh nguyên phát giúp tăng gấp đôi tỷ lệ có thai cộng dồn (Shokeir T., 2010). Trước khi phẫu thuật

cần đánh giá kích thước, số lượng và độ sâu của u xơ dưới niêm mạc vào trong cơ tử cung. Với u xơ dưới niêm mạc dưới 5 cm và ít xâm lấn vào cơ tử cung thường không khó khăn. Tuy nhiên, u xơ trên 5 cm và phần xâm lấn trong cơ tử cung trên 50% thường cần bóc tách qua 2 giai đoạn. Những trường hợp nhiều u xơ, việc can thiệp có thể làm tăng nguy cơ dính buồng tử cung sau đó.

Polyp niêm mạc tử cung: cắt polyp niêm mạc giúp tăng tỷ lệ thai lâm sàng gấp đôi ở những trường hợp thụ tinh nhân tạo bơm tinh trùng vào tử cung (Bosteels J., 2010). Những trường hợp đa polyp, tương tự như trong đa u xơ tử cung dưới niêm, cần lưu ý việc can thiệp có thể tăng nguy cơ dính buồng tử cung.

Vách ngăn tử cung: kết quả có thai sau TTTON/ICSI cho thấy hiện diện vách ngăn tử cung dù lớn hay nhỏ đều có liên quan đến tỷ lệ sảy thai lên đến 80% so với những người đã được cắt vách ngăn thì tỷ lệ này giảm xuống còn 30% (Ban-Frangez H., 2009). Tuy nhiên với tử cung hai sừng, việc quyết định khó khăn hơn do không có chỉ định phẫu thuật. Những trường hợp này thường không phải khó có thai nhưng tăng nguy cơ sảy thai ở quý II và đẻ non.

Dính buồng tử cung: dính buồng tử cung sẽ ảnh hưởng đến khả năng làm tổ và vì thế nếu TBLTTL thì cần giải quyết và các bằng chứng cho đến nay nhận thấy việc gỡ dính qua nội soi buồng cải thiện khả năng sinh sản (March C.M., 2011). Điều đáng lưu ý là dính buồng tử cung thường xảy ra sau can thiệp thủ thuật buồng tử cung và tỷ lệ biến chứng cao (trên 10%) gây dính nặng dẫn đến chít hẹp một phần hoặc toàn bộ buồng tử cung. Vì vậy, thực hiện thủ thuật trong buồng tử cung cần người có kinh nghiệm và có hướng dẫn siêu âm để hạn chế biến chứng. Các phương pháp hỗ trợ cần được áp dụng như sử dụng tấm chống dính hoặc dụng cụ tử cung, bóng chèn buồng tử cung, điều trị kháng sinh và estrogen liều cao sau thủ thuật để thúc đẩy tái tạo niêm mạc tử cung (March C.M., 2011).

3.5.6. Bệnh lý cơ tử cung

U xơ kẽ: việc quyết định có nên bóc u xơ kẽ ở những trường hợp TBLTTL hay không vẫn chưa được thống nhất. Nhiều tác giả đề nghị bóc u xơ kẽ khi người phụ nữ bị TBLTTL có u xơ trên 4cm

đường kính. Tuy nhiên, việc quyết định bóc u xơ hay không còn tùy thuộc vào từng trường hợp cụ thể. Các trường hợp phẫu thuật cần được tư vấn đầy đủ các nguy cơ như phải truyền máu, nguy cơ phải cắt tử cung (1%), nguy cơ dính ở sẹo mổ cũng như nguy cơ vỡ tử cung ở sẹo mổ khi có thai. Mặt khác, u xơ kẽ nếu không phẫu thuật thì không chỉ ảnh hưởng đến khả năng làm tổ mà còn gây nhiều trở ngại trong quý 1 và quý 2 thai kỳ, gây sảy thai sinh non, thoái hóa đồ u xơ, nhau bong non, thai chậm phát triển, ngôi bất thường, sinh khó, băng huyết sau sinh (McIlveen M., 2005). Làm tắc mạch tử cung là một phương pháp lựa chọn trong giải quyết u xơ bảo tồn tử cung nhưng không được khuyến cáo áp dụng cho những trường hợp vô sinh vì chỉ giảm một phần kích thước chứ không giải quyết hoàn toàn u xơ tử cung, tăng nguy cơ gây thiếu máu nuôi dưỡng buồng trứng và tăng nguy cơ sinh non.

