

Polyp nội mạc tử cung phát hiện trong quá trình kích thích buồng trứng và kết cục chu kỳ chuyển phôi trữ sau cắt polyp

Lê Viết Nguyên Sa¹, Hoàng Ngọc Sơn², Lê Việt Hùng¹

¹ Khoa Hỗ trợ sinh sản – Bệnh viện Trung ương Huế

² Khoa Hỗ trợ sinh sản – Nam học – Bệnh viện Trung ương Huế cơ sở 2

doi:10.46755/vjog.2020.4.1149

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Lê Viết Nguyên Sa, email: drlevietnguyensa@gmail.com

Nhận bài (received): 16/10/2020 - Chấp nhận đăng (accepted): 18/03/2021

Tóm tắt

Giới thiệu: Polyp nội mạc tử cung là bất thường buồng tử cung thường gặp nhất, đặc biệt ở các phụ nữ vô sinh. Việc phát hiện các polyp nội mạc tử cung trong quá trình kích thích buồng trứng- Thụ tinh trong ống nghiệm (KTBT-TTTON) là khá thường gặp trên lâm sàng. Chuyển phôi tươi hay đông lạnh phôi ở các chu kỳ này vẫn còn nhiều bàn cãi.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết cục chu kỳ chuyển phôi trữ sau phẫu thuật nội soi cắt polyp và so sánh với các chu kỳ chuyển phôi trữ (CPT) sau trữ phôi toàn bộ (TPTB) do các nguyên nhân khác.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu trên các bệnh nhân hoàn thành chu kỳ CPT đầu tiên sau khi trữ phôi toàn bộ do bất kỳ nguyên nhân nào khi thực hiện TTTON bằng phương pháp ICSI tại khoa Hỗ trợ sinh sản - Bệnh viện Trung ương Huế trong khoảng thời gian từ tháng 01/2019 đến tháng 06/2020. Tiêu chuẩn chọn bệnh bao gồm: các chu kỳ TTTON bằng trứng tự thân, tuổi trẻ dưới 35 tuổi, có phôi ngày 3 chất lượng tốt có thể trữ đông bằng phương pháp thủy tinh hóa và vẫn ở tình trạng tốt sau khi rã đông. Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm: chuyển ít hơn 2 phôi và nhiều hơn 3 phôi, không có ít nhất 1 phôi tốt, bệnh lý vòi tử cung hoặc LNMTC nặng. Các bệnh nhân được chia làm 4 nhóm: nhóm 1 gồm các bệnh nhân TPTB do polyp nội mạc tử cung phát hiện trong khi KTBT, nhóm 2 gồm các bệnh nhân TPTB do nguy cơ QKBT, nhóm 3 gồm các bệnh nhân TPTB do tăng Progesterone sớm và nhóm 4 TPTB do các nguyên nhân khác.

Kết quả: Trong 379 chu kỳ KTBT bằng trứng tự thân, có 30 trường hợp mới được chẩn đoán polyp NMTC trong khi KTBT, với tỉ lệ 7,9%. 92 chu kỳ chuyển phôi trữ thỏa mãn tiêu chuẩn nhận-loại được đưa vào nghiên cứu, trong đó có 18 chu kỳ sau phẫu thuật cắt polyp nội mạc tử cung. Tỷ lệ bhCG dương tính, tỉ lệ thai lâm sàng và tỉ lệ làm tổ của nhóm bệnh nhân chuyển phôi trữ sau khi phẫu thuật cắt polyp NMTC lần lượt là 55,6%; 50% và 26,9%; tương đồng với các nhóm TPTB do các nguyên nhân khác. Không có mối liên quan nào giữa các yếu tố độc lập bao gồm tuổi, BMI, số phôi chuyển, nội mạc tử cung và nguyên nhân đông phôi toàn bộ với tỉ lệ có thai lâm sàng.

Kết luận: Đông phôi toàn bộ, phẫu thuật nội soi buồng cắt polyp nội mạc tử cung sau đó chuyển phôi trữ ở các chu kỳ tiếp theo là một lựa chọn mang lại tỉ lệ có thai phù hợp. Tuy nhiên cần các nghiên cứu tiến cứu với cỡ mẫu lớn được thực hiện để xác thực các phát hiện trong nghiên cứu này.

Từ khóa: polyp buồng tử cung, phẫu thuật nội soi cắt polyp buồng tử cung, chuyển phôi trữ, trữ phôi toàn bộ

Newly diagnosed endometrial polyps during controlled-ovarian hyperstimulation and frozen embryo transfer outcomes after polypectomy

Le Viet Nguyen Sa¹, Hoang Ngoc Son², Le Viet Hung¹

¹ Department of Assisted Reproduction – Hue Central Hospital

² Department of Assisted Reproduction & Andrology– Hue Central Hospital brand 2

Abstract

Introduction: Endometrial polyps are the most commonly reported uterine structural abnormalities, especially in infertile women. Endometrial polyps incidentally diagnosed during COH-IVF are more and more frequent in clinical practice. Fresh embryo transfers or frozen embryo transfers in these cycles remain controversial.

Study Objective: To assess the FET outcomes after hysteroscopic polypectomy and to compare with those of FET cycles following freeze-all protocol due to different causes.

Patients: A retrospective cohort study involved all patients finishing the first FET/ICSI following freeze-all protocol due

to any causes at ART Department- Hue Central Hospital from January 2019 to June 2020. Inclusion criteria: Age \leq 35 yrs, high-quality day 3 embryos that were subjected to cryopreservation by vitrification and were still in good condition after being thawed. Exclusion criteria: transferred $<$ 2 embryos or $>$ 3 embryos, did not have at least 1 high-quality embryo, presence of hydrosalpinx, endometriosis grade 3 or 4. Patients were stratified into 4 groups: group 1 included patients performed hysteroscopic polypectomy followed freezing-all embryos due to newly diagnosed endometrial polyp; group 2 involved women who had freeze-all policy due to high risk of OHSS; group 3 comprised of women with premature progesterone rise and group 4 included patient using freeze-all policy due to others causes.

