



BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG
National Hospital of Obstetrics and Gynecology

TỐI ƯU HOÁ CHUẨN BỊ NMTC TRONG CHU KỲ CPT CỦA SỔ LÀM TỔ VÀ VAI TRÒ HỖ TRỢ CỦA PROGESTERONE

Bs. GIANG HUỲNH NHƯ
IVFMD





- Số chu kỳ CPT tăng
 - Bất lợi ở nội mạc tử cung ở các chu kỳ chuyển phôi tươi
 - Giảm số phôi chuyển trong chu kỳ phôi tươi
 - Những cải tiến về kỹ thuật trữ phôi
 - PGS, PGD
 - Thuận tiện trong sắp xếp lượng công việc
- Tỷ lệ có thai ở các chu kỳ CPT ngày càng được cải thiện
- Xu hướng chuyển phôi trữ lạnh ở các trung tâm TTTON



- Thai kỳ: cuộc đối thoại thành công giữa phôi và NMTC
- 30% phôi euploid không thể làm tổ khi được đưa vào buồng TC ở bn tiên lượng tốt (Yang, 2012)
- Thất bại làm tổ:
 - 2/3 do sự chấp nhận NMTC không đủ
 - 1/3 do chất lượng phôi (Ledee-Bataille, 2002)
- Cần có sự đồng bộ hóa sự phát triển của phôi và NMTC



NỘI MẠC TỬ CUNG

- Pha nang noãn: đủ “E2 priming”
 - Tạo sự tăng trưởng tế bào biểu mô NMTC
 - Kích thích sự phát triển của receptor của E2 và progesterone
 - “E2 priming” đủ khi NMTC $\sim 7\text{mm}$

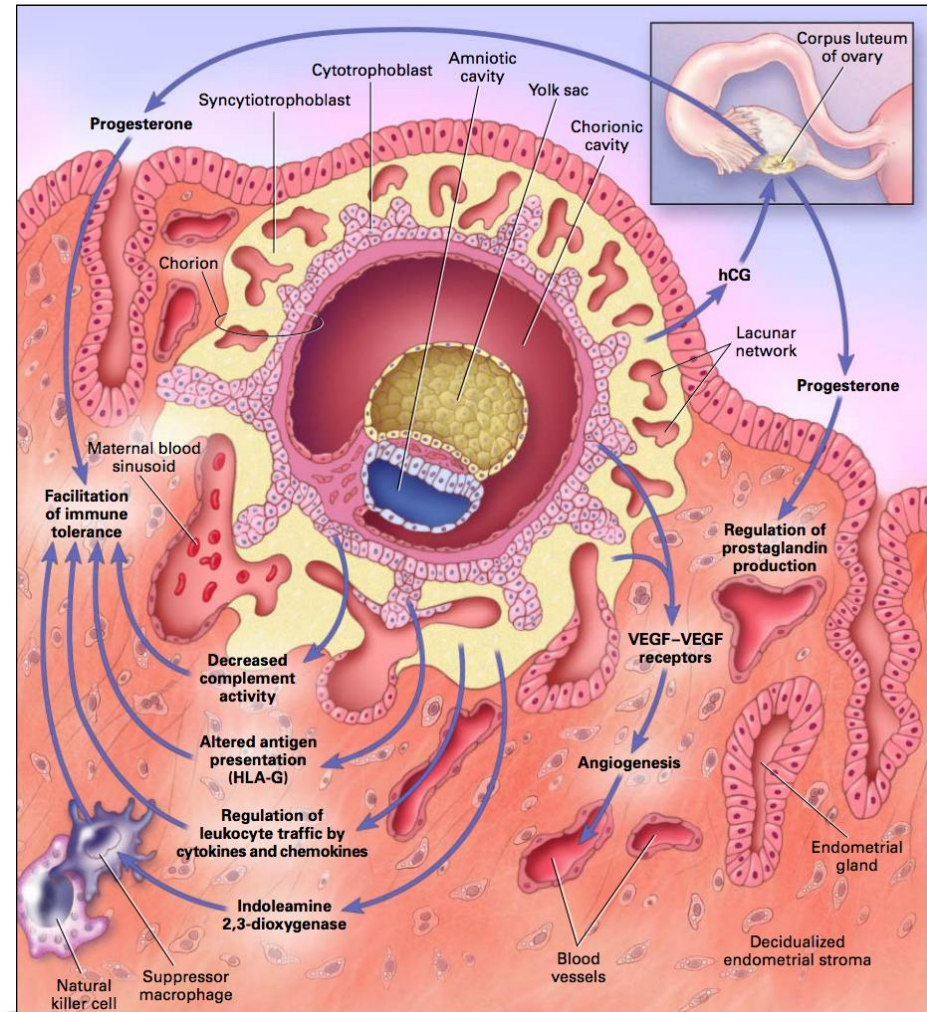


NỘI MẠC TỬ CUNG

- Pha hoàng thể: Progesterone
 - Kích thích sự phát triển và biệt hóa của tuyến NMTC và tế bào mô đệm
 - “hormone của thai kỳ”