Lạc nội mạc trong cơ tử cung. Ảnh hưởng của lạc nội mạc trong cơ tử cung đối với TBLTTL ngày càng được quan tâm và được xem như là một nguyên nhân gây thất bại làm tổ. Không giống như u xơ kẽ, lạc nội mạc trong cơ không phải luôn dễ phẫu thuật nhưng việc sử dụng phác đồ điều hòa giảm siêu dài để ức chế tuyến yên với đồng vận GnRH có thể có lợi cho những trường hợp TBLTTL (Tremellen K., 2011).

3.5.7. Nội mạc tử cung mỏng

TBLTTL có thể do nội mạc tử cung mỏng (<7 mm) ở thời điểm dùng hCG hoặc khi chuyển phôi. Tình trạng này do nội mạc kém đáp ứng với tác động kích thích của estrogen. Một số khả năng liên quan như do bất thường bẩm sinh (hội chứng Turner's hay tử cung hình T) hoặc do mắc phải như sau điều trị xạ trị vùng chậu, phẫu thuật hay can thiệp trong buồng tử cung hoặc nhiễm trùng. Cần chỉ định soi buồng tử cung để loại trừ những trường hợp dính buồng tử cung hay hội chứng Asherman. Nếu có dính buồng cần giải phóng dính dưới hướng dẫn của siêu âm và do những thủ thuật viên có kinh nghiệm thực hiện bằng nhiều cách khác nhau. Một số biện pháp khác nhau có thể áp dụng trong trường hợp nội mạc mỏng.

Bổ sung estrogen ngoại sinh trong phác đồ dài: Nếu không phát hiện được bất thường gì cần can thiệp, có thể bổ sung estrogen ngoại sinh để cải

thiện niêm mạc cho đến khi dùng hCG. Phác đồ dài với GnRH agonist bắt đầu từ giữa pha hoàng thể của chu kỳ trước kéo dài 10-12 ngày, khi bắt đầu giai đoạn kích thích nang noãn bằng gonadotropin, dùng liều cao estrogen dạng estradiol valerate 6–8 mg/ngày. Với những người không đáp ứng với điều trị phác đồ như trên hoặc vẫn không làm tổ được, có thể lặp lại chu kỳ TTON khác nhưng không chuyển phôi tươi, vẫn hỗ trợ hoàng thể sau khi chọc hút trứng và thực hiện sinh thiết nội mạc sau đó 7 ngày để đánh giá mô học. Nếu có bằng chứng mô học có chuyển dạng chế tiết đầy đủ thì thực hiện chuyển phôi trong chu kỳ nhân tạo tiếp theo với liều cao estrogen. Nếu niêm mạc không có chuyển dạng nghĩa là không thể đạt điều kiện làm tổ (Coughlan C., 2014).

Sử dụng Sildenafil citrate: được xem là một giải pháp trong điều trị trường hợp TBLTTL do niêm mạc mỏng. Sildenafil là loại thuốc ức chế phosphodiesterase-5 có tác dụng tăng giãn mạch nhờ nitric oxide. Giả thuyết dùng sildenafil làm tăng lượng máu đến nội mạc tử cung giúp tăng phát triển nội mạc có thể hữu ích trong trường hợp TBLTTL (Sher G., 2000) hay với hội chứng Asherman. Kết quả khá thú vị được ghi nhận khi nghiên cứu ở 105 phụ nữ vô sinh đã thất bại ít nhất hai lần với TTON trước đó với niêm mạc mỏng, sử dụng Sildenafil đặt âm đạo liều 25 mg x 4 lần mỗi ngày trong 3–10 ngày. Trong số 73 trường hợp có nội mạc từ 9mm, tỷ lệ làm tổ (29%) và có thai (45%) cao hơn có ý nghĩa so với 32 trường hợp nội mạc dưới 9mm (tỷ lệ làm tổ 2% và có thai 0%). Nghiên cứu kết luận sildenafil hữu ích trong 70% trường hợp có nội mạc mỏng và cần có những thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng để xác định vấn đề này (Sher G., 2002).