Main results: A total of 379 patients underwent autologous IVF cycles during the study period. Of these, 30 patients (7.9%) had newly diagnosed endometrial polyps during COH. 92 FET cycles met all inclusion and exclusion criteria, of which, there were 18 FET following hysteroscopic resection of endometrial polyps. BhCG positive, clinical pregnancy and implantation rates in group 1 were 55.6%; 50% and 26.9%, respectively, which were similar to those of other groups ($p>0.05$). No association was observed between the maternal age, BMI, number of embryo transferred, endometrial thickness and cau

ses of freeze-all policy and clinical pregnancy rate in the binary logistic regressions analysis of related factors on clinical pregnancy rate.

Conclusion: This study showed that freeze-all policy and resection of endometrial polyps newly diagnosed during COH followed by FET would not be an unreasonable management option, with a favorable pregnancy outcome. Further prospective data are needed to validate these findings.

Keywords: endometrial polyps, IVF-ICSI, hysteroscopic polypectomy, FET, freeze-all policy.

1. GIỚI THIỆU

Sự làm tổ thành công phụ thuộc vào một tiến trình phức tạp- tương tác giữa nội mạc tử cung và phôi. Ngoài chất lượng phôi, sự chấp nhận của nội mạc tử cung đóng vai trò quyết định để phôi bám, làm tổ và xâm nhập nguyên bào nuôi [1]. Các bất thường buồng tử cung như polyp nội mạc tử cung, nhân xơ tử cung, dính buồng hay vách ngăn buồng tử cung đều có thể ảnh hưởng đến sự làm tổ [2]. Mặc dù vô sinh do yếu tố tử cung đơn độc chỉ chiếm 2-3% các phụ nữ hiếm muộn [3], các tổn thương buồng tử cung có thể xuất hiện ở khoảng 40-50% ở các phụ nữ này [4-6]. Sự hiện diện các bất thường buồng tử cung ảnh hưởng đáng kể đến khả năng sinh sản tự nhiên cũng như kết quả mang thai của các phụ nữ khi điều trị vô sinh [7-9]. Tuy nhiên, có một tỉ lệ không nhỏ các bất thường buồng tử cung được phát hiện tình cờ ở nhóm bệnh nhân vô sinh, nhiều tác giả báo cáo tỷ lệ phát hiện các bất thường này ước tính từ 11 đến 45% khi thực hiện nội soi buồng tử cung trước khi làm thụ tinh trong ống nghiệm [10-12]. Trong đó, polyp nội mạc tử cung được báo cáo là bất thường cấu trúc tử cung phổ biến nhất, xuất hiện ở 32% bệnh nhân thực hiện TTTON [10]. Polyp nội mạc tử cung cũng là bất thường được phát hiện nhiều nhất (16,7%) ở nhóm bệnh nhân thất bại làm tổ nhiều lần [11]. Ở phụ nữ lạc nội mạc tử cung, tần suất xuất hiện polyp nội mạc tử cung còn cao hơn nhiều, lên đến 47,83% [13].

Mối liên quan giữa polyp nội mạc tử cung và khả năng mang thai còn nhiều tranh cãi, bởi vì nhiều phụ nữ có polyp nội mạc tử cung vẫn mang thai thành công. Tuy nhiên, sự tích lũy nhiều nghiên cứu được công bố trong y văn gần đây cho thấy rằng các polyp thực sự có liên quan đến khả năng sinh sản và kết quả điều trị hiếm muộn, và việc cắt bỏ polyp nội mạc tử cung có thể cải thiện tỉ lệ

có thai tự nhiên cũng như tỉ lệ có thai sau hỗ trợ sinh sản [14,15]. Cơ chế polyp nội mạc tử cung ảnh hưởng đến tình trạng vô sinh và sẩy thai cho đến nay vẫn chưa được hiểu rõ, nhưng nhìn chung có liên quan đến sự trở ngại cơ học vào quá trình vận chuyển tinh trùng, làm tổ của phôi hoặc do viêm nhiễm trong tử cung hoặc do sự gia tăng sản xuất các yếu tố ức chế như Glycodelin [14], [16]. Trong khi nhân xơ tử cung thường được dễ dàng phát hiện bằng siêu âm, các polyp nhỏ ngược lại có thể bị bỏ sót khi siêu âm bằng kỹ thuật thông thường. Hậu quả là, việc phát hiện các polyp nội mạc tử cung trong quá trình kích thích buồng trứng (KTBT) – TTTON là khá thường gặp trên lâm sàng [17]. Điều này đặt các chuyên gia hỗ trợ sinh sản vào một tình thế khó xử là tiếp tục điều trị TTTON hay cắt bỏ polyp và đông lạnh phôi. Một vài tác giả báo cáo rằng polyp $<$ 1,5 cm phát hiện trước hoặc trong TTTON dường như không ảnh hưởng đến sự làm tổ và tỉ lệ có thai [18]. Nhóm tác giả khác tuyên bố rằng polyp $<$ 2 cm không làm giảm tỉ lệ có thai nhưng lại làm tăng tỉ lệ sẩy thai, do đó đề xuất cách tiếp cận thực hiện nội soi buồng tử cung cắt polyp và đông lạnh toàn bộ phôi [19]. Một vài nghiên cứu đã được thực hiện nhằm đánh giá tác động của các polyp nội mạc tử cung mới được chẩn đoán trong quá trình KTBT-TTTON ở các chu kỳ chuyển phôi tươi kết luận rằng polyp nội mạc tử cung không ảnh hưởng đến tỉ lệ thai lâm sàng và tỉ lệ trẻ sinh ra sống [20,21]. Tuy nhiên, ít nghiên cứu thực hiện đánh giá hiệu quả của đông phôi toàn bộ v do phát hiện nội mạc tử cung trong khi KTBT-TTTON và chuyển phôi trữ sau khi đã nội soi xử lý các polyp này. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả chu kỳ chuyển phôi trữ - TTTON trên đối tượng bệnh nhân này, so sánh với các chu kỳ chuyển phôi trữ do các nguyên nhân khác.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu hồi cứu phân tích tất cả các chu kỳ chuyển phôi trữ đầu tiên ở các bệnh nhân đông phôi toàn bộ do bất kỳ nguyên nhân nào khi thực hiện TTTON bằng phương pháp ICSI tại khoa Hỗ trợ sinh sản - Bệnh viện Trung ương Huế, trong khoảng thời gian từ tháng 01/2019 đến tháng 06/2020.

