

SỰ TÁC ĐỘNG CỦA THỤ TINH ỚNG NGHIỆM LÊN QUÁ TRÌNH TIẾN HÓA CỦA LOÀI NGƯỜI

ThS. Mai Trần Thùy Linh, ThS. Hà Thị Diễm Uyên

IVFMD SIH, Bệnh viện Phụ sản Quốc tế Sài Gòn

Thụ tinh ống nghiệm hay rộng hơn là các công nghệ hỗ trợ sinh sản là quá trình sử dụng các dược phẩm, các thao tác kỹ thuật và công nghệ, nhằm mục đích giúp đỡ các cặp vợ chồng vô sinh hiếm muộn mong con có được em bé mang về. Kể từ khi được áp dụng thành công từ những năm 70 của thế kỷ 20, kỹ thuật thụ tinh ống nghiệm đã gây tranh cãi rất lớn vì giờ đây nhờ nó, những người vô sinh hiếm muộn có thể vượt qua những rào cản để có thể sinh sản. Hỗ trợ sinh sản bằng phương pháp IVF (In – vitro Fertilization – Thụ tinh ống nghiệm cổ điển) hay ICSI (Intra – Cytoplasmic Sperm Injection – Tiêm tinh trùng vào bào tương noãn), đã trở thành một dịch vụ ngày càng phát triển rộng rãi trong chăm sóc sức khỏe hiện đại. Cho đến nay mức tăng trưởng hàng năm của nhu cầu thụ tinh ống nghiệm là 5% trên tổng số lượng trẻ sinh ra nhờ phương pháp hỗ trợ sinh sản^[1]. Việc điều trị hiếm muộn cho phép những đặc điểm thậm chí bị xem là khuyết tật từ các cặp vợ chồng lẽ ra không thể có con được truyền lại cho thế hệ sau. Quan trọng nhất, vì các giao tử được thụ tinh trong ống nghiệm, quá trình thụ tinh tự nhiên không còn phụ thuộc vào quan hệ tình dục nữa. Về nguyên tắc, phôi có thể được tạo ra, lưu trữ, nuôi cấy và chuyển vào bất kỳ tử cung nào, đồng thời quá trình sinh sản ngày càng không phụ thuộc vào tuổi tác, giới tính, khuynh hướng tình dục và các khía cạnh khác của cơ thể con người. Hỗ trợ sinh sản đang định nghĩa lại thế giới sinh học, xã hội loài người và hiện nó phải đối mặt

với các vấn đề đạo đức sâu sắc^[2].

Việc lựa chọn noãn nào sẽ được phóng ra ở một chu kỳ, cho đến cuộc cạnh tranh giữa các tinh trùng để được thụ tinh với noãn, rồi việc lựa chọn các đặc điểm phôi mang lại cơ hội làm tổ và phát triển tối ưu nhất trong điều kiện nội mạc trong tháng đó, tất cả các điểm này chính là áp lực chọn lọc đối với tiến hóa ở nhiều loài^[3]. Xuyên suốt lịch sử loài người, những áp lực chọn lọc kể trên cùng những áp lực khác chưa được biết tới sẽ đóng vai trò sàng lọc hiệu quả, quyết định tính trạng nào được truyền lại cho thế hệ sau. Với việc thụ tinh ống nghiệm được sử dụng để hỗ trợ quá trình sinh sản, áp lực chọn lọc lên giao tử, phôi hay thậm chí trên các bệnh nhân hiếm muộn ở một mức độ nào đó cũng đã thay đổi, và thường được coi là có tác động lên sự tiến hóa của con người^[4].