Hỗ trợ hoàng thể với GnRHa: Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, đối chứng giả dược mới đây ở 120 phụ nữ có nội mạc mỏng (dưới 7 mm), cho GnRHa vào ngày chọc hút trứng, ngày chuyển phôi và 3 ngày sau đó kết quả giúp tăng đáng kể nồng độ estradiol và progesterone, tăng độ dày niêm mạc tử cung, tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai so với những trường hợp sử dụng giả dược (Qublan H., 2008). Tuy nhiên, không rõ GnRHa có ích khi sử dụng thường quy hỗ trợ

hoàng thể như progesterone hay HCG.

3.6. Ứ DỊCH VỎI TỬ CUNG

Trong các trường hợp TBLTLT cho dù nguyên nhân vô sinh là gì khác, phải luôn loại trừ ứ dịch vòi tử cung bằng chụp HSG hoặc nội soi chẩn đoán và can thiệp.

Cắt bỏ vòi tử cung: bằng chứng rõ ràng rằng cắt bỏ vòi tử cung ứ dịch giúp cải thiện tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai sinh sống sau TTTON (Strandell A., 2005). Nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên đa trung tâm ở Scandinavia, những phụ nữ bị ứ dịch vòi tử cung được chọn ngẫu nhiên vào nhóm không can thiệp và nhóm cắt vòi tử cung và thực hiện TTTON. Ở nhóm không can thiệp, tỷ lệ có thai 23.9%, tỷ lệ sảy thai 26,3% và tỷ lệ sinh sống chỉ 16.3%; trong nhóm có can thiệp cắt vòi, các tỷ lệ này lần lượt là 36,6%, 16,2% và 28,6%. Tỷ lệ sinh sống khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$) giữa nhóm có điều trị và không điều trị, đặc biệt nếu ứ dịch vòi tử cung thấy được trên siêu âm thì hiệu quả điều trị càng khác biệt có ý nghĩa (Strandell A., 1999). Vấn đề đặt ra là liệu cắt bỏ vòi tử cung có ảnh hưởng đến chức năng buồng trứng hay không. Khi cắt bỏ vòi nên cẩn thận tránh ảnh hưởng đến mạch máu nuôi dưỡng buồng trứng.

Mở thông vòi tử cung: trong trường hợp tổn thương vòi tử cung mức độ nhẹ, mở thông vòi tử cung có thể là một chọn lựa khác để tránh cắt bỏ vòi tử cung ứ dịch và đồng thời có thể tạo cơ hội có thai tự nhiên. Tỷ lệ có thai trong vòi tử cung sau khi mở thông vòi có thể lên đến 30% (Dubuisson J.B., 1994) và có thể còn cao hơn nếu tổn thương vòi tử cung càng ít.

3.7. GÂY XƯỚC NIÊM MẠC TỬ CUNG

Barash và cộng sự chứng tỏ khả năng của việc gây xước niêm mạc tử cung trong chu kỳ trước khi thực hiện TTTON có thể tăng tỷ lệ làm tổ khi nghiên cứu trên 130 người thất bại với TTTON từ một chu kỳ hoặc hơn. Bốn mươi lăm trong số 134 trường hợp được chọn ngẫu nhiên để sinh thiết niêm mạc vào các ngày 8, 12, 21 và 26 của chu kỳ ngay trước khi thực hiện TTTON. Kết quả nhận thấy có sự cải thiện đáng kể tỷ lệ làm tổ (gần gấp đôi), thai lâm sàng và sinh sống (lần lượt 27,7%, 66,7% và 48,9%), so với nhóm chứng không sinh thiết niêm mạc (lần lượt 14,2%, 30,3% và 22,5%).

Cơ chế tại sao của sinh thiết niêm mạc giúp cải thiện làm tổ đến nay vẫn chưa rõ, có thể quá trình hàn gắn tổn thương sau khi sinh thiết giúp giải phóng cytokines và các yếu tố phát triển sẽ là điều kiện tốt cho làm tổ (Barash A., 2003). Tuy nhiên không rõ là có cần phải sinh thiết 4 lần hay chỉ 1 lần là đủ hiệu quả.

Gần đây, nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng đánh giá sinh thiết niêm mạc hay làm xước niêm mạc trong pha hoàng thể ở chu kỳ trước cho những người TBLTLT nhận thấy tỷ lệ sinh sống cao hơn đáng kể, hơn gấp đôi so với nhóm chứng (Narvekar S.A., 2010). Như vậy, làm xước niêm mạc có lợi cho những trường hợp TBLTLT nhưng nên thực hiện khoảng 7 ngày trước khi hành kinh, ngay trước chu kỳ định làm TTTON.