Các tiêu chuẩn chọn bệnh bao gồm: tuổi trẻ dưới 35 tuổi, có phôi chất lượng tốt có thể trữ đông bằng phương pháp thủy tinh hóa và vẫn ở tình trạng tốt sau khi rã đông. Bệnh nhân chuyển phôi trữ lần đầu tiên. Các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn này được chia làm 4 nhóm. Nhóm 1 bao gồm các bệnh nhân được chỉ định đông phôi toàn bộ do phát hiện polyp nội mạc tử cung trong quá trình KTBT, sau đó nội soi buồng tử cung cắt polyp buồng và được chuyển phôi trữ ở chu kỳ tiếp theo. Nhóm 2 gồm tất cả bệnh nhân được chỉ định đông phôi toàn bộ do nguy cơ QKBT và nhóm 3 bao gồm các bệnh nhân đông phôi toàn bộ do tăng Progesterone sớm ($P4 > 1,5 \text{ ng/mL}$ ngày tiêm hCG), nhóm 4 gồm các bệnh nhân đông phôi toàn bộ do các nguyên nhân khác. Các bệnh nhân chuyển ít hơn 2 phôi và nhiều hơn 3 phôi, không có ít nhất 1 phôi tốt, chuyển phôi ngày 2 hoặc ngày 5, bệnh lý tai vôi hoặc LNMTC nặng sẽ được loại ra khỏi nghiên cứu.

Phác đồ kích thích buồng trứng

Các bệnh nhân được chỉ định TTTON tại Bệnh viện Trung ương Huế trong thời gian này được KTBT bằng phác đồ GnRH antagonist vào ngày 2 hoặc 3 chu kỳ kinh nguyệt. Liều khởi đầu của Gonadotropin tái tổ hợp (Gonal F 300IU, Serono, Italy) được xác định cá thể hóa theo từng bệnh nhân, dựa trên tuổi, AFC và AMH và tiền sử KTBT trước đó. Ức chế đỉnh LH sớm bằng GnRH đối vận (Cetrotide 0,25mg, Serono, Rockland, USA) theo phác đồ cố định từ ngày 5 KTBT. Theo dõi quá trình KTBT bằng định lượng Estradiol và Progesterone huyết thanh và siêu âm theo dõi nang noãn đo kích thước các nang noãn và nội mạc tử cung bằng siêu âm đầu dò âm đạo (Voluson model S8T (GE Healthcare, Mỹ)). Khởi động trưởng thành noãn khi có ít nhất 3 nang noãn đạt đường kính từ 17mm trở lên và hơn 50% đoàn hệ nang noãn đạt kích thước từ 14mm trở lên. Khởi động trưởng thành noãn bằng hCG tái tổ hợp 250 μcg (Ovitrelle, Serono) hoặc bằng GnRH đồng vận Triptorelin 0,2mg (Fertipeptil, Ferring Pharmaceuticals, Thụy Sĩ) nếu có nguy cơ quá kích buồng trứng. Chọc hút trứng thực hiện dưới gây mê toàn thân và sử dụng siêu âm đầu dò âm đạo 36h sau khi khởi động trưởng thành noãn.

ICSI được thực hiện 4-6h sau chọc hút trứng và nuôi cấy trong 3 ngày. Đánh giá chất lượng phôi theo đồng thuận của tổ chức Alpha và Hiệp hội Sinh Sản và Phôi học Châu Âu (ESHRE). Các phôi chất lượng khá và tốt sẽ được trữ đông theo phương pháp thủy tinh hóa.

Chẩn đoán và điều trị polyp nội mạc tử cung

Bệnh nhân được chẩn đoán có polyp nội mạc tử cung khi có cấu trúc echo hỗn hợp giàu trong buồng tử cung khi siêu âm đầu dò âm đạo trong quá trình theo dõi nang

noãn -TTTON. Polyp nội mạc tử cung được chẩn đoán dựa trên các tiêu chí được mô tả bởi Perez-Medina và cộng sự [23]. Trên siêu âm, đo hai chiều của polyp và tính giá trị trung bình để mô tả kích thước polyp. Bệnh nhân sau đó sẽ được thực hiện siêu âm bơm nước muối vào buồng tử cung chẩn đoán và tư vấn đông phôi toàn bộ. Nếu xác định có polyp nội mạc tử cung, bệnh nhân được nhập viện nội soi buồng tử cung cắt polyp nội mạc dưới gây mê toàn thân, sử dụng hệ thống nội soi buồng 2,9 mm 30 $^{\circ}$ (Storz, Germany) vào chu kỳ kinh nguyệt tiếp theo. Polyp buồng được cắt bỏ và gửi giải phẫu bệnh. Chuyển phôi trữ cho bệnh nhân được lên kế hoạch ở chu kỳ kinh nguyệt tiếp theo.

Chuẩn bị nội mạc và chuyển phôi trữ

Bệnh nhân đến chuẩn bị nội mạc để chuyển phôi trữ lần đầu tiên vào ngày 2 chu kỳ tiếp theo sau khi phẫu thuật cắt polyp buồng. Tất cả các bệnh nhân được sử dụng phác đồ Estradiol ngoại sinh để chuẩn bị nội mạc tử cung, bắt đầu từ ngày 2-3 chu kỳ kinh nguyệt với Estradiol Valierate đường uống, liều 8mg/ngày (Valiera 2mg, Laboratorios Recalcine S.A, Chile). Sau 10-14 ngày chuẩn bị nội mạc bằng Estrogen, siêu âm đầu dò âm đạo khảo sát độ dày nội mạc tử cung và hình ảnh hạt cafe của nội mạc.