NỘI MẠC TỬ CUNG

- Progesterone – hormone của thai kỳ
- Giúp chuyển dạng NMTC
- Hỗ trợ hệ thống miễn dịch tạo T-helper-2 cytokines → hỗ trợ quá trình làm tổ (Druckmann and Druckmann, 2005)
- Tăng tạo nitric oxide → tăng lượng máu và oxy cung cấp cho NMTC (Simoncini, 2006)
- Giảm tạo prostaglandin của NMTC





NỘI MẠC TỬ CUNG

- Pha hoàng thể: Estradiol?
 - Ít hiểu biết về vai trò của E2 trong PHT CK nhân tạo
 - Ngưng sử dụng E2 sau khi bắt đầu progesterone
 - Cho sử dụng một lượng lớn E2
 - > không thay đổi về hình dạng và độ dày NMTC (DeZiegler, 1993)
 - Cải thiện tỉ lệ có thai (Jung, 2000; Weissman, 2000)



CỬA SỔ LÀM TỔ

- Từ ngày 20 đến 24 của chu kỳ kinh đều (ngày LH+7–11)
- Sự thích nghi của tử cung: do các hormone steroid buồng trứng
 - NMTC dày lên, tăng tưới máu, các tuyến xoắn và chế tiết nhiều hơn




CỬA SỔ LÀM TỔ

- Sự thích nghi của tử cung
 - Pinopodes:
 - Xuất hiện từ 19 - 21
 - Sự phát triển được kích thích bởi progesterone
 - Ấm bào và thực bào dịch lòng tử cung → thể tích của tử cung giảm, thành tử cung áp sát vào phôi đang trôi trong lòng tử cung
 - Dinh dưỡng: phôi ở trong lòng tử cung khoảng 72h trước khi làm tổ



CÁC PHÁC ĐỒ CBNMTC

- Chu kỳ tự nhiên
 - Chu kỳ tự nhiên với hCG
 - Chu kỳ nhân tạo với GnRHa
 - Chu kỳ nhân tạo không với GnRHa
 - Chu kỳ kích thích buồng trứng
- 



CHU KỲ TỰ NHIÊN

- CBNMTC với hormone steroid nội sinh
- Thời điểm CP: đỉnh LH tự nhiên hay sử dụng hCG
- Theo dõi LH trong máu hay nước tiểu
 - Bắt đầu có đỉnh LH → phóng noãn xảy ra 36-40 giờ sau
 - LH > 18mIU/mL (Frydman, 1982)
 - Đỉnh LH trong nước tiểu sau 21h so với trong máu
 - Xét nghiệm LH nước tiểu: 30% âm giả



CHU KỲ NHÂN TẠO

- Estrogen và progesterone được sử dụng lần lượt
 - E2: làm phát triển NMTC và ức chế sự phát triển nang noãn.
 - Progesterone: khi NMTC 7–9mm
 - Thời điểm CP: tính từ khi dùng progesterone
- Phối hợp GnRHa: ức chế tuyến yên hoàn toàn



CHU KỲ NHÂN TẠO

- Ưu điểm
 - Kiểm soát và linh động hơn thời điểm CP
- Khuyết điểm
 - Liệu estrogen và progesterone có thể không phù hợp để NMTC phát triển tối ưu trong một số trường hợp
 - Estrogen và progesterone phải được tiếp tục cho đến khi bán nhau có thể thay thế hoàng thể



CHU KỲ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG

- Nguyên lý
 - Phóng noãn có thể không xảy ra, ngay cả ở những phụ nữ có chu kỳ kinh đều
 - Sự phát triển của NMTC trong pha nang noãn bị ảnh hưởng bởi tuổi tác
- Phác đồ: gonadotropins, CC hay AI



CHU KỲ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG

- Phác đồ Clomiphene: ít được dùng do tác dụng kháng estrogen
- hMG hay FSH-FET vs CKTN:
 - 3 thực nghiệm lâm sàng không ngẫu nhiên có nhóm chứng (Imthurn, 1996; Dor, 1991; Tanos, 1996)



Human Reproduction Update, Vol. 19, No.5 pp. 458–470, 2013

Advanced Access publication on July 2, 2013 doi:10.1093/humupd/dmt030

human
reproduction
update

What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen–thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis

Eva R. Groenewoud^{1,*}, Astrid E.P. Cantineau¹, Boudewijn J. Kollen², Nick S. Macklon³, and Ben J. Cohlen⁴

CONCLUSIONS: Based on the current literature it is not possible to identify one method of endometrium preparation in FET as being more effective than another. Therefore, all of the current methods of endometrial preparation appear to be equally successful in terms of ongoing pregnancy rate. However, in some comparisons predominantly retrospective studies were included leaving these comparisons subject to selection and publication bias. Also patients' preferences as well as cost-efficiency were not addressed in any of the included studies. Therefore, prospective randomized studies addressing these issues are needed.



Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: window of implantation and progesterone support

Robert F. Casper, M.D.^a and Elena H. Yanushpolsky, M.D.^b

Fertility and Sterility® Vol. 105, No. 4, April 2016 0015-0282/\$36.00
Copyright ©2016 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.01.006>

3. Programmed FET cycles are the most convenient with respect to limited monitoring requirements and ease and flexibility of scheduling. However, they have not been shown to be superior to properly timed natural or modified natural FET protocols. The optimal form of P supplementation has not been established from available data. Patients' preference and convenience, as well as costs should be



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer (Review)

Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO

Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer (Review)

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

This review did not find sufficient evidence to support the use of one cycle regimen in preference to another in preparation for FET in subfertile women with regular ovulatory cycles. The most common modalities for FET are natural cycle with or without HCG trigger or endometrial preparation with HT, with or without GnRHa suppression. We identified only four direct comparisons of these two modalities and there was insufficient evidence to support the use of either one in preference to the other. We found no evidence specific to non-ovulatory women.



CƠ CHẾ GÂY THẤT BẠI LÀM TỔ CỦA MỘT SỐ BỆNH LÝ PHỤ KHOA ĐI KÈM

- Lạc nội mạc tử cung
 - Đáp ứng progesterone không phù hợp
 - Một số gen liên quan progesterone bị ức chế trong cửa sổ làm tổ – HOX genes, $\alpha_v\beta_3$ integrin – cần thiết cho sự phát triển, biệt hóa và chấp nhận của NMTC
 - Điều trị với GnRHa có thể giúp phục hồi $\alpha_v\beta_3$ integrin



CƠ CHẾ GÂY THẤT BẠI LÀM TỔ CỦA MỘT SỐ BỆNH LÝ PHỤ KHOA ĐI KÈM

- Hội chứng buồng trứng đa nang
 - NMTC có nhiều androgen receptors
 - Không gây ức chế estrogen receptor trong cửa sổ làm tổ
 - Biểu hiện quá mức có các chất hỗ trợ steroid receptor (AIB1, TIF2) dẫn đến hoạt động quá mức của estrogen trên tế bào NMTC



CƠ CHẾ GÂY THẤT BẠI LÀM TỔ CỦA MỘT SỐ BỆNH LÝ PHỤ KHOA ĐI KÈM

- Ứ dịch vòi trứng
 - Dịch từ vòi trứng làm trôi phôi đang bám lên NMTC
 - Giảm sự hoạt hóa HOXA và $\alpha_v\beta_3$ integrin genes
 - Trở về bình thường sau mổ giải quyết ứ dịch (Savaris, 2006)



CƠ CHẾ GÂY THẤT BẠI LÀM TỔ CỦA MỘT SỐ BỆNH LÝ PHỤ KHOA ĐI KÈM

- Polyp NMTC
 - Ảnh hưởng sự di chuyển của tinh trùng, sự làm tổ của phôi và các chất đánh dấu của quá trình làm tổ
 - Polyp <2 cm ít ảnh hưởng lên kết quả TTTON (Cakmak, 2011)
 - Chỉ 1RCT: cắt polype trước IUI → cải thiện tỉ lệ có thai (Perez-Medina, 2005)