Hai nghiên cứu tổng hợp trên y văn mới đây ghi nhận lợi ích của gây tổn thương niêm mạc ở những trường hợp TBLTLT nhưng cũng cần các thử nghiệm ngẫu nhiên mạnh hơn để khẳng định (El-Toukhy T., 2012; Potdar N., 2012).

3.8. Các phương pháp điều trị khác

3.8.1. Thay đổi lối sống: Ngoài việc thăm dò và điều trị, bác sĩ nên tư vấn cho cặp vợ chồng những khả năng có thể cải thiện kết quả thành công bằng thay đổi lối sống.

Hút thuốc lá: Người chồng cần được tư vấn bỏ thuốc lá do ảnh hưởng xấu đến số lượng tinh trùng, tỷ lệ di động, tăng dị dạng tinh trùng và bất thường DNA tinh trùng (Potts R.J., 1999).

Những phụ nữ hút thuốc lá thường phải cần liều thuốc gonadotrophin cao hơn khi kích thích buồng trứng, số noãn thu được ít hơn, tỷ lệ hủy chu kỳ cao hơn, tỷ lệ làm tổ thấp hơn và thất bại với TTTON cao hơn. (Klonoff-Cohen H., 2001).

Uống rượu: Do uống rượu trong thai kỳ làm tăng nguy cơ sảy thai, sinh non và thai nhẹ cân (Mukherjee R.A., 2005), những phụ nữ TBLTLT cần tránh uống rượu khi đang mong có thai.

Chỉ số khối cơ thể: Những phụ nữ nhẹ cân ($BMI < 19 \text{ kg/m}^2$) cần được tư vấn tăng cân và những người béo phì cần được tư vấn giảm cân, ít nhất 5% trọng lượng cơ thể trước khi thực hiện TTTON tiếp tục. Với những phụ nữ béo phì, điều trị hàng đầu là ăn kiêng và tập thể dục để giảm cân theo chương trình (Wadden T.A., 2000). Ngoài

thay đổi lối sống, điều trị bằng thuốc điều trị béo phì (như orlistat) cũng có thể có lợi. Những phụ nữ béo phì nặng không đáp ứng với các cách này có thể được chỉ định phẫu thuật khâu hẹp dạ dày nhưng không nên có thai ngay sau phẫu thuật do lúc này sự giảm cân diễn ra rất nhanh.

3.8.2. Aspirin và Heparin

Một số nghiên cứu áp dụng aspirin hay heparin cho những phụ nữ TBLT. Nghiên cứu tổng hợp mới đây sử dụng aspirin liều thấp không thấy lợi ích trong TTON. Một thử nghiệm tiền cứu ngẫu nhiên mù đôi với chứng giả dược ở 201 trường hợp cũng ghi nhận kết quả tương tự (Dirckx K., 2009). Như vậy, bằng chứng cho đến nay không nên dùng aspirin cho những trường hợp TBLT.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi, chứng giả dược về heparin và aspirin ở những phụ nữ TBLT có xét nghiệm dương tính hoặc với antiphospholipids hoặc kháng thể kháng nhân hoặc b2-glycoprotein I, cho thấy việc điều trị không cải thiện tỷ lệ làm tổ (Stern C., 2003).

3.8.3. Sử dụng chất đối vận Oxytocin

Chuyển phôi là giai đoạn cuối cùng của quy trình thụ tinh trong ống nghiệm và có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Sự làm tổ của phôi vào niêm mạc tử cung có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau trong đó cơn go tử cung được xem là một yếu tố độc lập. Có đến 30% trường hợp biểu hiện tăng cơn go tử cung khi chuyển phôi (Piotr Pierzynski. 2011), và một vài nghiên cứu cho đến nay tập trung vào mục đích giảm cơn go để cải thiện khả năng làm tổ trong đó nổi bật là vai trò của chất đối vận oxytocin.

Atosiban là một chất đối kháng thụ thể oxytocin/vasopressin V1A được dùng trong điều trị dọa sinh non và được chứng minh là an toàn cho thai (Pierzynski, 2011). Chất này giúp giảm cơn co tử cung do giảm sản xuất prostaglandin F2a và cải thiện tưới máu tại tử cung, được xem là những yếu tố có lợi cho khả năng làm tổ của phôi (Konstantinos K., 2012).

