

# Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN VÀ VÔ SINH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH • TẬP 47

## UNG THƯ PHỤ KHOA



Nhà xuất bản Tổng hợp  
Thành phố Hồ Chí Minh

# MỤC LỤC Y HỌC SINH SẢN TẬP 47

## UNG THƯ PHỤ KHOA

- 06 < Điều trị khối u buồng trứng giáp biên ác tính  
Nguyễn Thị Ngọc Phượng, Hồ Ngọc Anh Vũ
- 10 < Ung thư nội mạc tử cung: đánh giá trước điều trị  
Lê Thị Thu Hà
- 12 < Ung thư nội mạc tử cung: phân giai đoạn và điều trị phẫu thuật  
Lê Thị Thu Hà
- 15 < Vai trò của X-quang trong tầm soát ung thư vú  
Hồ Hoàng Thảo Quyên
- 18 < Siêu âm vú đàn hồi: một kiểu mẫu mới trong chẩn đoán hình ảnh vú  
Phan Thị Mai Hoa
- 23 < Phẫu thuật nội soi trong điều trị ung thư buồng trứng  
Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Thân Trọng Thạch
- 27 < Ảnh hưởng của điều trị ung thư đối với hệ sinh sản và bảo tồn khả năng sinh sản ở phụ nữ  
Lê Khắc Tiến, Lê Long Hồ
- 31 < Bảo tồn khả năng sinh sản ở nữ giới  
Nguyễn Khánh Linh
- 35 < Phẫu thuật bằng robot – gương mặt mới trong phẫu thuật ngoại phụ khoa  
Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Thân Trọng Thạch
- 39 < Tăng huyết áp mạn tính: đại cương và quản lý trước khi mang thai  
Bùi Quang Trung
- 43 < Ngồi móng: mổ lấy thai hay sinh ngã âm đạo  
Vương Tú Như
- 46 < Xét nghiệm chẩn đoán nhiễm trùng huyết sơ sinh  
Phan Đăng Nghị
- 49 < Nội mạc tử cung mỏng trong hỗ trợ sinh sản: cập nhật chẩn đoán và điều trị  
Lê Thị Ngân Tâm
- 56 < Hiệu quả của Dienogest trong điều trị đau do lạc nội mạc tử cung  
Lê Khắc Tiến, Giang Huỳnh Như
- 64 < Chất lượng noãn trên bệnh nhân lạc nội mạc tử cung  
Lê Thị Ngân Tâm
- 72 < Kỹ thuật chuyển phôi  
Hồ Ngọc Anh Vũ
- 76 < Đồng thuận ASRM về vô tinh ở nam giới  
Lê Khắc Tiến, Mai Đức Tiến
- 82 < Tinh hoàn ẩn và vô sinh nam  
Dương Quang Huy

## JOURNAL CLUB

- 86 < Khuyến cáo mới của ACOG trong thực hành phụ khoa: Vai trò của siêu âm phụ khoa trong đánh giá nội mạc tử cung ở bệnh nhân xuất huyết sau mãn kinh
- 88 < NSAIDs không làm tăng huyết áp dài đẳng giai đoạn hậu sản
- 89 < Kết cục chu sinh ở thai phụ tăng huyết áp mạn tính nhưng có huyết áp bình thường trước 20 tuần tuổi thai
- 90 < [ACOG Committee Opinion] Sử dụng Aspirin liều thấp trong thai kỳ
- 92 < TIN ĐÀO TẠO Y KHOA LIÊN TỤC
- 02 < LỊCH HOẠT ĐỘNG ĐÀO TẠO LIÊN TỤC HOSREM

## MỜI VIẾT BÀI Y HỌC SINH SẢN

Chuyên đề tập 49: “MÃN KINH”  
Tập 49 sẽ xuất bản vào tháng 3/2019.  
Hạn gửi bài cho tập 49 là 30/11/2018.

Chuyên đề tập 50: “HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG”  
Tập 50 sẽ xuất bản vào tháng 6/2019.  
Hạn gửi bài cho tập 50 là 28/02/2019.

Tập sách sẽ ưu tiên đăng tải các bài viết thuộc chủ đề như đã nêu ra ở từng tập. Ngoài ra, các bài viết khác trong lĩnh vực sức khỏe sinh sản có nội dung hay, hấp dẫn và mang tính cập nhật thông tin - kiến thức cũng sẽ được lựa chọn. Quy cách: 2.000 - 3.000 từ, font Times New Roman/Arial, bảng biểu rõ ràng, hình ảnh rõ và chất lượng cao, phần tài liệu tham khảo chính ở cuối bài vui lòng chỉ chọn 5 - 7 tài liệu tham khảo chính (quan trọng hoặc được trích dẫn nhiều nhất). **Journal Club** là chuyên mục nhằm giới thiệu đến độc giả các bài báo, đề tài quan trọng xuất hiện trên y văn trong thời gian gần, mang tính cập nhật cao. Quy cách bài cho mục Journal Club: 500-1.000 từ, bảng biểu rõ ràng và đính kèm y văn gốc.

Để gửi bài duyệt đăng, vui lòng liên hệ: BS. Huỳnh Thị Tuyết (huynhthituyet@hosrem.vn), văn phòng HOSREM (hosrem@hosrem.vn).

Để gửi trang quảng cáo, vui lòng liên hệ: Anh Bá Đức (ngoduc@hosrem.vn, 0934.024.906).

Hội viên liên kết Bạch kim 2018



MERCK



Hội viên liên kết Vàng 2018



Abbott



# CHẤT LƯỢNG NOÃN TRÊN BỆNH NHÂN LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG

**Lê Thị Ngân Tâm**

Bệnh viện Mỹ Đức Phú Nhuận



## GIỚI THIỆU

Cơ chế tại sao lạc nội mạc tử cung lại gây vô sinh hiện nay vẫn chưa được rõ ràng. Trước đây các nhà khoa học cho rằng biến dạng tử cung và tắc nghẽn ống dẫn trứng do các tổn thương tại vùng chậu là nguyên nhân gây ra. Ngoài ra còn một số các nguyên nhân khác cũng được cho là gây vô sinh, nhưng chưa được sáng tỏ là: bệnh làm thay đổi đáp ứng viêm qua trung gian các cytokine ở nội mạc tử cung chính vị và lạc vị, làm giảm khả năng tiếp nhận làm tổ của nội mạc tử cung và làm giảm chất lượng noãn. Các nhà khoa học cũng thấy, chất lượng noãn giảm có thể gây ra các kết cục sản khoa bất lợi. Cho nên, kiến thức về lạc nội mạc tử cung và chất lượng noãn là nền tảng để tư vấn và điều trị bảo tồn khả năng sinh sản cho các bệnh nhân mắc phải. Thêm vào đó, hiện nay việc trữ đông noãn và bảo tồn mô buồng trứng đều phải xem xét quá trình tạo noãn, do đó nếu không chú ý sự ảnh hưởng của lạc nội mạc tử cung đến noãn, đến quá trình trữ và rã đông noãn trên người bệnh, thì nó có thể là vấn đề ảnh hưởng xấu về sau cho bệnh nhân. Tuy nhiên, vì lý do y đức, nên hiểu biết về ảnh hưởng của lạc nội mạc tử cung đối với chất lượng noãn bị hạn chế. Các nghiên cứu sinh học về bệnh thường chỉ là gián tiếp, ví dụ như người ta chỉ được phép nghiên cứu về tế bào hạt hay dịch nang trên noãn người có lạc nội mạc tử cung để đánh giá chất lượng noãn của họ.