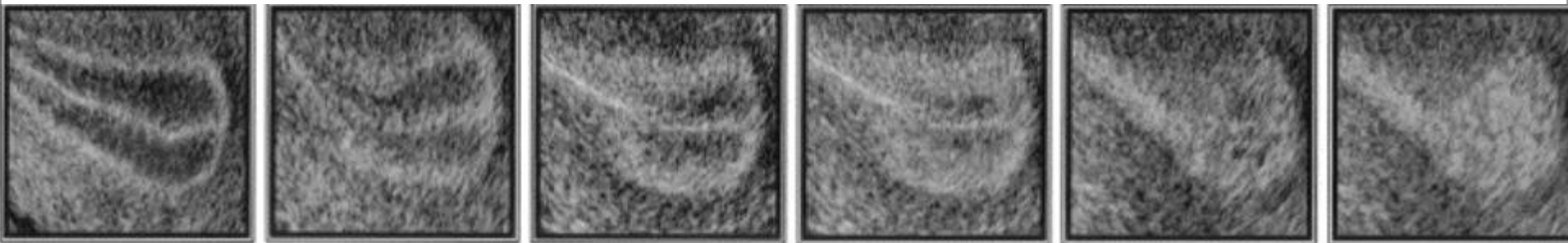
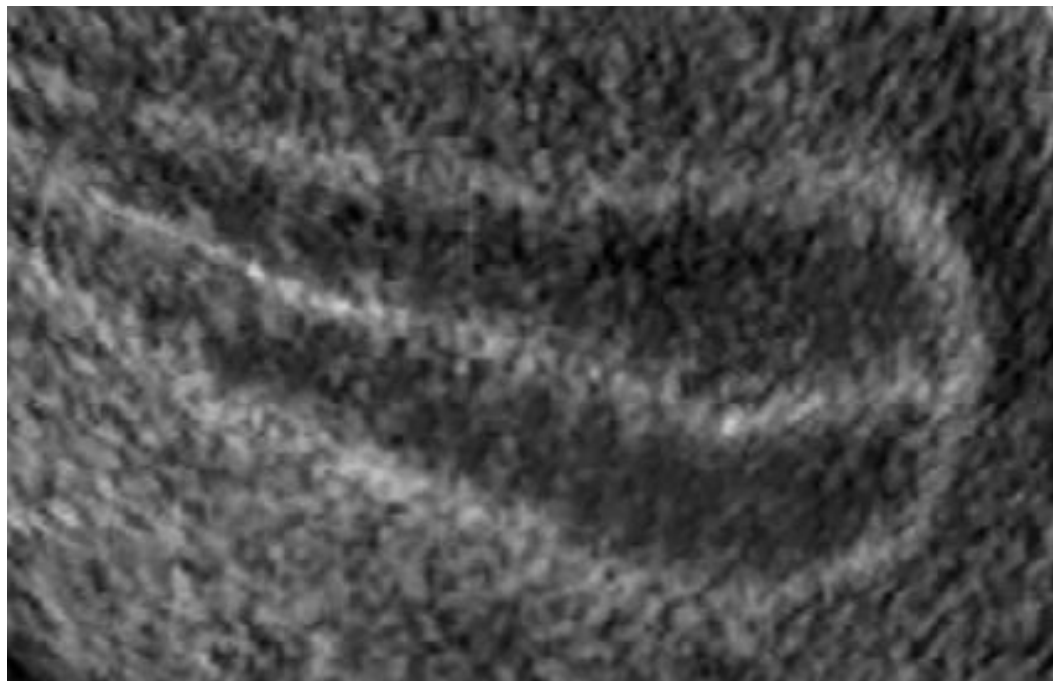
ĐÁNH GIÁ NMTC

- Độ dày NMTC

- NMTC ít nhất 6mm cần cho sự làm tổ thành công (Alam, 1993; Coulam, 1994)

- Hình dạng NMTC

- Pha nang noãn: dạng hạt cà phê
- Pha chế tiết: NMTC có echo dày, không còn nhìn thấy đường giữa
- Tỷ lệ có thai cao hơn với NMTC đồng dạng ở giữa pha hoàng thể (Check, 2003)





ESTROGEN TRONG CHUYỂN PHÔI TRỮ LẠNH

	Ưu điểm	Khuyết điểm
Estrogen uống	<ul style="list-style-type: none">- Thuận tiện cho bệnh nhân	<ul style="list-style-type: none">- Chuyển hoá tại ruột và gan → giảm 30% hoạt tính sinh học- Tỷ lệ estradiol valerate/estrone: 0.2 (Power, 1985)
Estrogen qua da	<ul style="list-style-type: none">- Tỷ lệ estradiol valerate/estrone: 1.25 (Power, 1985)- Ít làm thay đổi các yếu tố đông cầm máu (Sun, 2014)- Nồng độ trong máu ổn định, tương đương estrogen uống (Sun, 2014)	<ul style="list-style-type: none">- Miếng dán: kích ứng da, rơi khỏi da khi tiết mồ hôi
Estrogen qua âm đạo	<ul style="list-style-type: none">- Hấp thu tốt	<ul style="list-style-type: none">- Kích ứng, ngứa âm đạo- Progesterone đặt âm đạo ức chế sự hấp thu estrogen qua ngã âm đạo (Rosenwaks, 1987)