Bệnh viện An Sinh, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam, là một trong những nơi đầu tiên trên thế giới sử dụng đối vận oxytocin (Atosiban) lúc chuyển phôi ở những trường hợp thất bại làm tổ liên tiếp. Nghiên cứu thuần tập tiền cứu ở đây ghi

nhận Atosiban giúp tăng tỷ lệ có thai trong chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh với tỷ lệ làm tổ trên số lần chuyển phôi lần lượt là 43,7% (so với nhóm chứng 13,9%) nhờ khả năng làm giảm cơn co tử cung (Vương Thị Ngọc Lan, 2012). Tuy nhiên, tỷ lệ có thai diễn tiến khi áp dụng phương pháp này tốt hơn khi chất lượng phôi tốt (42,3%) so với chất lượng phôi kém là 3,8% (W. Decler, 2012).

Về cách sử dụng atosiban, các nghiên cứu thực hiện theo các phác đồ khác nhau. Nghiên cứu hồi cứu của Pei-Yi Chou và cộng sự so sánh 3 cách dùng oxytocin antagonist ở những trường hợp TBLT: nhóm 1 không dùng atosiban làm nhóm chứng, nhóm 2 dùng liều đơn (6,75 mg, 0,9ml/ ống) atosiban tiêm trước khi chuyển phôi và nhóm 3 vừa dùng liều đơn khi chuyển sau đó truyền tiếp tốc độ 18 mg/giờ trong 3 giờ nhận thấy tỷ lệ làm tổ cao (30,21%) ở nhóm 2 so với nhóm 1 (11,8%) và nhóm 3 (15,9%) đồng thời tỷ lệ thai lâm sàng ở nhóm 2 (37,5%) cũng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm 1 (10%) và nhóm 3 (16,67%). (Pei-Yi Chou, 2011)

3.8.4. Cho nhận giao tử và mang thai hộ

Những cặp vợ chồng TBLT cần tư vấn phù hợp cho những lần TTON tiếp theo. Nếu tình trạng thất bại làm tổ tiếp tục xảy ra bất chấp các nỗ lực và tiên lượng chung kém thì có thể tư vấn các vấn đề liên quan đến cho nhận giao tử, cho nhận phôi. Nếu vấn đề liên quan đến tử cung như đa nhân xơ tử cung, lạc nội mạc trong cơ tử cung nặng, tử cung dị dạng có thể đặt vấn đề mang thai hộ.

4. KẾT LUẬN

TBLT được xác định khi không thể có thai lâm sàng sau chuyển ít nhất 4 phôi chất lượng tốt trong ít nhất 3 lần chuyển phôi tươi hoặc phôi trữ ở phụ nữ dưới 40 tuổi. Những phụ nữ TBLT nên được khám cẩn thận để tìm nguyên nhân gây TBLT và cần tiếp cận đa chiều trong xử trí các trường hợp TBLT. Việc xử trí nhằm cải thiện chất lượng phôi và khả năng chấp nhận của nội mạc tử cung. Soi buồng tử cung nên thực hiện để loại trừ các bệnh lý buồng tử cung, giúp cải thiện làm tổ. Vách ngăn tử cung tăng tỷ lệ sảy thai, cắt vách ngăn giúp cải thiện kết quả điều trị. Dinh dưỡng

tử cung thường biểu hiện niêm mạc mỏng, không đáp ứng với kích thích của steroid buồng trứng và cần gỡ dính. U xơ dưới niêm mạc làm giảm tỷ lệ làm tổ, có thai và sinh sống và cần được bóc u. Tương tự, polyp niêm mạc tử cung cần được cắt bỏ. U xơ kẽ trên 5 cm nên được bóc đi. Tình trạng ứ dịch vòi tử cung có thể làm giảm tỷ lệ làm tổ, tăng sảy thai và giảm tỷ lệ sinh sống; cần giải quyết ứ dịch vòi tử cung để cải thiện kết quả. Đối với những trường hợp lạc nội mạc tử cung và lạc tuyến trong cơ, dùng phác đồ siêu dài cải thiện