Và cho đến hiện nay chưa có một đánh giá nào toàn diện - rõ ràng về học thuật và lâm sàng đưa ra

quan điểm là đồng ý hay bác bỏ ý kiến cho rằng lạc nội mạc tử cung ảnh hưởng lên chất lượng noãn. Về phương diện lâm sàng, đánh giá noãn gián tiếp dựa vào chất lượng phôi, tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ sinh sống và một vài yếu tố khác cũng được xem như là yếu tố đánh giá gián tiếp chất lượng noãn là tỷ lệ làm tổ và sẩy thai.<sup>[33]</sup>

## CÁC BIẾN ĐỔI GÂY BẤT LỢI CHO SINH SẢN TRÊN BỆNH NHÂN LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG

Trên người lạc nội mạc tử cung xảy ra một số biến đổi, mà người ta cho rằng các biến đổi sẽ bất lợi cho sinh sản: rối loạn điều hòa sinh tổng hợp steroid và rối loạn môi trường dịch nang.

### Rối loạn điều hòa sinh tổng hợp steroid

Quá trình tổng hợp hormone steroid thông qua cơ chế 2 tế bào – 2 gonadotropin. Các tế bào hạt có nguồn gốc từ các tế bào cận tiết điều tiết hoạt động của P450 aromatase – là enzyme chính điều khiển quá trình sinh tổng hợp 17 $\beta$ -estradiol (E2) thông qua quá trình thơm hóa androgen. E2 cần thiết cho sự phát triển của nang noãn và tạo điều kiện cho noãn trưởng thành đến giai đoạn MII – có khả năng thụ tinh.<sup>[44]</sup>

Lạc nội mạc tử cung xuất hiện sẽ gây hại cho quá trình phát triển của nang noãn và được mô tả như sau: thay đổi chu trình tế bào tại buồng trứng, gia tăng chết tế bào (apoptosis) và rối loạn điều hòa phát triển và trưởng thành của tế bào hạt do các



thay đổi về mặt phân tử và giảm biểu hiện của P450 aromatase trên buồng trứng.<sup>[32]</sup>

Phụ nữ bị lạc nội mạc tử cung, có sự mất cân bằng sản xuất estrogen: nồng độ E2 thấp ngay cả khi LH bắt đầu tăng và lúc sắp phóng noãn<sup>[46]</sup>. Trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản, vào ngày khởi động trưởng thành noãn với hCG thì nồng độ E2 cũng thấp hơn so với các phụ nữ không có lạc nội mạc tử cung. Và sau phóng noãn, progesterone cũng chế tiết bất thường và gây ảnh hưởng đến sự trưởng thành của noãn.<sup>[17]</sup>

### Rối loạn môi trường dịch nang

Có vài nghiên cứu mô tả về sự thay đổi các yếu tố trong dịch nang của người bị lạc nội mạc tử cung. Mức độ nặng của bệnh theo Hiệp hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ năm 1997 (American Society for Reproductive Medicine – ASRM) có liên quan đến sự thay đổi này.

- Trong dịch nang của người bệnh, nồng độ estradiol thấp và progesterone cao hơn khi so với người không bệnh. Phát hiện này cho biết sự suy yếu quá trình tổng hợp steroid có thể ảnh hưởng trực tiếp lên môi trường trong nang noãn.<sup>[16,47]</sup>

- Ghi nhận từ một số các nghiên cứu, lạc nội mạc tử cung dù ở giai đoạn đầu cũng làm tăng các gốc tự do tạo ra từ quá trình oxy hóa trong dịch nang, gây mất cân bằng quá trình oxy hóa trong nang, thúc đẩy gia tăng giảm phân bất thường và không ổn định cấu trúc nhiễm sắc thể, gây giảm chất lượng noãn.<sup>[6,25]</sup> Sự gia tăng các sản phẩm oxy hóa trong dịch nang của người bị lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng gần đây được cho là nguyên nhân gây bất thường thai vô sắc. Da Broi và cộng sự ghi nhận, trong dịch nang của người bị lạc nội mạc tử cung mức độ vừa và nặng có sự gia tăng 8 - hydroxyl - 2' - deoxyguanosine – chất chỉ thị cho quá trình oxy hóa gây hại cho DNA.<sup>[8,9]</sup> Trong các yếu tố oxy hóa đó, brain - derived neurotrophic factor là yếu tố liên kết - bảo vệ tế bào trong stress oxy hóa và có vai trò trong quá trình tạo nang, sự thay đổi đa dạng trong kiểu gene mã hóa cho yếu tố này có liên quan đến hiếm muộn trên bệnh nhân lạc nội mạc tử cung. Trên bệnh nhân có lạc nội mạc tử cung, trong dịch nang thành phần brain - derived neurotrophic

factor thấp, số noãn trưởng thành thu được ít ( $p < 0,01$ ), số noãn thụ tinh thấp ( $p < 0,01$ ) khi so sánh với người không bệnh.<sup>[41,50]</sup> Nang lạc nội mạc cũng sẽ tiết ra một chất oxy hóa có hại được tạo ra từ sắt, người ta thấy rằng noãn của các nang nằm cạnh các nang lạc nội mạc tử cung trên buồng trứng, có chất lượng kém hơn noãn của các nang đối bên và không bị lạc nội mạc buồng trứng.<sup>[31]</sup>

Nhưng kết quả trên hiện còn chưa rõ ràng. Nakagawa và cộng sự cho biết, không tìm thấy có dấu hiệu tăng các sản phẩm oxy hóa trong dịch nang của người có lạc nội mạc tử cung khi so với người không bệnh. Santanam và cộng sự cho rằng, khi dùng vitamin C và E bổ sung như là một chất chống oxy hóa làm giảm myeloperoxidase (MPO) – là sản phẩm oxy hóa có hại sinh ra trong quá trình viêm, có trong dịch nang ở bệnh nhân làm IVF có lạc nội mạc tử cung mức độ nặng, nhằm cải thiện chất lượng noãn. Liệu pháp điều trị này cần thêm bằng chứng để chứng minh lợi ích.<sup>[24,34]</sup>