PROGESTERONE TRONG CHUYỂN PHÔI TRỮ LẠNH

	Ưu điểm	Khuyết điểm
Progesterone	<ul style="list-style-type: none">- Cải thiện tỉ lệ có thai (Gelbaya, 2006; Ghobera and Vandekerckhove, 2008; Van de Linden, 2011; Bjuresten, 2011; Groenewoud, 2013, Veleva, 2013)	
Dydrogesterone	<ul style="list-style-type: none">- Dung nạp tốt bằng đường uống	<ul style="list-style-type: none">- Chuyển dạng NMTC không đầy đủ về mặt mô học trên các BN xin trứng (Fatemi, 2007)
Progesterone tự nhiên: + vi hạt + gel	<ul style="list-style-type: none">- Nồng độ P4 trong mô cao hơn- BN tuân thủ điều trị tốt (Lan, 2008)- IP, CPR và LBR tương đương IM progesterone (Shapiro, 2015)	<ul style="list-style-type: none">- Thời gian bán hủy ngắn → cần đặt âm đạo nhiều lần/ngày (progesterone vi hạt)- Có thể gây ngứa âm đạo (Casper, 2014)
Progesterone trong dầu	<ul style="list-style-type: none">- Thời gian bán hủy >1 ngày → có thể tiêm thuốc 1 lần/ngày- Giảm ra huyết sớm trong pha hoàng thể (Yanushpolsky, 2011)	<ul style="list-style-type: none">- Đau, phản ứng dị ứng nặng, ARDS, và viêm phổi bạch cầu ái toan



LIỀU PROGESTERONE TỐI ƯU TRONG CHUYỂN PHÔI TRỮ LẠNH

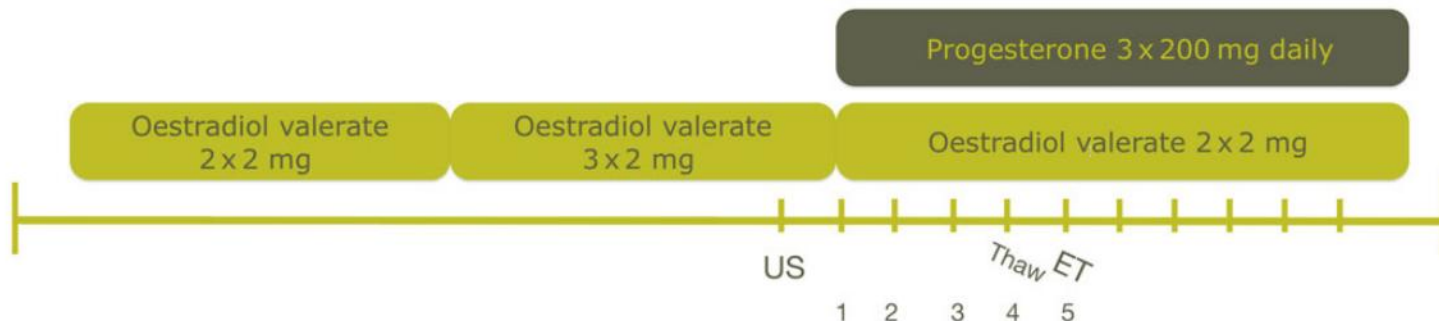
- Điều trị theo kinh nghiệm
- Progesterone vi hạt: 400mg vs 600mg (Chanson, 1996)
- Progesterone gel: 600mg vs 90mg progesterone 8% gel (Lan, 2008)
- Progesterone vi hạt 600mg và progesterone tiêm bắp 50mg (William, 2000)
- Dydrogesterone: 40mg vs 90mg progesterone 8% gel (Tomic,



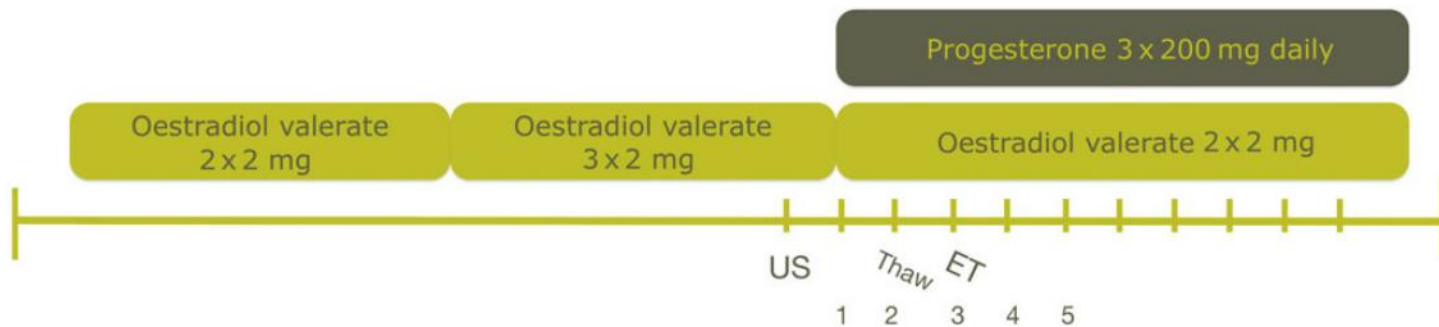
DÙNG PROGESTERONE NHƯ THỂ NÀO LÀ ĐỦ CHO MỘT CHU KỲ

ORTO

Group A



Group B





DÙNG PROGESTERONE NHƯ THỂ NÀO LÀ ĐỦ CHO MỘT CHU KỲ CPT?