Các bệnh nhân được xem là sẵn sàng chuyển phôi trữ nếu nội mạc tử cung dày từ 7mm trở lên, siêu âm không thấy nang noãn phát triển 2 buồng trứng, nồng độ E2 > 100 pg/ml và nồng độ Progesterone dưới 1 ng/ml. Progesterone dạng vi hạt đặt âm đạo (Utrogestan 200 mg, SEID, Barcelona, Spain) liều 400 mg/12h được sử dụng trong vòng 3,5 ngày, liều cuối cùng vào đêm trước chuyển phôi trữ, khoảng 10h trước thời điểm chuyển phôi.

Rã đông phôi vào ngày chuyển theo phương pháp thủy tinh hóa ít nhất 3 giờ trước thời điểm chuyển phôi. Đánh giá phôi sau rã đông. Chuyển phôi trữ (2-3 phôi tùy theo tuổi và chất lượng phôi) bằng catheter Tulip 4000 (Gynetics, Bỉ) dưới siêu âm bụng khi bệnh nhân nhin tiểu.

Hỗ trợ hoàng thể bằng Estradiol Valierate đường uống, liều 8mg/ngày (Valiera 2mg, Laboratorios Recalcine S.A, Chile) phối hợp với Progesterone dạng vi hạt đặt âm đạo (Utrogestan 200 mg, SEID, Barcelona, Spain) liều 400mg/12h trong 12 ngày. Định lượng βhCG sau 12 ngày chuyển phôi. Nếu có thai bệnh nhân tiếp tục hỗ trợ hoàng thể đến thai 7 tuần.

Các biến kết cục nghiên cứu

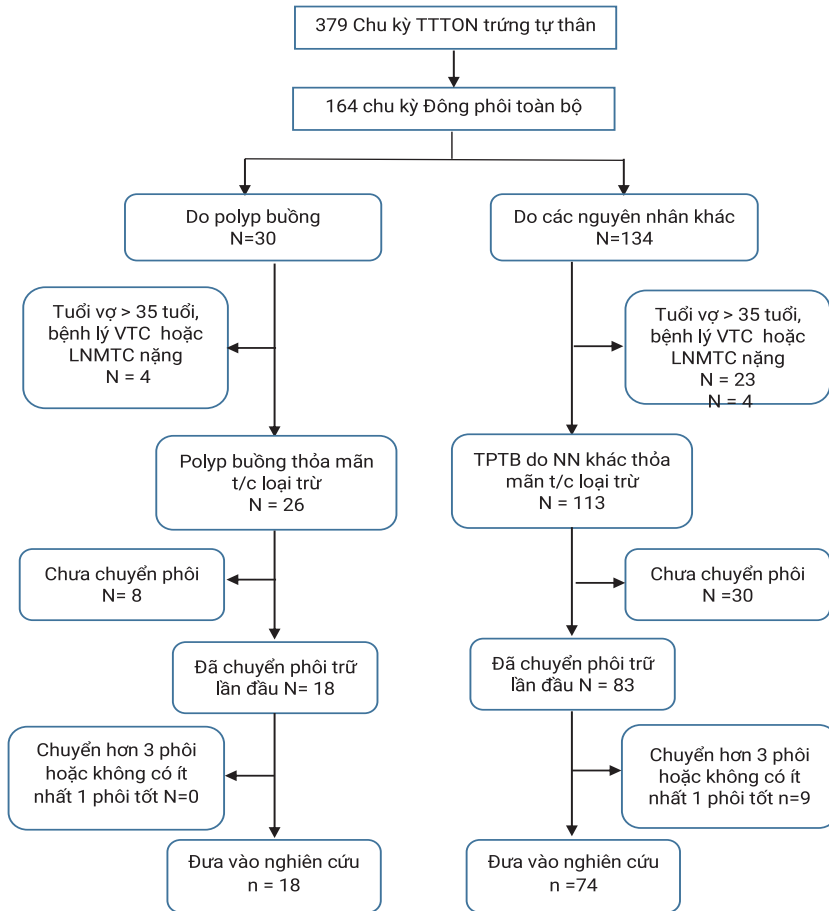
Đặc điểm cơ bản của bệnh nhân bao gồm tuổi, tiền sử có thai BMI, nồng độ nội tiết cơ bản, số ngày KTBT, tổng liều KTBT, nồng độ E2 đỉnh, số phôi chuyển, độ dày nội mạc tử cung. Định nghĩa thai sinh hóa khi nồng độ $\beta\text{hCG} \geq 25\text{IU/L}$, thai lâm sàng khi có sự hiện diện của túi thai trong buồng tử cung 2 tuần sau xét nghiệm βhCG . Thai diễn tiến được định nghĩa khi có hiện diện tim thai ở thời điểm thai 12 tuần.

Xử lý số liệu

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicagon III). Các biến phân loại

được thể hiện bằng số trường hợp và tỉ lệ phần trăm, trong khi biến liên tục phân phối chuẩn được thể hiện bằng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn. Các biến phân loại sẽ được so sánh giữa các nhóm bằng test thống kê Khi bình phương. So sánh các biến liên tục sử dụng One-way Anova test. Các thuật toán có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Sơ đồ 1. Sơ đồ nghiên cứu

Trong 379 chu kỳ KTBT-TTTON bằng trứng tự thân trong nghiên cứu của chúng tôi có 30 trường hợp phát hiện polyp buồng tử cung trong quá trình KTBT, chiếm tỉ lệ 7,9%.