kết quả điều trị. Làm xước niêm mạc tử cung nên được cân nhắc ở pha hoàng thể chu kỳ trước ngay trước khi thực hiện TTTON, giúp cải thiện tỷ lệ làm tổ và kết quả điều trị những trường hợp TBLTLT. Khi mọi khả năng can thiệp không cải thiện tình hình thì nên cân nhắc phương pháp cho nhận giao tử và mang thai hộ. Nhiều vấn đề trong chẩn đoán và xử trí TBLTLT vẫn chưa được thống nhất và cần nhiều nghiên cứu với thiết kế mạnh hơn và cỡ mẫu lớn hơn để làm cơ sở cho các hướng dẫn lâm sàng dựa trên y học chứng cứ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sunderam S, Chang J, Flowers L, et al. 2009. Centers for disease control and Prevention (CDC). Assisted reproductive technology surveillance-United States, 2006. *MMWR Surveill Summ*; 58: 1–25.
2. Benkhalifa M., Demiroglu A., Sari T., Balashova E., et al, 2012. Autologous embryo-cumulus cells co-culture and blastocyst transfer in repeated implantation failures: a collaborative prospective randomized study. *Zygote* 20, 173–180.
3. Laufer N., Simon A., 2012. Recurrent implantation failure: current update and clinical approach to an ongoing challenge. *Fertil. Steril.* 97, 1019–1020.
4. Margalioth E.J., Ben-Chetrit A., Gal M., Eldar-Geva T., 2006. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum. Reprod.* 21, 3036–3043.
5. Coughlan C., Ledger W., Fenghua Liu, Aygul Demiroglu, Timur Gurgan, et al., 2014. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reproductive BioMedicine Online.* 28, 14–38.
6. Blake D., Farquhar C., Johnson N., Proctor M., 2007. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002118.
7. Spandorfer S.D., Chung P.H., Kligman I., Liu H.C., Davis O.K., Rosenwaks Z., 2000. An analysis of the effect of age on implantation rates. *J. Assist. Reprod. Genet.* 17, 303–306.
8. Bungum M., Humaidan P., Axmon A., Spano M., et al., 2007. Sperm DNA integrity assessment in prediction of assisted reproduction technology outcome. *Hum. Reprod.* 22, 174–179.
9. Shokeir T.A., Shalan H.M., El-Shafei M.M., 2004. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrhic infertile women. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 30, 84–89.
10. Bosteels J., Weyers S., Puttemans P., Panayotidis C., Van Herendael B., Gomel V., Mol B.W., Mathieu C., D’Hooghe T., 2010. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum. Reprod. Update* 16, 1–11.
11. Greco E., Iacobelli M., Rienzi L., Ubaldi F., Ferrero S., Tesarik J., 2005. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J. Androl.* 26, 349–353.
12. Sakkas D., Alvarez J.G., 2010. Sperm DNA fragmentation: mechanisms of origin, impact on reproductive outcome, and analysis. *Fertil. Steril.* 93, 1027–1036.
13. Bartoov B., Berkovitz A., Eltes F., Kogosovsky A., Yagoda A., et al., 2003. Pregnancy rates are higher with intracytoplasmic morphologically selected sperm injection than with conventional intracytoplasmic injection. *Fertil. Steril.* 80, 1413–1419.
14. Souza S.A., Ferreira R.C., Paes de Almeida F.B.D., de Cassia S.F.R., et al., 2010. Intracytoplasmic sperm injection outcome versus intracytoplasmic morphologically selected sperm injection outcome: a meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online* 21, 450–455.
15. Oliveira J.B., Cavagna M., Petersen C.G., Mauri A.L., Massaro F.C., et al., 2011. Pregnancy outcomes in women with repeated implantation failures after intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI). *Reprod. Biol. Endocrinol.* 9, 99.
16. Greco E., Scarselli F., Iacobelli M., Rienzi L., Ubaldi F., Ferrero S., et al., 2005. Efficient treatment of

- infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa. *Hum. Reprod.* 20, 226–230.
17. Weissman A., Horowitz E., Ravhon A., Nahum H., Golan A., Levran D., 2008. Pregnancies and livebirths following ICSI with testicular spermatozoa after repeated implantation failure using ejaculated spermatozoa. *Reprod. Biomed. Online* 17, 605–609.
 18. Marrs R., Meldrum D., Muasher S., Schoolcraft W., Werlin L., Kelly E., 2004. Randomized trial to compare the effect of recombinant human FSH (follitropin alfa) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment. *Reprod. Biomed. Online* 8, 175–182.
 19. Tremellen K., Russell P., 2011. Adenomyosis is a potential cause of recurrent implantation failure during IVF treatment. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 51, 280–283.
 20. Gardner D.K., Surrey E., Minjarez D., Leitz A., Stevens J., Schoolcraft W.B., 2004. Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial. *Fertil. Steril.* 81, 551–555.
 21. American Society Reproductive Medicine, 2008. The role of assisted hatching in in vitro fertilization: a review of the literature. *Fertil. Steril.* 90.
 22. Edi-Osagie E., Hooper L., Seif M.W., 2003. The impact of assisted hatching on live birth rates and outcomes of assisted conception: a systematic review. *Hum. Reprod.* 18, 1828–1835.
 23. Das S., Blake D., Farquhar C., Seif M.M., 2009. Assisted hatching on assisted conception (IVF and ICSI). *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD001894.
 24. Ghobara T.S., Cahill D.J., Ford W.C., Collyer H.M., Wilson P.E., Al-Nuaim L., Jenkins J.M., 2006. Effects of assisted hatching method and age on implantation rates of IVF and ICSI. *Reprod. Biomed. Online* 13, 261–267.
 25. Munné S, Alikani M, Tomkin G, Grifo J, Cohen J. Embryo morphology, developmental rates and maternal age are correlated with chromosome abnormalities. *Fertil Steril* 1995; 64: 382–91.
 26. Baart E.B., Martini E., van den Berg I., Macklon N.S., et al., 2006. Preimplantation genetic screening reveals a high incidence of aneuploidy and mosaicism in embryos from young women undergoing IVF. *Hum. Reprod.* 21, 223–233.
 27. Donoso P., Staessen C., Fauser B.C., Devroey P., 2007. Current value of preimplantation genetic aneuploidy screening in IVF. *Hum. Reprod. Update* 13, 15–25.
 28. Fragouli E., Alfarawati S., Daphnis D., Goodall N., et al., 2011. Cytogenetic analysis of human blastocysts with the use of FISH, CGH and aCGH: scientific data and technical evaluation. *Hum. Reprod.* 26, 480–490.
 29. Mains L., Van Voorhis B.J., 2010. Optimizing the technique of embryo transfer. *Fertil. Steril.* 94, 785–790.
 30. Brown J., Buckingham K., Abou-Setta A.M., Buckett W., 2010. Ultrasound versus ‘clinical touch’ for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 20, CD006107.
 31. Glass K.B., Green C., Fluker M.R., Schoolcraft W.B., McNamee R.T., Meldrum D.R., 2000. Multicenter randomized controlled trial of cervical irrigation at the time of embryo transfer. *Fertil. Steril.* 73 (Suppl. 1), S31.
 32. Bar-Hava I., Kerner R., Yoeli R., Ashkenazi J., Shalev Y., Orvieto R., 2005. Immediate ambulation after embryo transfer: a prospective study. *Fertil. Steril.* 83, 594–597.
 33. Almog B., Levin I., Wagman I., Kapustiansky R., Schwartz T., Mey-Raz N., Amit A., Azem F., 2008. Interval double transfer improves treatment success in patients with repeated IVF/ET failures. *J. Assist. Reprod. Genet.* 25, 353–357.
 34. Ashkenazi J., Yoeli R., Orvieto R., Shalev J., Ben-Rafael Z., Bar-Hava I., 2000. Double (consecutive) transfer of early embryos and blastocysts: aims and results. *Fertil. Steril.* 74, 936–940.
 35. Shokeir T., Abdelshaheed M., 2009. Sonohysterography as a first-line evaluation for uterine abnormalities in women with recurrent failed in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil. Steril.* 91, 1321–1322.
 36. Grimbizis G.F., Tsolakidis D., Mikos T., Anagnostou E., et al., 2010. A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. *Fertil. Steril.* 94, 2720–2725.
 37. Rama Raju G.A., Shashi Kumari G., Krishna K.M., Prakash G.J., Madan K., 2006. Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 160–164.
 38. Ban-Frangez H., Tomazevic T., Virant-Klun I., Verdenik I., Ribic-Pucelj M., Bokal E.V., 2009. The outcome of singleton pregnancies after IVF/ICSI in