CÁCH THỨC THỤ TINH ỚNG NGHIỆM THAY ĐỔI ÁP LỰC CHỌN LỌC Chọn lọc tinh trùng trong thụ tinh

Trong sinh sản tự nhiên, tinh trùng được xuất tinh vào âm đạo khi giao hợp sẽ bơi qua tử cung và ống dẫn trứng thông qua cơ chế hóa hướng động, sau đó thụ tinh với noãn. Một số dữ liệu cho thấy quá trình này bị ảnh hưởng bởi nội tiết nữ^[5]. Chọn lọc tinh trùng trong thụ tinh có thể coi là một trong những chọn lọc mạnh nhất trong tự nhiên, tinh trùng không những chỉ đến được vị trí có noãn mà còn phải thâm nhập vào

zona pellucida bằng các chuyển động năng lượng và phản ứng hóa học^[6].

Trong thụ tinh ống nghiệm, tinh trùng phải chịu các hóa chất và môi trường khác với môi trường trong đường sinh dục nữ. Các phương pháp chuẩn bị tinh trùng, chẳng hạn như "swim up – bơi lên" giúp chọn lọc những tinh trùng bơi nhanh trong một khoảng cách ngắn, khả năng này có thể là những đặc điểm đã được di truyền. Mặt khác, quá trình thụ tinh tự nhiên lựa chọn những tinh trùng bơi đường dài có khả năng hóa hướng động theo đường sinh dục nữ. Do đó, IVF có khả năng ưu tiên các tinh trùng di chuyển nhanh và thâm nhập nhanh vào zona pellucida, trong khi sinh sản tự nhiên có xu hướng chọn lựa tinh trùng bền bỉ và định hướng hóa học.

Tiến bộ lớn từ lúc thụ tinh ống nghiệm ra đời là việc chuyển hướng điều trị cho bệnh nhân nữ tác hai ống dẫn trứng sang điều trị vô sinh cho nam. Những thuật ngữ như "oligozoospermia" (quá ít tinh trùng), "asthenozoospermia" (tinh trùng di động kém), "teratozoospermia" (tinh trùng hình dạng kém) hay thậm chí "oligoasthenoteratozoospermia – OAT" (tất cả chỉ số như số lượng, độ di động, hình dạng đều kém) đều được dùng để phân loại nguyên nhân vô sinh nam theo WHO^[7]. Với các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản được áp dụng rộng rãi ngày nay, đặc biệt là ICSI – một tinh trùng sẽ được chọn để tiêm vào noãn, nhờ vậy bỏ qua các rào cản sinh học của quá trình thụ tinh tự nhiên như tinh trùng di động kém, khả năng hóa của tinh trùng, phản ứng cực đầu giữa noãn và tinh trùng, khả năng hòa màng. Rõ ràng, ICSI cho phép bỏ qua các khiếm khuyết về cấu trúc và chức năng của tinh trùng, loại bỏ áp lực chọn lọc tự nhiên lên tinh trùng cũng như bỏ qua hàng rào chọn lọc bởi các yếu tố tiết ra từ noãn^[8].

Trong ICSI, người thực hiện chủ quan chọn lựa một tinh trùng duy nhất. Đối với những trường hợp OAT nặng, tinh trùng di chuyển kém hơn và rõ ràng là không thể thụ tinh với noãn trong điều kiện tự nhiên. Chọn lọc chủ quan trong ICSI giúp lựa chọn tinh trùng có đặc

điểm hình thái bình thường, trong khi người ta biết rất ít về hình thái của tinh trùng thụ tinh với noãn trong tự nhiên. Hơn nữa, ICSI hoàn toàn bỏ qua quá trình chọn lọc tự nhiên để xác định vị trí của noãn. Ngoài ra, nguy cơ bỏ qua rào cản tự nhiên của ICSI còn bao gồm các vấn đề di truyền ở đời con. Những bệnh nhân nam mất đoạn AZFc (Azoospermic factor c) trên nhiễm sắc thể Y có thể có con với kỹ thuật ICSI, nếu đứa con là nam, nó có thể mang đột biến này giống như cha và sau này nó cũng cần sự can thiệp của ICSI để có thể có đứa con của chính mình. Ngoài ra, đã có báo cáo ghi nhận ICSI có thể điều trị thành công trong những trường hợp tinh trùng bất thường cấu trúc và chức năng như bất thường kiểu hình đuôi^[9], chuyển đoạn Robertson^[10]. Bởi vì chọn lọc tự nhiên sẽ làm tắt cả để có thể loại bỏ bất kỳ sai lỗi nào mang tính di truyền có khả năng gây vô sinh nên những đột biến như đề cập ở trên sẽ được chọn lọc nghiêm ngặt và cực kỳ hiếm trong tự nhiên. Tuy nhiên, những đột biến này sẽ được tích tụ qua nhiều thế hệ khi mà ICSI được áp dụng rộng rãi hơn.