Bảng 1. So sánh các đặc điểm bệnh nhân và quá trình KTBT-TTTON của các nhóm nghiên cứu

Thông số	Do polyp buồng (n= 18)	Do nguy cơ QKBT (n=50)	Do tăng P4 sớm (n=13)	Do các nguyên nhân khác (n=11)	Chung	P
Tuổi	31,6 \pm 3,0	28,2 \pm 3,2	30,6 \pm 3,2	29,3 \pm 3,3	29,3 \pm 3,3	0,001
BMI	20,0 \pm 1,9	20,8 \pm 2,1	20,6 \pm 1,6	20,6 \pm 2,3	20,7 \pm 2,3	0,542
Nồng độ AMH cơ bản (ng/ml)	5,53 \pm 5,16	7,67 \pm 3,96	5,68 \pm 5,31	4,12 \pm 2,09	6,5 \pm 4,4	0,042
Nồng độ E2 đỉnh (pg/mL)	4491,4 \pm 2692,2	7089,9 \pm 3338,7	4697,0 \pm 5621,3	2771,4 \pm 874,4	5740,6 \pm 3767,9	0,001
Tổng số ngày KTBT (ngày)	9,6 \pm 0,8	9,5 \pm 0,8	9,6 \pm 0,9	9,5 \pm 0,8	9,5 \pm 0,8	0,926
Tổng liều KTBT (IU)	2866,7 \pm 674,0	2781,0 \pm 586,8	2688,5 \pm 770,3	2776,3 \pm 659,5	2776,3 \pm 659,5	0,882
Số noãn trưởng thành	12,7 \pm 7,5	17,4 \pm 6,4	11,4 \pm 4,6	10,3 \pm 3,9	14,8 \pm 6,8	0,000

Số phôi tạo thành	10,8 ± 7,1	14,2 ± 6,4	9,4 ± 3,8	8,8 ± 4,5	12,2 ± 6,2	0,005
Số phôi trữ đông	7,7 ± 4,7	10,4 ± 4,8	7,1 ± 3,2	7,2 ± 4,2	9,02 ± 4,7	0,017

Đặc điểm của các bệnh nhân đông phôi toàn bộ được đưa vào nghiên cứu, bao gồm nhóm TPTB do polyp, TPTB do nguy cơ QKBT, TPTB do tăng Progesterone sớm và TPTB do các nguyên nhân khác. Tuổi trung bình ở nhóm polyp buồng cao hơn có ý nghĩa thống kê với các nhóm khác. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về BMI, tổng số ngày KTBĐT và tổng liều KTBĐT giữa các nhóm TPTB. Ngược lại, nồng độ AMH, nồng độ E2 đỉnh, số noãn trưởng thành, số phôi tạo thành và số phôi trữ đông được ở nhóm TPTB do nguy cơ QKBT cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm còn lại.

Bảng 2. Các đặc điểm của polyp buồng khi thực hiện nội soi và kết quả giải phẫu bệnh

Đặc điểm	n	%
Số lượng		
Đơn polyp	19	63,3
Đa polyp	11	36,7
Tổng	30	100
Kích thước		
< 10mm	22	73,3
≥ 10mm	8	26,7
Tổng		
Giải phẫu bệnh		
Polyp nội mạc	26	86,7
Polyp xơ	4	13,3
Polyp rau	0	0

Đặc điểm của polyp buồng tử cung trên nội soi buồng. Trong tổng số 30 trường hợp polyp buồng được phẫu thuật và làm giải phẫu bệnh ở chu kỳ tiếp theo, có 63,3% bệnh nhân là đơn polyp, đa polyp chiếm tỉ lệ 36,7%. Hầu hết các polyp có kích thước nhỏ < 10mm chiếm 73,3%. Chủ yếu kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật cắt polyp cho thấy 86,7% là polyp nội mạc.

Bảng 3. So sánh đặc điểm và kết quả chu kỳ chuyển phôi trữ lần đầu của các nhóm nghiên cứu

Thông số	Do polyp buồng (n=18)	Do nguy cơ QKBT (n=50)	Do tăng P4 sớm (n=13)	Do các nguyên nhân khác (n=11)	Chung (n=92)	P
Số phôi chuyển	2,6 ± 0,5	2,4 ± 0,5	2,5 ± 0,5	2,4 ± 0,7	2,5 ± 0,5	0,306
Độ dày nội mạc tử cung (mm)	10,1 ± 1,1	9,8 ± 0,9	10,2 ± 1,4	10,7 ± 1,2	10,0 ± 1,1	0,133
Tỷ lệ bhCG dương tính (%)	10 (55,6)	28 (56,0)	8 (61,5)	6 (54,5)	52 (56,5)	0,983
Tỷ lệ thai lâm sàng (%)	9 (50,0)	26 (52,0)	8 (61,5)	6 (54,5)	49 (53,3)	0,925
Tỷ lệ thai sinh hóa (%)	0	2 (4,0)	0	0	2 (2,2)	NS
Tỷ lệ sẩy thai (%)	1 (5,6)	4 (8,0)	1 (7,7)	2 (18,2)	8 (8,7)	NS
Tỷ lệ làm tổ (%)	26,9	32,7	23,1	27,3	29,5	0,782

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa số lượng phôi chuyển và nội mạc tử cung giữa các nhóm TPTB do các nguyên nhân khác nhau. Ngoài ra, tỷ lệ bhCG dương tính, tỷ lệ thai lâm sàng cao nhất ở nhóm TPTB do tăng P4 sớm nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ làm tổ ở nhóm TPTB do QKBT dường như cao hơn so với các nhóm TPTB do nguyên nhân khác, tuy nhiên sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. Phân tích hồi quy đa biến liên quan đến tỉ lệ có thai lâm sàng của chu kỳ chuyển phôi trữ ở các bệnh nhân đông phôi toàn bộ

Biến	Coefficient (B)	OR (95%CI)	Wald (x ²)	P
Tuổi vợ	-0,006	0,995 (0,876-1,129)	0,007	0,932
BMI	0,006	1,006 (0,838-1,208)	0,005	0,946
Nội mạc tử cung	0,067	1,069 (0,726-1,575)	0,114	0,736
Số phôi chuyển	0,091	1,095 (0,484-2,477)	0,047	0,827
Loại TPTB	0,099	1,105 (0,681-1,792)	0,162	0,687

Các biến độc lập bao gồm tuổi vợ, BMI, số phôi chuyển, nội mạc tử cung và nguyên nhân TPTB được đưa vào phân tích hồi quy đa biến liên quan đến tỉ lệ có thai lâm sàng sau chuyển phôi trữ. Kết quả cho thấy các yếu tố này không tác động đến tỉ lệ có thai lâm sàng sau chuyển phôi trữ của chu kỳ TTTON- đông phôi toàn bộ.