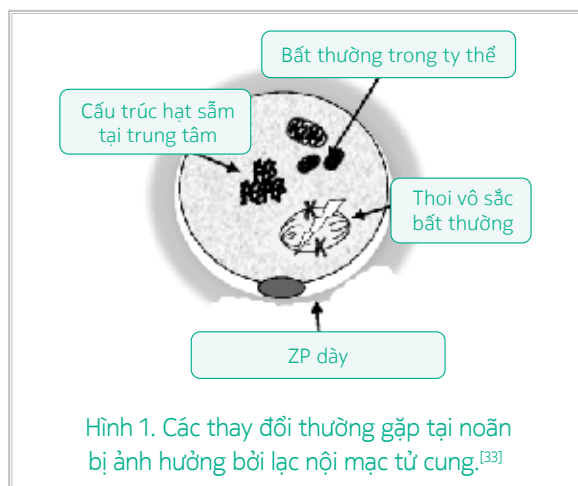
- Biến đổi nồng độ của các cytokine có liên quan đến sự trưởng thành của noãn ở dịch nang như: IL-8 và IL-12. Sự thay đổi này là hậu quả từ quá trình viêm diễn ra trên người lạc nội mạc tử cung, Các nhà khoa học cũng ghi nhận sự thay đổi của các cytokine tiền viêm trong khoảng mô đệm giữa các nang noãn và trong dịch nang của bệnh nhân làm IVF có lạc nội mạc tử cung mức độ trung bình và nặng, so sánh với nhóm làm IVF vì nguyên nhân tai vôi thì thấy IL-8 và IL-12 có dấu hiệu tăng cao trên nhóm bệnh. Điều này đặt ra giả thuyết, liệu có phải IL-8 và IL-12 sẽ phải có nồng độ thấp trong dịch nang thì noãn mới trưởng thành. Và sự thay đổi này được cho là làm giảm chất lượng của noãn.<sup>[39,45]</sup>

Ngoài ra, các IL viêm trong dịch ổ bụng cũng có nồng độ cao trên người bệnh. Đây là yếu tố được xem là gây hại, tác động gián tiếp gây bất thường thai vô sắc của noãn, nhưng các nghiên cứu này chỉ thực hiện trên động vật, chưa thực hiện trên noãn người.<sup>[32]</sup>

### CÁC MARKER ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG NOÃN TRÊN LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG

Vì lý do đạo đức, các nghiên cứu về chất lượng

noãn thường được đánh giá gián tiếp thông qua các tế bào cumulus quanh noãn và/hoặc các thành phần trong dịch nang. Tuy nhiên, các quan sát gián tiếp này có phản ánh thật sự chất lượng của noãn hay không và các thành phần của nang noãn được đánh giá có vai trò thật sự là gì đối với noãn hiện còn đang được tìm hiểu. (Hình 1)



### Thay đổi về hình dạng noãn

Chất lượng noãn thường được đánh giá qua hình thái bên ngoài và cấu trúc phân tử bên trong, nhưng thật sự kiến thức này trên con người được biết rất ít, vì các nghiên cứu trực tiếp trên noãn người rất ít và số lượng noãn MII trong các nghiên cứu hiện có cũng rất ít.

Và người ta dùng các noãn chưa trưởng thành không được sử dụng trong các chu kỳ IVF để thực hiện nghiên cứu tìm hiểu về sự thay đổi hình dạng của noãn. Qua nhiều nghiên cứu người ta kết luận: dựa vào hình dạng ngoài của noãn để đánh giá chất lượng noãn là không chính xác. Các giả thuyết cho rằng nếu xuất hiện các không bào/cấu trúc dạng hạt ở bào tương noãn thì sẽ ảnh hưởng xấu đến việc thụ tinh. Tuy nhiên, việc đánh giá này rất chủ quan, chủ yếu dựa vào kinh nghiệm của người đánh giá và chất lượng ánh sáng của kính hiển vi. Thêm nữa, hình dạng của noãn còn bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác như: quá trình kích thích buồng trứng hay sự ảnh hưởng của môi trường hormone. Vì vậy khả năng dự đoán kết cục lâm sàng IVF khi dựa vào hình dạng noãn cần được đánh giá nhiều hơn nữa ở các nghiên cứu trong tương lai.<sup>[28]</sup>

Goud và cộng sự thực hiện đánh giá noãn chưa trưởng thành thu được khi IVF của bệnh nhân hiếm muộn có lạc nội mạc tử cung và nhóm chứng là noãn chưa trưởng thành làm IVF vì các nguyên nhân khác. Tác giả thấy rằng, noãn của người có lạc nội mạc tử cung thường bị mất lớp tế bào hạt bên ngoài và màng ZP dày, gây khó khăn cho việc thụ tinh, sự phân hủy của ZP và khả năng thoát màng của phôi và quá trình làm tổ. Hơn nữa, các noãn GV và MI của bệnh nhân có lạc nội mạc tử cung khi làm IVM thì ít phát triển thành MII hơn so với nhóm chứng.<sup>[18]</sup> Một nghiên cứu hồi cứu khác cũng đánh giá hình dạng noãn ở người lạc nội mạc tử cung và ghi nhận, noãn của bệnh nhân có lạc nội mạc tử cung thường xuất hiện các hạt sẫm màu ở vùng trung tâm bào tương noãn.<sup>[7]</sup> Người ta ghi nhận lạc nội mạc tử cung gây ảnh hưởng xấu đến khả năng phát triển của phôi giai đoạn đầu, nhưng không đề cập đến chất lượng của phôi nang như thế nào trên người bệnh.<sup>[5]</sup>

### Bất thường thoi vô sắc

Bình thường các sợi của thoi vô sắc trong noãn kết dính lại, tạo ra một cấu trúc thoi vô sắc nằm riêng rẽ, và ta không phân biệt được các sợi của chúng với nhau. Khi vào quá trình giảm phân, các sợi của thoi vô sắc tách ra một cách có trật tự, giúp cho các nhiễm sắc tử phân chia đồng đều về 2 cực. Khi cấu trúc của thoi vô sắc bị phá vỡ sẽ làm cho sự phân chia đồng đều và trật tự của các nhiễm sắc tử bị rối loạn, và ảnh hưởng khả năng thụ tinh. Trong các chu kỳ ICSI, người ta thấy các noãn có thoi vô sắc bình thường có tỷ lệ thụ tinh tốt hơn các noãn có thoi vô sắc bất thường và cũng có số phôi đẳng bội nhiều hơn.<sup>[43]</sup> Vì thế thời gian gần đây người ta xem hình thái của thoi vô sắc là một tiêu chuẩn đánh giá chất lượng noãn, kéo theo sự phát triển của các công cụ hỗ trợ để nhìn thấy được cấu trúc này.