Chọn lọc noãn trong thụ tinh

Trong một chu kỳ kinh tự nhiên, sự trưởng thành và biệt hóa các nang buồng trứng là một sự kiện sinh lý có kiểm soát chặt chẽ bởi hormone, bao gồm gonadotropin ở tuyến yên và các hormone khác ở tuyến nội tiết. Nang noãn được phóng thích cần đáp ứng một loạt các điều kiện sinh lý như sự biểu hiện cao đối với FSH (Follicle Stimulating Hormone) trong giai đoạn phát triển nang noãn cũng như đối với các thụ thể LH (Luteinizing Hormone) trong giai đoạn đỉnh LH.

Ngược lại, trong thụ tinh ống nghiệm, những áp lực chọn lọc xảy ra đối với tế bào noãn lại thay đổi hoàn toàn, dựa trên sự kích thích buồng trứng có kiểm soát (Controlled Ovarian Stimulation – COS). COS được sử dụng trong thụ tinh ống nghiệm nhằm mục đích lấy được số lượng noãn cần thiết, và do việc đáp ứng với COS là biến đổi nên số noãn thu được cũng không phải là một con số cố định, và khoảng 5

– 14 noãn được coi là tối ưu về mặt lâm sàng^[11]. Sau đó là việc tiêm hCG (human Chorionic Gonadotropin) bắt chước đỉnh LH giữa chu kỳ, khoảng 36 giờ sau, các noãn (lúc này ở cùng một kích thước nhất định) sẽ được chọc hút.

Áp lực chọn lọc độ nhạy đối với FSH của noãn trong thụ tinh ống nghiệm thấp hơn nhiều so với tự nhiên. Ngoài ra, chọn lọc tự nhiên chỉ cho phép một nang lớn có nhiều thụ thể LH để có thể đáp ứng tín hiệu hormone từ tuyến yên^[12], trong khi đó dưới phác đồ kích thích buồng trứng thụ tinh ống nghiệm, tất cả các nang noãn dù là nhỏ nhất đều được chọc hút để sử dụng. Mặt khác, chọn lọc tự nhiên chỉ cho phép “tế bào noãn được chọn” được phóng thích và có cơ hội thụ tinh với tinh trùng, trong khi đối với noãn thụ tinh ống nghiệm, nó chỉ là một trong số nhiều noãn có cơ hội gặp gỡ tinh trùng trong điều kiện phòng thí nghiệm, và tại đó có các rào cản chọn lọc “nhân tạo” khác hẳn tự nhiên mà noãn cần tiếp tục vượt qua như ánh sáng, nhiệt độ, bề mặt nhựa, thao tác cơ học, các môi trường nuôi cấy,... Đặc biệt đối với kỹ thuật ICSI, noãn còn trải qua tác động vật lý có tính xâm lấn của quá trình tiêm tinh trùng vào bên trong noãn.

Chọn lọc phôi

Mặc dù dữ liệu nghiên cứu về thời gian xảy ra các sự kiện phôi học của phôi sau thụ tinh tự nhiên còn hạn chế, tuy nhiên, đa số cho rằng các biến đổi sinh học này sẽ thể hiện trên phôi đến được tử cung^[13]. Về nguyên tắc, các biến đổi trong giai đoạn phôi sớm nhằm giúp phôi có thể nhanh chóng tự điều chỉnh và đáp ứng với môi trường trong ống dẫn trứng và tử cung. Tuy nhiên trong thụ tinh ống nghiệm, với việc áp dụng các tiêu chí đánh giá và chọn lựa phôi chuyển có cơ hội có thai cao nhất đã làm giảm tối đa sự biến đổi hình thái của phôi^[14]. Hơn nữa, kỹ thuật time – lapse (giúp theo dõi động học hình thái phôi liên tục) với các thuật toán của phần mềm lựa chọn phôi chuyển – đại diện cho một rào cản khác mà phôi thụ tinh ống nghiệm cần vượt qua^[15], và việc tăng cường sử