4. BÀN LUẬN

Polyp nội mạc tử cung là bệnh lý thường gặp nhất trong các bệnh lý của buồng tử cung. Mặc dù phổ biến, phần lớn các bệnh nhân có polyp nội mạc tử cung là không triệu chứng. Dreisley và cộng sự báo cáo tới 82% phụ nữ có giải phẫu bệnh học chẩn đoán polyp nội mạc tử cung là không có triệu chứng [26], điều này dẫn đến việc polyp nội mạc tử cung thường xuyên bị bỏ sót và chỉ tình cờ phát hiện khi đi khám hiếm muộn. Chẩn đoán polyp nội mạc tử cung thường dựa trên siêu âm 2D với hình ảnh một khối tăng âm ở nội mạc tử cung có bờ đều, chiếm một phần hoặc toàn bộ nội mạc tử cung [15], mặc dù vậy, các polyp nhỏ đôi khi có thể bỏ sót khi thực hiện siêu âm thông thường. Nhiều trường hợp polyp nội mạc tử cung chỉ có thể phát hiện trong quá trình KTBT [17,20,21], nguyên nhân có lẽ do nồng độ Estradiol tăng cao vượt mức sinh lý trong quá trình KTBT làm phát triển và tăng kích thước các polyp nội mạc tử cung nhỏ. Mối liên quan giữa Estrogen và polyp nội mạc tử cung đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu lâm sàng và thực nghiệm. Trên thực tế, polyp nội mạc tử cung hiếm khi được chẩn đoán trước tuổi dậy thì, tỉ lệ mắc bệnh đạt đỉnh quanh độ tuổi 50, và có mối liên qua giữa sử dụng Tamoxifen, lạc nội mạc tử cung với polyp nội mạc gợi ý rằng Estrogen kích thích nội mạc tử cung đóng vai trò quan trọng trong nguồn gốc xuất hiện của các polyp nội mạc tử cung. Hơn nữa, các thụ thể của estrogen và progesterone được chứng minh là hiện diện trong các polyp nội mạc ở các phụ nữ trước và sau mãn kinh cũng củng cố cho giả thuyết này [27].

Tần suất mắc polyp nội mạc tử cung trong dân số vô sinh được báo cáo trong nhiều nghiên cứu, phần lớn dựa trên nội soi buồng tử cung chẩn đoán trước chu kỳ TTTON; tuy nhiên tần suất xuất hiện polyp nội mạc tử cung trong quá trình KTBT rất ít được báo cáo. Hầu hết các báo cáo liên quan là báo cáo trường hợp, hoặc nghiên cứu mô tả trên nhóm bệnh nhân có polyp nhỏ vẫn chuyển phôi tươi [17,20,25]. Nghiên cứu hồi cứu chúng tôi ghi nhận có 7,9% bệnh nhân xuất hiện polyp trong quá trình KTBT-TTTON, bất kể các kích thước và vị trí, sau khi đã loại trừ các bệnh nhân phát hiện polyp trong quá trình thăm khám và trước khi thực hiện TTTON.

Về các đặc điểm của polyp, đa phần các polyp trong nghiên cứu của chúng tôi có kích thước nhỏ dưới 10mm, chiếm tỉ lệ 73,3%. Nghiên cứu của Tiras và cộng sự tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận hầu hết các polyp trong nghiên cứu của nhóm tác giả có kích thước từ 6-10 mm (78,6%) [20]. Về số lượng polyp, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 63,3% bệnh nhân chỉ có 1 polyp trong khi tỷ lệ này theo nghiên cứu của Isikoglu là hơn 80% [17].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của nhóm TPTB do nguy cơ QKBT thấp hơn, nồng độ AMH, nồng độ E2 đỉnh, số noãn trưởng thành, số phôi tạo thành và số phôi trữ đông được đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm TPTB do các nguyên nhân khác, trong đó có nhóm polyp buồng, điều này hoàn toàn phù hợp với đặc điểm bệnh nhân có dự trữ buồng trứng cao ở nhóm nguy cơ cao với QKBT. Đây có thể là một yếu tố nhiễu trong phân tích và so sánh tỉ lệ có thai cộng dồn giữa các nhóm, tuy nhiên yếu tố nhiễu này được hạn chế khi chúng tôi thực hiện so sánh kết cục các chu kỳ chuyển phôi trữ lần đầu tiên, với số lượng phôi và chất lượng phôi, độ dày nội mạc tử cung khá tương đồng giữa các nhóm ($p>0,05$).

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bhCG dương tính, tỉ lệ có thai lâm sàng, tỉ lệ làm tổ sau chuyển phôi trữ I giữa nhóm TPTB do polyp nội mạc tử cung và các nhóm TPTB do các nguyên nhân khác khác biệt không có ý nghĩa thống kê gợi ý các nguyên nhân trữ phôi toàn bộ không ảnh hưởng đến kết cục chuyển phôi trữ. Phân tích hồi quy đa biến xem xét các yếu tố tác động đến tỉ lệ có thai lâm sàng bao gồm tuổi, số phôi chuyển, nội mạc tử cung, BMI và nguyên nhân trữ phôi toàn bộ cũng nhận thấy tất cả các yếu tố độc lập này không tác động đến tỉ lệ có thai sau chuyển phôi trữ. Việc cắt bỏ polyp nội mạc tử cung sau đó chuyển phôi trữ mang lại cơ hội có thai tương tự với các phụ nữ chuyển phôi trữ do các nguyên nhân khác không phải bệnh lý buồng tử cung. Nhìn lại y văn, bằng chứng hiện tại ủng hộ việc cắt bỏ polyp nội mạc tử cung trước khi thực hiện chu kỳ TTTON [28], và dường như thời gian chờ đợi sau phẫu thuật cắt bỏ polyp nội mạc và thực hiện chu kỳ TTTON hay chuyển phôi trữ không ảnh hưởng đến tỉ lệ thành công của chuyển phôi