Theo một số nghiên cứu phân tích hình thái thoi vô sắc của noãn trong các chu kỳ IVM trên bệnh nhân có lạc nội mạc tử cung và nhóm chứng là nhóm hiếm muộn có nguyên nhân tai vôi, kết quả phân tích cho thấy tỷ lệ giảm phân bất thường (phá vỡ cấu trúc thoi vô sắc và rối loạn phân ly của nhiễm sắc thể) của cả hai nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa

thống kê, nhưng noãn người lạc nội mạc tử cung mức độ trung bình và nặng có dấu hiệu giảm tỷ lệ thụ tinh. Nhưng thai vô sắc bất thường có xu hướng tăng ở nhóm bệnh nhân hiếm muộn có kèm lạc nội mạc tử cung.<sup>[13,18]</sup>

Kết luận là thấy được thai vô sắc trong quá trình giảm phân là một marker đánh giá chất lượng noãn. Trên bệnh nhân hiếm muộn có lạc nội mạc tử cung cần thêm các nghiên cứu xác định tình trạng của thai vô sắc và các yếu tố cụ thể gây hại cho nó.

### **Số lượng ty thể trong nội bào thấp và bất thường**

Trong tế bào chất của noãn trưởng thành có hơn 105 ty thể, nhiều hơn khi so với các cấp độ tế bào khác.<sup>[35]</sup> Ty thể bất thường và bị phá vỡ nhiều, có thể gây ảnh hưởng đến quá trình thụ tinh và phát triển của phôi.<sup>[2,15]</sup>

Lạc nội mạc tử cung cũng gây ảnh hưởng tương tự lên bào tương noãn. Nhưng hiện tại chỉ có 1 nghiên cứu của Xu và cộng sự là đánh giá mối liên qua giữa lạc nội mạc tử cung và cấu tạo vi thể của noãn trong các chu kỳ thụ tinh ống nghiệm – ICSI. Nghiên cứu này có 50 MII từ bệnh nhân được chẩn đoán lạc nội mạc tử cung ít/nhẹ qua nội soi so với nhóm chứng là noãn của các bệnh nhân hiếm muộn do tai vôi hoặc do yếu tố chồng. Họ dùng kính hiển vi điện tử (transmission electron microscopy – TEM) khảo sát và thấy rằng, trong nhân của noãn ở phụ nữ bị lạc nội mạc tử cung, hạt nhân xuất hiện nhiều, có sự phân chia chromatin và hạt nhân to hơn so với nhóm chứng. Thêm vào đó, noãn của nhóm có lạc nội mạc tử cung có ty thể bất thường nhiều (có không bào nhỏ, không bào phình to dị dạng, hoặc ẩn). Khi dùng kỹ thuật phản ứng khuếch đại gene (Polymerase Chain Reaction – PCR) định lượng thì thấy số lượng DNA ty thể ở noãn của người lạc nội mạc tử cung giảm hơn so với nhóm chứng, không có sự khác biệt về mặt hình thái được tìm thấy ở thai vô sắc, bộ máy golgi, và lớp tế bào hạt giữa 2 nhóm đối tượng nghiên cứu. Và tác giả kết luận, lượng DNA của ty thể thấp là một dấu hiệu cho thấy chất lượng noãn giảm trên bệnh nhân lạc nội mạc tử cung. Không may là không có dữ liệu lâm sàng cho vấn đề này.<sup>[48]</sup>

## **ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG NOÃN Ở BỆNH NHÂN LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG TRÊN LÂM SÀNG**

Vì không thể trực tiếp đánh giá chất lượng noãn, nên trên lâm sàng các nhà nghiên cứu dựa vào kết cục của IVF như: tỷ lệ có thai, sinh sống, sảy thai ở bệnh nhân có lạc nội mạc tử cung như là các tham số có mối tương quan với chất lượng noãn. Một noãn tốt được định nghĩa là noãn có khả năng hoàn thành việc trưởng thành và có khả năng thụ tinh thành công. Trên lâm sàng IVF, noãn chất lượng kém thể hiện qua số lượng MII thu được ít và tỷ lệ thụ tinh thấp.<sup>[1]</sup>

### **Lạc nội mạc tử cung làm giảm chất lượng noãn: bằng chứng từ các phân tích gộp**

Có 4 phân tích gộp cho các dữ liệu lâm sàng góp phần làm sáng tỏ cho câu hỏi lạc nội mạc tử cung ảnh hưởng như thế nào đến chất lượng noãn. Đầu tiên là nghiên cứu của Barnhart và cộng sự (2002)<sup>[4]</sup> nói về kết cục IVF của người bị lạc nội mạc tử cung theo từng mức độ bệnh so với kết cục của các phụ nữ vô sinh vì nguyên nhân khác. Kết quả như sau: có 2.377 bệnh nhân hiếm muộn có lạc nội mạc tử cung và 4.383 bệnh nhân hiếm muộn không có lạc nội mạc tử cung từ 22 nghiên cứu. Sau khi phân tích và điều chỉnh các biến, tác giả ghi nhận, ở nhóm có lạc nội mạc tử cung, tỷ lệ noãn thụ tinh giảm (OR 0,81; KTC 95%, 0,79 – 0,83,  $p < 0,001$ ). Sau đó, tác giả tiếp tục phân tích so sánh tỷ lệ thụ tinh giữa nhóm lạc nội mạc tử cung mức độ trung bình/nặng với nhóm hiếm muộn có nguyên nhân tai vôi, nhóm lạc nội mạc tử cung mức độ nhẹ/ít với nhóm hiếm muộn nguyên nhân tai vôi. Kết quả rất kinh ngạc là nhóm bị lạc nội mạc tử cung mức độ nặng lại có tỷ lệ thụ tinh cao hơn có ý nghĩa thống kê (OR 1,54; (KTC 95%, 1,39 – 1,70,  $p < 0,001$ ) và nhóm bị lạc nội mạc tử cung mức độ nhẹ/ít cũng có tỷ lệ thụ tinh cao hơn nhóm hiếm muộn do nguyên nhân tai vôi (OR 1,11; KTC 95%, 1,09 – 1,13;  $p < 0,001$ ). Phân tích gộp trên có điểm yếu là không phân ra nhóm đã có điều trị lạc nội mạc tử cung trước làm IVF và nhóm chưa điều trị, cho nên kết quả phân tích không tìm ra mối liên quan giữa lạc nội mạc tử cung và tỷ lệ thụ tinh là điều có thể hiểu được.<sup>[4]</sup>