Table V Outcome measures.

	Group A 5 days progesterone	Group B 3 days progesterone	Odds ratio (CI)	P-value
Positive hCG				
Per started cycle	58/150 (38.7%)	58/150 (38.7%)	1.0 (0.63–1.60)	1.0
Per embryo transfer	58/137 (42.3%)	58/138 (42.0%)	1.0 (0.63–1.63)	0.96
Implantation rate	57/204 (27.9%)	45/210 (21.4%)	1.4 (0.91–2.23)	0.13
Clinical pregnancy				
Per started cycle	37/150 (24.7%)	26/150 (17.3%)	1.6 (0.89–2.74)	0.12
Per embryo transfer	37/137 (27.0%)	26/138 (18.8%)	1.6 (0.90–2.82)	0.11
Early pregnancy loss	21/58 (36.2%)	32/58 (55.2%)	0.46 (0.22–0.97)	0.04
Live birth ¹				
Per started cycle	30/150 (20%)	24/150 (16%)	1.3 (0.73–2.73)	0.45
Per embryo transfer	30/137 (21.9%)	24/138 (17.4%)	1.3 (0.73–2.42)	0.37
Twin pregnancies	6/58 (10.3%)	2/58 (3.4%)	3.2 (0.62–16.7)	0.16

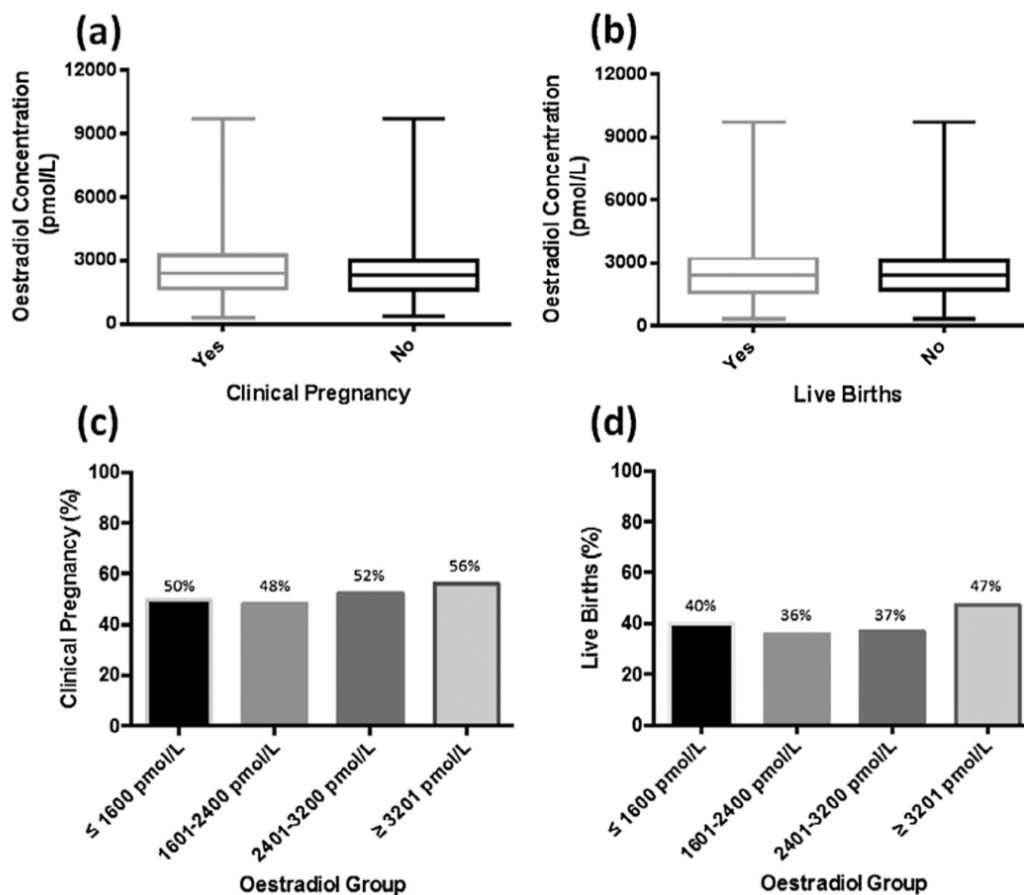


DÙNG PROGESTERONE NHƯ THẾ NÀO LÀ ĐỦ CHO MỘT CHU KỲ CPT?