[29,30]. Mặc dù vậy, việc xử trí các polyp nội mạc tử cung chẩn đoán mới trong quá trình KTBT-TTTON vẫn còn bàn cãi [15,20]. Một vài nghiên cứu cho thấy cắt bỏ nội mạc tử cung mới được chẩn đoán làm giảm tỷ lệ sẩy thai [19], gia tăng tỷ lệ thai lâm sàng [31,32] và tỉ lệ trẻ sinh ra sống [33]. Ngược lại, nhiều nghiên cứu cho thấy phẫu thuật này là không mang lại lợi ích. Nghiên cứu của Lass và cộng sự thực hiện trên 83 bệnh nhân mới được chẩn đoán polyp nội mạc tử cung có kích thước < 20mm được phân làm 2 nhóm. Nhóm 1 bao gồm 49 bệnh nhân vẫn chuyển phôi tươi mà không cắt polyp trong khi nhóm 2 gồm 34 bệnh nhân phẫu thuật nội soi cắt polyp ngay sau chọc hút trứng và chuyển phôi trữ sau đó. Lass và cộng sự không tìm thấy sự khác biệt về tỉ lệ mang thai giữa hai nhóm này, đồng thời tỉ lệ có thai của nhóm 1 tương đồng với tỉ lệ có thai nói chung của trung tâm TTTON trong cùng khoảng thời gian. Mặc dù vậy, tỉ lệ sẩy thai có xu hướng cao hơn ở nhóm này nhưng sự khác biệt không đạt mức ý nghĩa thống kê [19]. Tương tự, Iskoglu và cộng sự kết luận rằng phẫu thuật nội soi buồng cắt các polyp nội mạc tử cung nhỏ hơn 15mm không cải thiện tỉ lệ có thai [18]. Tiras và cộng sự so sánh kết cục chuyển phôi tươi giữa nhóm có cắt polyp trước khi TTTON so với nhóm chứng không có cắt polyp trước đó, và giữa nhóm có polyp phát hiện trong quá trình KTBT với nhóm chứng không có polyp, các nhóm nghiên cứu và nhóm chứng tương đồng về tuổi, BMI, nguyên nhân vô sinh...; kết luận tỉ lệ có thai, tỉ lệ sẩy thai, tỉ lệ trẻ sinh ra sống giữa các nhóm này [21]. Check và cộng sự thực hiện nghiên cứu hồi cứu cũng không nhận thấy sự khác biệt về tỉ lệ làm tổ, tỉ lệ thai lâm sàng, và tỉ lệ trẻ sinh ra sống sau khi chuyển phôi tươi giữa nhóm bệnh nhân mới được chẩn đoán polyp nội mạc so với nhóm không có polyp [25]. Gần đây nhất, Elias và cộng sự thực hiện một nghiên cứu hồi cứu trên cỡ mẫu lớn, cho thấy không khác biệt về tỉ lệ làm tổ, tỉ lệ có thai lâm sàng, tỉ lệ sẩy thai hay tỉ lệ trẻ sinh ra sống ở các phụ nữ có hay không có polyp nội mạc tử cung mới được chẩn đoán. Tuy nhiên nhóm nghiên cứu nhận thấy tỉ lệ mang thai sinh hóa ở bệnh nhân polyp nội mạc tử cung mới được chẩn đoán cao hơn so với nhóm chứng, đặt ra giả thuyết rằng các polyp nội mạc tử cung nhỏ có thể tạo ra môi trường có hại cho sự phát triển sớm của phôi sau khi làm tổ; tuy nhiên nếu phôi vượt qua được giai đoạn này, nguy cơ sẩy thai trong tương lai chủ yếu liên quan đến các bất thường lệch bội hoặc các yếu tố nội mạc tử cung khác [20]. Trong nhiều cách tiếp cận quản lý bệnh nhân có polyp nội mạc tử cung mới được chẩn đoán trong quá trình KTBT-TTTON, nghiên cứu của chúng tôi ủng hộ chiến lược đông phôi toàn bộ và phẫu thuật nội soi cắt bỏ polyp, thể hiện qua tỷ lệ có thai và tỉ lệ làm tổ vẫn không bị ảnh hưởng sau phẫu thuật do tổn hại hoặc nguy cơ dính buồng tử cung như một vài tác giả lo ngại.

Điểm mạnh của nghiên cứu này là nghiên cứu đầu tiên so sánh kết cục chu kỳ chuyển phôi trữ đầu tiên sau phẫu thuật cắt polyp so với các chu kỳ chuyển phôi trữ đầu tiên sau TPTB do các nguyên nhân khác. Mặc dù vậy, nghiên cứu của chúng tôi vẫn tồn tại một số hạn

chế. Thứ nhất, các bệnh nhân không được siêu âm bơm buồng hoặc nội soi buồng tử cung trước các chu kỳ TTTON nên có thể có những bệnh nhân có nội mạc tử cung nhỏ tồn tại từ trước bị bỏ sót chứ không hoàn toàn là polyp mới được chẩn đoán trong quá trình TTTON. Thứ hai nghiên cứu chúng tôi là một nghiên cứu hồi cứu với cỡ mẫu nhỏ, do đó các nhóm bệnh nhân vẫn không hoàn toàn đồng nhất, một vài test thống kê chưa đủ độ tin cậy và rất khó để dự đoán các kết quả của nghiên cứu liệu có đúng trong tương lai.