Đến năm 2013, Harb và cộng sự làm một phân tích gộp gồm 7 nghiên cứu, họ loại nhóm bệnh nhân lạc nội mạc tử cung có điều trị phẫu thuật hay nội khoa trước IVF ra, và nhận thấy ở nhóm lạc nội mạc tử cung ít/nhẹ tỷ lệ thụ tinh giảm 7% (RR 0,93; KTC 95%, 0,87 – 0,99;  $p = 0,03$ ). Tuy nhiên, chỉ có 7 nghiên cứu cho một phân tích gộp và đặc điểm bệnh nhân trong các nghiên cứu lại ít đồng nhất nên kết quả có thể chưa phản ánh đúng. Và tỷ lệ thụ tinh lại không giảm ở nhóm bệnh nhân lạc nội mạc tử cung mức độ trung bình/nặng so với nhóm chứng (RR 1,01; KTC 95%, 0,93 – 1,10,  $p = 0,84$ ), nhưng chỉ là kết quả từ phân tích nhóm nhỏ trên 3 nghiên cứu và ít sự đồng nhất.<sup>[21]</sup>

Vậy nếu không điều trị, thường là phẫu thuật cho nhóm u lạc nội mạc trên buồng trứng, thì liệu có gây ảnh hưởng xấu đến chất lượng noãn hay không? Chỉ có 1 phân tích gộp gồm 9 nghiên cứu được chọn vào nói về vấn đề này đó là phân tích gộp của Yang và cộng sự. Phân tích cho biết tổng noãn thu được trên người có lạc nội mạc tử cung trên buồng trứng là giảm 1,5 lần so với người không bệnh, thêm nữa là số noãn MII thu được trên nhóm này giảm 3,61 lần so với người không bệnh. Về vấn đề thụ tinh, có 2 nghiên cứu cho biết noãn bên buồng trứng có lạc nội mạc và noãn bên không có u trên cùng 1 người thì tỷ lệ thụ tinh không khác nhau. Hạn chế của tổng quan này là các nghiên cứu nhận vào có đặc điểm bệnh nhân ít đồng nhất và cỡ mẫu nhỏ.<sup>[49]</sup>

Phân tích gộp gần đây báo cáo rằng, trên bệnh nhân lạc nội mạc tử cung bất kể có được điều trị hay chưa, số noãn trưởng thành thu được khi làm IVF vẫn ít hơn so với nhóm hiếm muộn do nguyên nhân khác (OR -1,22; KTC 95%, -2,38 – -0,06).<sup>[29]</sup>

Khi phân tích sự ảnh hưởng lên sự thụ tinh theo mức độ nặng của bệnh thì nhiều tác giả cùng ghi nhận: về số lượng noãn không có dấu hiệu nào bị ảnh hưởng so với nhóm chứng, ngoại trừ nhóm lạc nội mạc tử cung trên buồng trứng chưa được điều trị (OR -2,48; KTC 95%, 4,43 – 0,53). Có 2 nghiên cứu hồi cứu cho biết tỷ lệ thụ tinh trên nhóm có lạc nội mạc tử cung trên buồng trứng giảm nhẹ khi so với nhóm vô sinh do nguyên nhân tại vòi (61,6% so với 64%  $p = 0,03$  của Dong và cộng sự (2013)<sup>[14]</sup>; 64,8% so với 70,2%,  $p = 0,04$  của Singh và cộng sự

(năm 2014).<sup>[39]</sup> Harada và cộng sự so sánh kết cục IVF ở buồng trứng sau khi bóc u với buồng trứng đối bên không có u, kết quả số lượng noãn thu được và tỷ lệ thụ tinh cũng thấp hơn khi so sánh ( $p = 0,009$ ).<sup>[20]</sup> Có hai nghiên cứu có thiết kế bệnh - chứng tiến cứu cho biết: có dấu hiệu giảm noãn MII và tỷ lệ thụ tinh ở người có lạc nội mạc tử cung khi so với nhóm hiếm muộn vì nguyên nhân.

Shebl ghi nhận, ở người bị lạc nội mạc tử cung số noãn MII có hình thái học bình thường ít hơn so với nhóm không bệnh ( $p < 0,001$ ), và tỷ lệ noãn thụ tinh của người mắc lạc nội mạc tử cung cũng có tín hiệu giảm (44,9% so với 54,4%,  $p < 0,03$ ) khi thực hiện kỹ thuật IVF cổ điển, nhưng với kỹ thuật ICSI thì không (74,9% so với 76,9%,  $p = 0,38$ ). Những bệnh nhân bị lạc nội mạc tử cung nặng chất lượng noãn xấu nhiều hơn so với bệnh nhân bị lạc nội mạc tử cung ở mức độ nhẹ hơn ( $p < 0,01$ )<sup>[37]</sup>.

### **Các nghiên cứu trong các chu kỳ xin - cho noãn giúp khẳng định: lạc nội mạc tử cung ảnh hưởng chất lượng noãn**

Simon và cộng sự thấy rằng những người bị lạc nội mạc tử cung có cơ hội làm tổ và có thai tương tự các người nhận khác nếu phôi chuyển có nguồn gốc từ người cho khỏe mạnh và ngược lại, tỷ lệ làm tổ giảm khi chuyển phôi có nguồn gốc từ buồng trứng bị lạc nội mạc tử cung ( $p < 0,05$ ). Và người ta đưa ra giả thuyết là do chất lượng noãn.<sup>[38]</sup>

Sau đó có một nghiên cứu tiến cứu, họ chia bệnh nhân ra 3 nhóm: nhóm 1 là người cho noãn và nhận noãn không có lạc nội mạc tử cung, nhóm 2 là người cho noãn có lạc nội mạc tử cung và người nhận noãn thì không và nhóm 3 là cả người cho và người nhận đều có lạc nội mạc tử cung.