- Nghiên cứu Yovich, 2015
 - 148 chu kỳ CPT
 - Phác đồ:
 - E2, 6mg/ngày * 10 ngày
 - E2, 10mg/ngày * 5 ngày
 - P4, 400mg*3/ngày + E2, 2mg/ngày → chuyển phôi N5 vào ngày 6 của P4

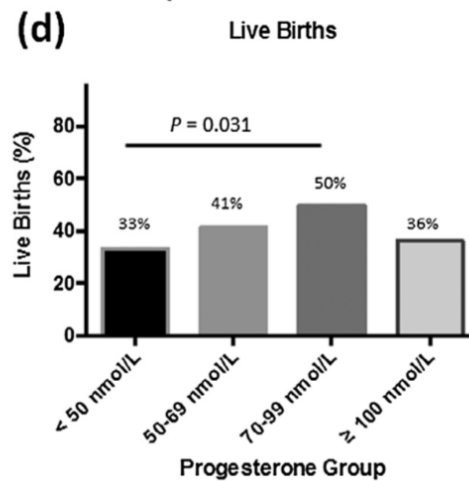
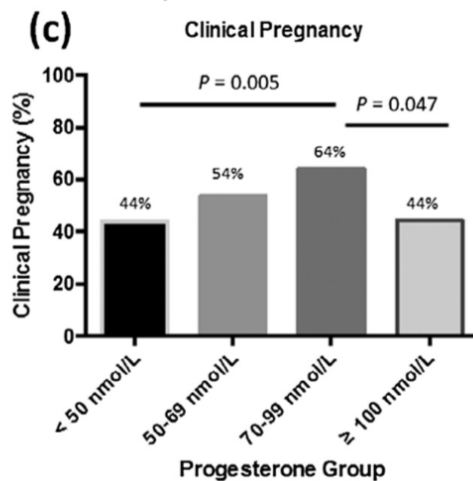
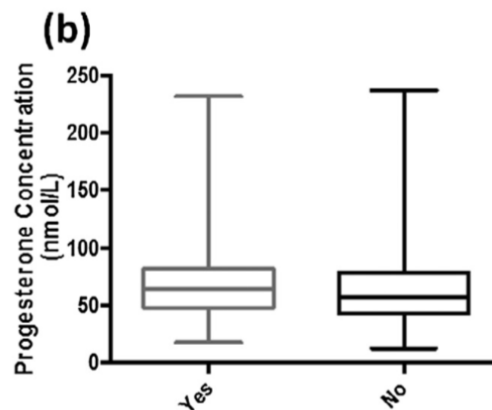
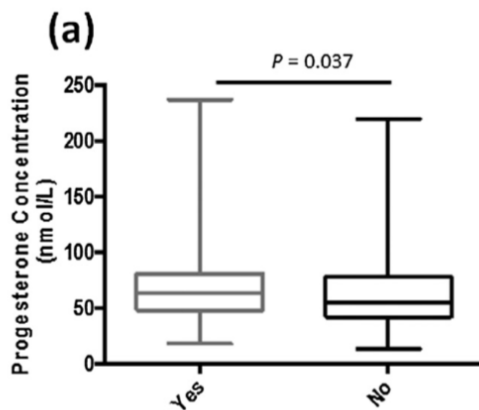


DÙNG PROGESTERONE NHƯ THỂ NÀO LÀ ĐỦ CHO MỘT CHU KỲ CPT?