5. KẾT LUẬN

Tỉ lệ polyp nội mạc tử cung mới được chẩn đoán trong quá trình KTBT-TTTON là 7,9%. Tỉ lệ có bhCG dương tính, tỉ lệ có thai lâm sàng, tỉ lệ làm tổ của nhóm bệnh nhân chuyển phôi trữ sau khi phẫu thuật cắt polyp nội mạc tử cung lần lượt là 55,6%; 50% và 26,9%; tương đồng với các nhóm TPTB do các nguyên nhân khác. Không có mối liên quan nào giữa các yếu tố độc lập bao gồm tuổi, BMI, số phôi chuyển, nội mạc tử cung và nguyên nhân đông phôi toàn bộ và tỉ lệ có thai lâm sàng của chu kỳ chuyển phôi trữ sau TPTB. Đông phôi toàn bộ và phẫu thuật nội soi buồng cắt polyp nội mạc tử cung sau đó chuyển phôi trữ ở các chu kỳ tiếp theo là một lựa chọn mang lại tỉ lệ có thai phù hợp. Tuy nhiên cần các nghiên cứu tiến cứu với cỡ mẫu lớn được thực hiện để xác thực các phát hiện trong nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kim SM, Kim JS. A Review of Mechanisms of Implantation. *Dev Reprod.* 2017;21(4):351-359.
2. Bashiri, A., Halper, K.I. & Orvieto, R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018; 16, 121
3. M. M. Carneiro, "What is the role of hysteroscopic surgery in the management of female infertility? A review of the literature," *Surg Res Pract.* 2014;2014:105412.
4. Elsetohy KA, Askalany AH, Hassan M, Dawood J. Routine office hysteroscopy prior to ICSI vs ICSI alone in patients with normal transvaginal ultrasound: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;29:193-99. †
5. Cenksoy P, Ficicioglu C, Yildirim G, Yesiladali M. Hysteroscopic findings in women with recurrent IVF failures and the effect of correction of hysteroscopic findings on subsequent pregnancy rates. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287:357-60.
6. Doldi N, Persico P, Di Sebastiano F, Marsiglio E, De Santis L, Rabellotti E et al. Pathological findings in hysteroscopy before in-vitro fertilization-embryo transfer. *Gynecol Endocrinol.* 2005;21:235-37.
7. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril.* 2008;89:1-16
8. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update.*

2010;16:1-11

9. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BW, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;C D009461
10. Hinckley MD, Milki AA. 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings. *JSLs*. 2004;8:103–107
11. Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2010;25:1959–1965.
12. Makrakis E, Hassiakos D, Stathis D, et al. Hysteroscopy in women with implantation failures after in vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16:181–187.
13. Zhang Y, Zhang Y, Yu Q, Guo Z, Ma J, Yan L. Higher Prevalence of Endometrial Polyps in Infertile Patients with Endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2018;83:558-563. Chami AA, Saridogan E. Endometrial Polyps and Subfertility. *The Journal of Obstetrics and Gynecology*
14. Pereira N, Petrini AC, Lekovich JP, Elias RT, Spandorfer SD. Surgical Management of Endometrial Polyps in Infertile Women: A Comprehensive Review. *Surg Res Pract*. 2015;2015:914390.
15. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med*. 2019;7:2050312119848247.
16. Lin YH, Huang LW, Seow KM, Hwang JL. Hysteroscopic surgery can be performed around the day of ovulation without affecting implantation. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012;51(3):469-470.
17. Isikoglu, M., Berkkanoglu, M., Senturk, Z., Coetzee, K., Ozgur, K.. Endometrial polyps smaller than 1.5 cm do not affect ICSI outcome. *RBM online*. 2006;12, 199–204.
18. Lass, A., Williams, G., Abusheikha, N., Brinsden, P. The effect of endometrial polyps on outcomes of in vitro fertilization (IVF) cycles. *J Assist Reprod. Genet*. 1999;16, 410–415.
19. Elias RT, Pereira N, Karipcin FS, Rosenwaks Z, Spandorfer SD. Impact of newly diagnosed endometrial polyps during controlled ovarian hyperstimulation on in vitro fertilization outcomes. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(4):590-594.
20. Tiras B, Korucuoglu U, Polat M, Zeyneloglu HB, Saltik A, Yarali H. Management of endometrial polyps diagnosed before or during ICSI cycles. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(1):123-128.
21. Zhu, X., Ye, H. & Fu, Y. The effect of frozen-thawed embryo transfer performed concurrently with hysteroscopy on the reproductive outcomes during assisted reproductive treatments. *Sci Rep*. 2017;7:11852.
22. Perez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod*. 2005;20:1632–35.
23. Liu C, Zhao J, Chen H. The Value of Hysteroscopy before the First IVF/ ICSI Treatment Cycle in Patients with Endometrial Polyp. *Clin Surg*. 2019; 4: 2448.
24. Check JH, Bostick-Smith CA, Choe JK, et al. Matched controlled study to evaluate the effect of endometrial polyps on pregnancy and implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2011; 38(3): 206–208.
25. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, et al. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 33(1): 102–108.
26. Ozdamar O, Gun I, Sofuoglu K. The assessment of the relationship between endometrial polyps and basal serum Estradiol levels in infertility patients. *Gulhane Tip Derg*. 2016;58:74-77.
27. Afifi K., Anand S., Nallapeta S., and Gelbaya TA. Management of endometrial polyps in subfertile women: a systematic review. *Eur J Obstet Gyn R B*. 2010; 151(2);117–121.
28. Eryilmaz O.G, Gulerman C., Sarikaya E., Yesilyurt H., Karsli F, and Cicek N. Appropriate interval between endometrial polyp resection and the proceeding IVF start. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(6):1753–1757.
29. Pereira N, Amrane S, Estes J. L., Lekovich J. P., Elias R. T, Chung P, Rosenwaks Z. Does the time interval between hysteroscopic polypectomy and start of in vitro fertilization affect outcomes? *Fertil Steril*. 2016;105:539-44.
30. Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis. Pregnancy rate after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;277(5):395-99.
31. Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, Iwasaki S, Kawamura T. Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertile patients. *Fertil Steril*. 2009;90(1):180-182.
32. Varasteh NN, Neuwirth R.S., Levin B, Kelz MD. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstet Gynecol*. 1999;94(2):168-71.