Kết quả là ở nhóm 2 tỷ lệ có thai giảm trên mỗi lần chuyển phôi, từ kết quả này cho biết, phôi tạo từ các noãn của người bị lạc nội mạc tử cung thường có khả năng làm tổ thấp.<sup>[26]</sup>

Việc lạc nội mạc tử cung ở người nhận noãn có ảnh hưởng gì đến sự tiếp nhận làm tổ hay không đã được Sung và cộng sự trả lời qua một nghiên cứu hồi cứu gồm 239 người tham gia vào năm 1997. Câu trả lời là không có sự khác biệt về tỷ lệ có thai giữa 2 nhóm bệnh nhân nhận noãn có và không có lạc nội



mạc tử cung.<sup>[42]</sup>

Năm 2000 có một nghiên cứu tiền cứu bắt cặp bệnh chứng của Diaz cùng cộng sự, nghiên cứu kết cục IVF trên các trường hợp xin noãn (người cho khỏe mạnh, cho noãn 2 bệnh nhân hiếm muộn: 1 có lạc nội mạc tử cung và 1 không lạc nội mạc tử cung) nhằm loại bỏ yếu tố gây nhiễu là chất lượng noãn ở từng người khác nhau. Và thấy rằng tỷ lệ có thai, sảy thai, và làm tổ không bị ảnh hưởng khi bị lạc nội mạc tử cung trung bình và nặng khi so sánh với nhóm chứng.<sup>[12]</sup>

**Nhìn chung, tất cả các nghiên cứu đều ủng hộ rằng hiếm muộn trên bệnh nhân có lạc nội mạc tử cung dường như không liên quan đến môi trường nội mạc tử cung, nhưng có liên quan đến chất lượng noãn.**

### **CÁC VẤN ĐỀ TRONG ĐIỀU TRỊ HIẾM MUỘN Ở BỆNH NHÂN LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG**

Có một số câu hỏi hiện còn chưa được trả lời rõ ràng trên phương diện lâm sàng. Ví dụ, liệu các phương pháp điều trị lạc nội mạc tử cung bao gồm phẫu thuật và nội khoa trước khi thụ tinh trong ống nghiệm có liên quan gì đến các biến đổi trên noãn hay không? Cho tới nay câu hỏi này rất khó để khẳng định. Thực sự là chỉ có một phân tích gộp mà trong đó chỉ có một nghiên cứu là bệnh nhân lạc nội mạc tử cung chưa được điều trị gì trước thụ tinh trong ống nghiệm, và kết quả cho biết ở nhóm lạc nội mạc tử cung mức độ ít/nhẹ thì tỷ lệ thụ tinh giảm đi hơn so với nhóm vô sinh do nguyên nhân khác, nhưng ảnh hưởng của lạc nội mạc tử cung trên số lượng noãn thu được không được đánh giá.<sup>[21]</sup>

Một phân tích gộp khác thì tập trung vào nhóm có u lạc nội mạc tử cung trên buồng trứng vào thời điểm thực hiện hỗ trợ sinh sản, nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu này có u nhưng chưa từng điều trị gì trước đó. Và tác giả thấy rằng số noãn MII ở người có u lạc nội mạc tử cung có dấu hiệu giảm hơn so với nhóm không có u, nhưng chỉ quan sát thấy số noãn thu được nhìn chung là giảm, còn các điểm về chất lượng noãn thì không được quan tâm.<sup>[19]</sup>

Có một nghiên cứu tiền hành sinh thiết vô buồng trứng của 13 phụ nữ < 40 tuổi: lấy mẫu sinh

thiết từ buồng trứng có u và không u của họ. Tác giả ghi nhận: bên có u quá trình tự hủy và tự thoái hóa của các nang noãn gia tăng, và các phụ nữ tham gia nghiên cứu có khối u có đường kính trung bình là 2,7 cm (1 – 4 cm) và vì thế tác giả cho rằng, lạc nội mạc tử cung trên buồng trứng có ảnh hưởng xấu về sinh sản ngay cả ở giai đoạn sớm của lạc nội mạc tử cung.<sup>[22]</sup>

Vì vậy, phẫu thuật bóc u trước hỗ trợ sinh sản cho mục đích cải thiện chất lượng noãn không được khuyến cáo vì người ta biết khá rõ về tác động tiêu cực của phẫu thuật trên dự trữ buồng trứng. Mặt khác, liệu pháp nội khoa nên được tìm hiểu nhiều hơn vì nó có thể trở thành phương pháp điều trị trước hỗ trợ sinh sản.

Dùng GnRH đồng vận trước IVF/ICSI 3 – 6 tháng trên bệnh nhân có lạc nội mạc tử cung hiện vẫn được ủng hộ để cải thiện tỷ lệ thai lâm sàng, nhưng ảnh hưởng của nó lên nội mạc tử cung và buồng trứng hiện vẫn chưa được biết hết. Theo như kết quả từ tổng quan của Cochrane năm 2006 do Sallam và cộng sự thực hiện, bao gồm các RCTs về dùng 3 tháng GnRH đồng vận trước IVF, kết cục là số noãn MII thu được, nhưng tác giả không tìm thấy lợi ích từ việc điều trị.<sup>[30]</sup>

Khi dùng GnRH đồng vận điều trị trước khi IVF thì tổng liều FSH sẽ nhiều hơn và thời gian để kích thích buồng trứng cũng kéo dài hơn. Tuy nhiên, những bệnh nhân không có u lạc nội mạc trên buồng trứng mà có lạc nội mạc tử cung ở phúc mạc và đã được điều trị phẫu thuật rồi, sau đó được dùng GnRH đồng vận 3 tháng, và được chỉ định IVF sau đó có lợi ích hay không thì chưa được nghiên cứu. Vì thế chưa có thông tin về lợi ích của GnRH đồng vận trên lạc nội mạc tử cung trên buồng trứng hoặc trên các bệnh nhân có lạc nội mạc tử cung chuẩn bị phẫu thuật. Cần thêm các RCTs cho các vấn đề này.<sup>[11]</sup>

Theo như các bằng chứng hiện tại thì kỹ thuật ICSI được ưa chuộng hơn là IVF cổ điển. Thực tế trước đây có một nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên trên bệnh nhân lạc nội mạc tử cung độ trung bình/nặng được chẩn đoán bằng nội soi – tinh trùng chống bình thường. Người ta lấy noãn của 1 bệnh nhân chia đôi, một nửa làm IVF cổ điển, một nửa



còn lại làm ICSI và thấy rằng tỷ lệ thụ tinh ở nhóm làm ICSI cao hơn so với IVF (73,3% so với 54,7%,  $p < 0,01$ ), ủng hộ cho việc nên làm ICSI khi bệnh nhân hiếm muộn có kèm lạc nội mạc tử cung.<sup>[23]</sup>

Hiện nay chưa có các khuyến cáo nào cho các trường hợp đông lạnh - rã đông noãn trên người có lạc nội mạc tử cung. Vì vậy, tác động của bệnh trên noãn của nhóm bệnh nhân bảo tồn khả năng sinh sản chưa được biết và kỹ thuật bảo tồn khả năng sinh sản trên bệnh nhân lạc nội mạc tử cung còn đang được tìm hiểu.<sup>[40]</sup>

## KẾT LUẬN

– Dựa vào các hiểu biết hiện tại qua các nghiên cứu thì dường như lạc nội mạc tử cung có ảnh hưởng xấu đến chất lượng noãn, dựa theo một số kết cục về mặt lâm sàng và sinh học. Chất lượng noãn được thể hiện qua số noãn trưởng thành có được và số noãn thụ tinh. Các marker lâm sàng đại diện cho chất lượng noãn là số noãn MII thu được và tỷ lệ thụ tinh khi thực hiện IVF/ICSI. Cho đến hiện nay theo như các bằng chứng được đã công bố thì bệnh lạc nội mạc tử cung làm giảm số lượng noãn nhiều hơn khi so với các nguyên nhân gây hiếm muộn và người ta cũng thấy tỷ lệ thụ tinh giảm đi khi lạc nội mạc tử cung mức độ nhẹ/ít hơn là ở nhóm trung bình/nặng.