- women before and after hysteroscopic resection of a uterine septum compared to normal controls. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 146, 184–187.
39. March C.M., 2011. Management of Asherman's syndrome. *Reprod. Biomed. Online* 23, 63–76.
 40. McIlveen M., Li T.C., 2005. Myomectomy: a review of surgical technique. *Hum. Fertil. (Camb.)* 8, 27–33.
 41. Sher G., Fisch J.D., 2000. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. *Hum. Reprod.* 15, 806–809.
 42. Qublan H., Amarin Z., Al-Qudah M., Diab F., Nawasreh M., Malkawi S., Balawneh M., 2008. Luteal phase support with GnRH-a improves implantation and pregnancy rates in IVF cycles with endometrium of < or = 7 mm on day of egg retrieval. *Hum. Fertil. (Camb.)* 11, 43–47.
 43. Strandell A., Lindhard A., Eckerlund I., 2005. Cost – effectiveness analysis of salpingectomy prior to IVF, based on a randomized controlled trial. *Hum. Reprod.* 20, 3284–3292.
 44. Strandell A., Lindhard A., Waldenstrom U., Thorburn J., Janson P.O., Hamberger L., 1999. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum. Reprod.* 14, 2762–2769.
 45. Dubuisson J.B., Chapron C., Morice P., Aubriot F.X., Foulot H., B. de Joliniere, J., 1994. Laparoscopic salpingostomy: fertility results according to the tubal mucosal appearance. *Hum. Reprod.* 9, 334–339.
 46. Barash A., Dekel N., Fieldust S., Segal I., Schechtman E., Granot I., 2003. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilisation. *Fertil. Steril.* 79, 1317–1322.
 47. Narvekar S.A., Gupta N., Shetty N., Kottur A., Srinivas M., Rao K.A., 2010. Does local endometrial injury in the nontransfer cycle improve the IVF-ET outcome in the subsequent cycle in patients with previous unsuccessful IVF? A randomized controlled pilot study. *J. Hum. Reprod. Sci.* 3, 15–19.
 48. El-Toukhy T., Sunkara S., Khalaf Y., 2012. Local endometrial injury and IVF outcome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 25, 345–354.
 49. Potdar N., Gelbaya T., Nardo L.G., 2012. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 25, 561–571.
 50. Klonoff-Cohen H., Natarajan L., Marrs R., Yee B., 2001. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum. Reprod.* 16, 1382–1390.
 51. Mukherjee R.A., Hollins S., Abou-Saleh M.T., Turk J., 2005. Low level alcohol consumption and the fetus. *BMJ* 330, 375–376.
 52. Wadden T.A., Foster G.D., 2000. Behavioral treatment of obesity. *Med. Clin. North Am.* 84, 441–461, vii.
 53. Dirckx K., Cabri P., Merien A., Galajdova L., Gerris J., Dhont M., De Sutter P., 2009. Does low-dose aspirin improve pregnancy rate in IVF/ICSI? A randomized double-blind placebo controlled trial. *Hum. Reprod.* 24, 856–860.
 54. Stern C., Chamley L., Norris H., Hale L., Baker H.W., 2003. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies. *Fertil. Steril.* 80, 376–383.
 55. Piotr Pierzynski. 2011. Oxytocin and vasopressin V1A receptors as new therapeutic targets in assisted reproduction *Reproductive BioMedicine Online*, 22, 9– 16.
 56. Konstantinos Kalmantis, Dimitrios Loutradis, Elias Lymperopoulos, Panagiotis Beretsos, Ritsa Bletsas, Aris Antsaklis. 2012. Three Dimensional Power Doppler evaluation of human endometrium after administration of oxytocine receptor antagonist (OTRa) in an IVF program. *Arch Gynecol Obstet* (2012) 285:265–270.
 57. Vuong Thi Ngoc Lan, Vu Nhat Khang, Giang Huynh Nhu, Ho Manh Tuong. Atosiban improves implantation and pregnancy rates in patients with repeated implantation failure. *Reproductive BioMedicine Online* (2012) 25, 254– 260.
 58. W. Decler, K. OSmanaGaOGlu, P. DeVrOey. The role of oxytocin antagonists in repeated implantation failure. *FVV in ObGyn*, 2012, 4 (4): 227-229.
 59. Pei-Yi Chou, Meng-Hsing Wu, Hsien-An Pan, Kuei-Hsiang Hung, Fong-Ming Chang. Use of an oxytocin antagonist in in vitro fertilization embryo transfer for women with repeated implantation failure: A retrospective study. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 50 (2011) 136-140.