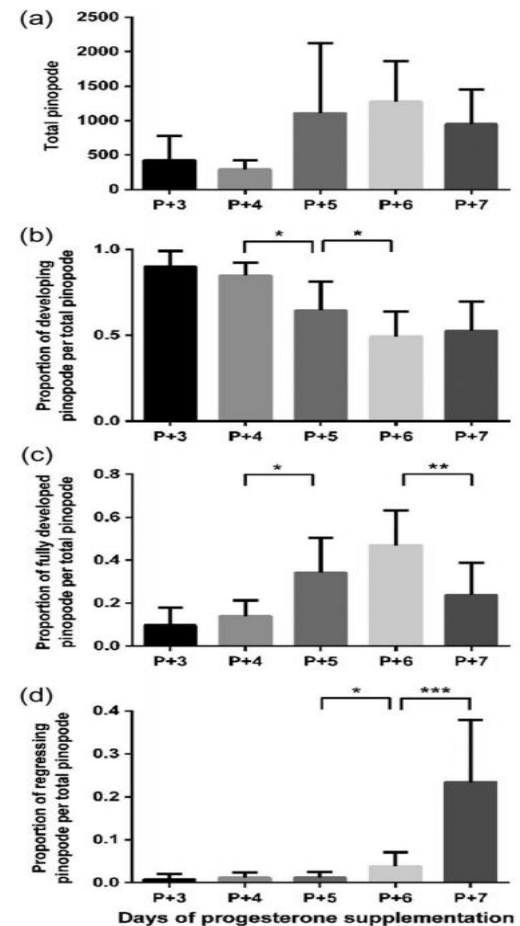
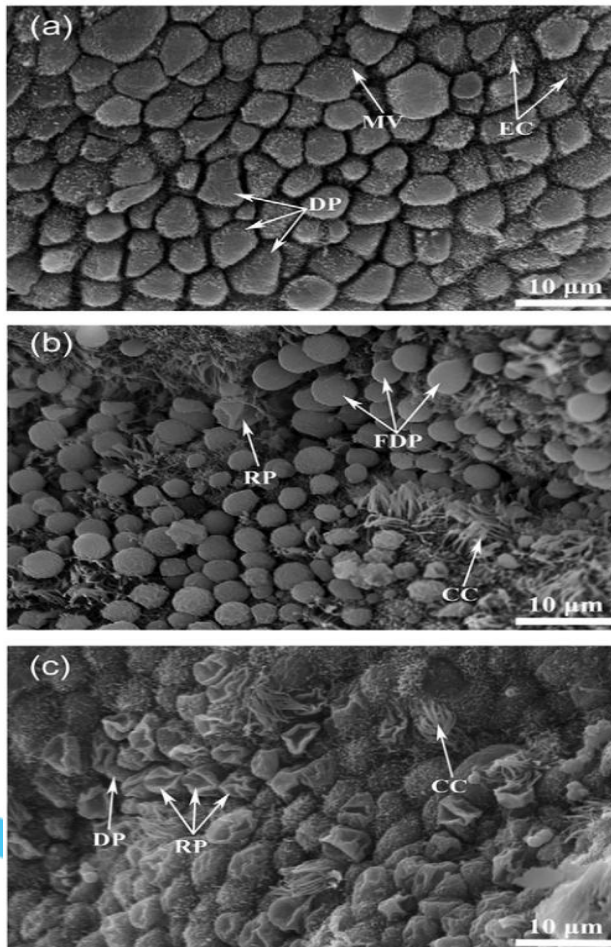
DÙNG PROGESTERONE NHƯ THẾ NÀO LÀ ĐỦ CHO MỘT CHU KỲ CPT?





PROGESTERONE VÀ PINOPODES

Progesterone 80mg/ngày (TB)





PROGESTERONE VÀ PINOPODES

Table III A comparison of the demographic parameters, clinical features and pinopode count between two groups of subjects: (1) pregnant group: women who conceived; and (2) non-pregnant group: women who did not conceive, in hormone replacement ET cycles 1 month after endometrial biopsy for assessment of pinopode count.

Parameter	Pregnant (n = 95)	Non-pregnant (n = 31)	P value
Age	29.61 ± 3.42	29.84 ± 3.24	NS
Duration of infertility (years)	3.01 ± 2.44	2.81 ± 1.60	NS
Basal serum FSH (IU/L)	6.86 ± 1.61	6.81 ± 1.61	NS
Basal serum LH (IU/L)	5.26 ± 3.23	4.82 ± 1.67	NS
Basal serum E ₂ Level (pg/mL)	32.55 ± 18.50	35.57 ± 15.93	NS
ET day serum E ₂ (pg/mL)	475.00 ± 220.85	517.57 ± 114.43	NS
ET day serum P Level (ng/mL)	22.49 ± 7.71	20.46 ± 5.13	NS
ET day Endometrial thickness (mm)	9.49 ± 1.38	8.97 ± 1.07	NS
Number of embryos transferred	1.98 ± 0.10	1.97 ± 0.18	NS
Good embryo rate (%)	94.21 ± 17.66	95.16 ± 15.03	NS
Percentage of DP/TP	46.94 ± 1.44	55.63 ± 3.12	0.005
Percentage of FDP/TP	44.82 ± 1.47	36.94 ± 2.86	0.011
Percentage of RP/TP	8.24 ± 0.60	7.43 ± 0.84	NS
Mean score of percentage of pinopodes	-2.11 ± 2.84	-18.69 ± 5.82	0.006



- Tăng liều progesterone hay kéo dài thêm thời gian sử dụng progesterone?



KẾT LUẬN

- Progesterone có vai trò quan trọng trong quyết định sự thành công của chu kỳ CPT
- Chưa có phác đồ CBNMTC nào được chứng minh có hiệu quả nhất
- Tối ưu hóa sự chấp nhận NMTC bằng cách chọn phác đồ CBNMTC phù hợp cùng với điều trị bệnh phụ khoa kèm theo có thể cải thiện tỉ lệ có thai



BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

National Hospital of Obstetrics and Gynecology

XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN!