– Trong các nghiên cứu sinh học, chất lượng noãn được đánh giá bằng hình thái của noãn và bằng hiệu quả trong các chu kỳ IVM, hình ảnh thoi vô sắc và các cấu trúc vi thể ở bào tương noãn. Các bằng chứng hiện tại cho biết bệnh nhân có lạc nội mạc tử cung thường hay bị thất bại khi làm IVM, gia tăng bất thường hình thái, giảm số lượng ty thể trong bào tương noãn khi so với noãn của bệnh nhân hiếm muộn vì nguyên nhân khác.

– Những chứng cứ có được cho rằng, hiếm muộn trên người có lạc nội mạc tử cung thường do suy giảm chất lượng noãn hơn là do bệnh lý gây ảnh hưởng có hại lên môi trường và khả năng tiếp nhận làm tổ của lạc nội mạc tử cung. Nhưng các quan sát trên vẫn còn nhiều điểm gây tranh cãi chưa giải quyết được: thứ nhất, các kết quả từ các nghiên cứu công bố ở trên mâu thuẫn nhau. Các nghiên cứu đều không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa làm giảm

chất lượng noãn trên bệnh nhân có lạc nội mạc tử cung so với nhóm hiếm muộn do nguyên nhân khác nhất là khi so sánh chất lượng noãn qua tính chất của thoi vô sắc; thứ hai, khi phân tích sâu vào các nghiên cứu thì năng lực thống kê của hầu hết các nghiên cứu đều chủ yếu vì cỡ mẫu nhỏ, nên không thể bác bỏ hay khẳng định rằng lạc nội mạc tử cung ảnh hưởng lên chất lượng noãn. Các bệnh nhân lạc nội mạc tử cung khi thụ tinh trong ống nghiệm thì nên dùng kỹ thuật ICSI hơn là dùng IVF cổ điển, và có nên dùng GnRH đồng vận trước khi thụ tinh trong ống nghiệm hay không thì cần phải nghiên cứu nhiều hơn nữa.

Lạc nội mạc tử cung là một bệnh lý đa dạng về mặt bệnh cảnh lâm sàng và hiện sự ảnh hưởng của bệnh lý lên chất lượng noãn đang là một vấn đề cần nhiều chứng cứ hơn. Chiến lược lâm sàng mà chúng ta hướng đến là làm sao dự phòng hoặc hạn chế đến mức tối thiểu các bất lợi của bệnh lý lên chất lượng noãn và cố gắng tìm ra nhóm bệnh nhân nào nên điều trị trước khi hỗ trợ sinh sản, nhằm mang lại lợi ích nhiều nhất trên bệnh nhân.

Cần thêm nhiều hơn các bằng chứng nữa thì mới có thể kết luận được cho vấn đề chất lượng noãn và lạc nội mạc tử cung, đặc biệt là mức độ của bệnh và việc điều trị ảnh hưởng như thế nào đến chất lượng noãn thì vẫn còn chưa rõ.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Assidi, M. et al. (2008) Identification of potential markers of oocyte competence expressed in bovine cumulus cells matured with follicle-stimulating hormone and/or phorbol myristate acetate in vitro. *Biol Reprod.* 79. p.209-22.
2. Au, H.K. et al. (2005) Abnormal mitochondrial structure in human unfertilized oocytes and arrested embryos. *Ann N Y Acad Sci.* 1042. p.177-85.
3. Barcelos, ID. et al. (2009) Comparative analysis of the spindle and chromosome configurations of in vitro-matured oocytes from patients with endometriosis and from control subjects: a pilot study. *Fertil Steril.* 92. p.1749-52.
4. Barnhart, K., Dunsmoor-Su, R and Coutifaris, C. (2002) Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 77. p.1148-55.
5. Borges, E Jr. et al. (2015) Endometriosis affects oocyte morphology in intracytoplasmic sperm injection cycles? *JBRA Assist Reprod.* 19. p.235-40.
6. Carvalho, LF. et al. (2013) Oxidative cell injury as a predictor of endometriosis progression. *Reprod Sci.* 20. p.688-98.
7. Ceviren, AK. et al. (2014) Characteristic cytoplasmic morphology of oocytes in endometriosis patients and its effect on the outcome of assisted reproduction treatments cycles. *IVF Lite.* 1. p.88-93.
8. Da Broi, MG and Navarro, PA. (2016) Oxidative stress and oocyte quality: ethiopathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility. *Cell Tissue Res.* 364. p.1-7.
9. Da Broi, MG. et al. (2014) Follicular fluid from infertile women with mild endometriosis may compromise the meiotic spindles of bovine metaphase II oocytes. *Hum Reprod.* 29. p.315-23.
10. Da Broi, MG. et al. (2016) Increased concentration of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in follicular fluid of infertile women with endometriosis. *Cell Tissue Res.* 366. p.231-42.
11. Decler, W. et al. (2016) RCT to evaluate the influence of adjuvant medical treatment of peritoneal endometriosis on the outcome of IVF. *Hum Reprod.* 31. p.2017-23.
12. Diaz, I. et al. (2000) Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril.* 74. p.31-4.
13. Dib, LA. et al. (2013) Noninvasive imaging of the meiotic spindle of in vivo matured oocytes from infertile women with endometriosis. *Reprod Sci.* 20. p.456-62.

14. Dong, X. et al. (2013) The impact of endometriosis on IVF/ICSI outcomes. *Int J Clin Exp Pathol*. 6. p.1911-8.
15. Fragouli, E. et al. (2015) Altered levels of mitochondrial DNA are associated with female age, aneuploidy, and provide an independent measure of embryonic implantation potential. *PLoS Genet*.11. e1005241.
16. Giacomini, E. et al. (2017). Characteristics of follicular fluid in ovaries with endometriomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 209. p.34-8.
17. Gomes, FM, et al. (2008) Effect of peritoneal fluid from patients with minimal/mild endometriosis on progesterone release by human granulosa-lutein cells obtained from infertile patients without endometriosis: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 138. p.60-5.
18. Goud, PT, et al. (2014) Dynamics of nitric oxide, altered follicular microenvironment, and oocyte quality in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 102. p.151-9.
19. Hamdan, M. et al. (2015) The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 21. p.809-25.
20. Harada, M. et al. (2015) Laparoscopic excision of ovarian endometrioma does not exert a qualitative effect on ovarian function: insights from in vitro fertilization and single embryo transfer cycles. *J Assist Reprod Genet*. 32. p.685-9.
21. Harb, HM, et al. (2013) The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 120. p.1308-20.
22. Kitajima, M. et al. (2014) Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil Steril*. 101. p.1031-7.
23. Kornsky-Elbaz, A. et al. (2013) Conventional IVF versus ICSI in sibling oocytes from couples with endometriosis and normozoospermic semen. *J Assist Reprod Genet*. 30. p.251-7.
24. Nakagawa, K. et al. (2016) Measurement of oxidative stress in the follicular fluid of infertility patients with an endometrioma. *Arch Gynecol Obstet*. 293. p.197-202.
25. Ngo, C. et al. (2009) Reactive oxygen species controls endometriosis progression. *Am J Pathol*. 175. p.225-34.
26. Pellicer, A., Oliveira, N and Gutierrez, A. (1994) Implantation in endometriosis: lessons learned from IVF and oocyte donation. In: Spinola P, Coutinho EM, editors. *Progress in endometriosis*. Parthenon: Casterton-Hill. p. 177-83.
27. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. (1997). *Fertil Steril*. 67. p.817-21.
28. Rienzi, L., Vajta, G and Ubaldi, F. (2011) New culture devices in ART. *Placenta*. 32(Suppl 3). p.248-51.
29. Rossi, AC and Prefumo, F. (2016) The effects of surgery for endometriosis on pregnancy outcomes following in vitro fertilization and embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 294. p.647-55.
30. Sallam, HN, et al (2006) Long-term pituitary downregulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 1. CD004635.
31. Sanchez, AM, et al. (2014) The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update*. 2. p.217-30.
32. Sanchez, AM, et al. (2016) Endometriosis as a detrimental condition for granulosa cell steroidogenesis and development: from molecular alterations to clinical. *Biochem Mol Biol*. 155. p.35-46.
33. Sanchez AM, et al. (2017) Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *J Ovarian Res*. 10(1). p.43.
34. Santanam, N., Zonerach, N and Parthasarathy, S. (2017) Myeloperoxidase as a potential target in women with endometriosis undergoing IVF. *Reprod Sci*. 24. p.619-26.
35. Sathananthan, AH. (1997) Ultrastructure of the human egg. *Hum Cell*. 10. p.21-38.
36. Senapati S. et al (2016) Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil Steril*. 106p.164-71.
37. Shebl, O, et al. (2016) Oocyte competence in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection patients suffering from endometriosis and its possible association with subsequent treatment outcome: a matched case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*.
38. Simón, C. et al. (1994) Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod*. 9. p.725-9.
39. Singh, AK, et al. (2016) Intrafollicular interleukin-8, interleukin-12, and adrenomedullin are the promising prognostic markers of oocyte and embryo quality in women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. 33. p.1363-72.
40. Somigliana, E. et al. (2015) Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? *Hum Reprod*. 30. p.1280-6.
41. Streiter, S. et al. (2016) The importance of neuronal growth factors in the ovary. *Mol Hum Reprod*. 22. p.3-17.
42. Sung, L. et al (1997). Endometriosis is not detrimental to embryo implantation in oocyte recipients. *J Assist Reprod Genet*. 14. p.152-6.
43. Tilia, L. et al. (2016) Is oocyte meiotic spindle morphology associated with embryo ploidy? A prospective cohort study. *Fertil Steril*. 105. p.1085-92.
44. Toya, M. et al. (2000) Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 73. p.344-50.
45. Trombly, DJ, Woodruff, TK and Mayo, KE. (2009) Roles for transforming growth factor beta superfamily proteins in early folliculogenesis. *Semin Reprod Med*. 27. p.14-23.
46. Tummon, IS, et al. (1988) Occult ovulatory dysfunction in women with minimal endometriosis or unexplained infertility. *Fertil Steril*. 50. p.716-20.
47. Wunder, DM, et al. (2005) Steroids and protein markers in the follicular fluid as indicators of oocyte quality in patients with and without endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. 22. p.257-64.
48. Xu, B. et al (2015) Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis. *Sci Rep*. 5. p.10779.
49. Yang, C. et al. (2015) Impact of ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod BioMed Online*. 31. p.9-19.
50. Zhang, QY, et al. (2012) BDNF Val66Met polymorphism is associated with stage III-IV endometriosis and poor in vitro fertilization outcome. *Hum Reprod*. 27. p.1668-75.



**UNG THƯ PHỤ KHOA**




**BAN BIÊN SOẠN**

**GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng (Chủ biên)**

**PGS. TS. Nguyễn Ngọc Thoa**

**GS. TS. Trần Thị Lợi**

**ThS. BS. Hồ Mạnh Tường**

**BAN THƯ KÝ**

**BS. Huỳnh Thị Tuyết**

**ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh**

**Trần Hữu Yến Ngọc**

**Huỳnh Thị Thanh Hoa**

**Âu Thụy Kiều Chinh**

**Văn phòng HOSREM**

**Lầu 7, 90 Trần Đình Xu, phường Cô Giang,**

**Quận 1, TP. Hồ Chí Minh**

**ĐT: (028) 3836.5079 - 0933.456.650**

**Fax: (028) 3920.8788**

**Giờ tiếp hội viên:**

**Thứ hai - thứ sáu (8:00-11:30, 13:30-17:00)**

**hosrem@hosrem.vn, www.hosrem.org.vn**

**Y học sinh sản là tài liệu chuyên ngành của Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TP. Hồ Chí Minh (HOSREM) dành cho hội viên và nhân viên y tế có quan tâm.**

**Các thông tin của Y học sinh sản mang tính cập nhật và tham khảo. Trong những trường hợp lâm sàng cụ thể, cần tìm thêm thông tin trên y văn có liên quan.**

**Y học sinh sản xin cảm ơn và chân thành tiếp nhận các bài viết, phản hồi và góp ý của hội viên và độc giả cho tài liệu.**

**Mọi sao chép, trích dẫn phải được sự đồng ý của HOSREM hoặc của các tác giả.**

**HOSREM® 2018**