dụng lựa chọn phôi có sự hỗ trợ của máy tính sẽ ưu tiên những phôi phù hợp với các tiêu chuẩn đã xác định.

Ngoài ra, cùng với chính sách chuyển đơn phôi, đông lạnh phôi trở thành một quy trình quan trọng trong chương trình thụ tinh ống nghiệm, khi đó khả năng sống sót qua quá trình trữ lạnh – rã đông tiếp tục trở thành một rào cản lựa chọn mới đối với phôi.

Chọn lọc trong quá trình làm tổ và sảy thai

Sau khi đến được tử cung, bất kể phôi tự nhiên hay phôi thụ tinh ống nghiệm đều phải tránh được thất bại trong quá trình làm tổ để có thể tiếp tục chu kỳ sinh sản. Những bằng chứng gần đây chỉ ra rằng nội mạc tử cung hoạt động như một cảm biến sinh học đối với phôi, phôi sẽ phát ra các tín hiệu đến nội mạc, kích hoạt khả năng làm tổ^[16]. Hiện tại, chức năng cảm biến sinh học này có bị thay đổi trong quá trình thụ tinh ống nghiệm hay không vẫn chưa được biết. Tuy nhiên các phác đồ kích thích buồng trứng gây tác động lên sự biểu hiện gen nội mạc tử cung đã được ghi nhận^[17].

Mặc dù không chắc rằng môi trường trong tử cung từ khoảng tuần 12 của thai kỳ trở đi có khác biệt giữa 2 phương thức sinh sản – tự nhiên và thụ tinh ống nghiệm – hay không, nhưng ngược lại, từ thời điểm chuyển phôi đến tuần 12 thì chắc chắn có. Quá trình sảy thai được xem như một chiếc van an toàn để đảm bảo những gì xảy ra ngược dòng trong quá trình sinh sản sẽ được kiểm soát, và việc người mẹ sẽ tiếp tục đầu tư vào một phôi nào đó phụ thuộc vào việc nó có vượt qua được hệ thống “kiểm soát chất lượng” của người mẹ hay không, một lưu ý là có khoảng 30 – 40% phôi làm tổ không đến được giai đoạn thai diễn tiến^[18]. Các dữ liệu sảy thai sau thụ tinh ống nghiệm và sảy thai tự nhiên cho thấy tỷ lệ và lý do sảy là như nhau cho cả 2 nhóm^[19]. Xem xét sự khác biệt cụ thể giữa 2 nhóm trên, đặc biệt ở khía cạnh chọn lọc ngược dòng nhờ quá trình sảy thai sớm, có thể nói phương thức kiểm soát chất lượng này có thể tốt cho thực

hành thụ tinh ống nghiệm trong nhiều trường hợp như lo ngại thụ tinh ống nghiệm có thể làm tăng nguy cơ mắc các bệnh di truyền hoặc thượng di truyền ở trẻ thụ tinh ống nghiệm.

Chọn lọc các cặp vợ chồng điều trị thụ tinh ống nghiệm

Thụ tinh ống nghiệm hiện nay tuy tốn kém về mặt chi phí, tuy nhiên sự sẵn có của phương pháp điều trị thụ tinh ống nghiệm tự nó là một phương thức để chọn lọc các cặp vợ chồng hiếm muộn. Những bệnh nhân hiếm muộn có thu nhập thấp, và/hoặc ở các nước thu nhập thấp thì khả năng tiếp cận với thụ tinh ống nghiệm thấp hơn^[20].

Các yếu tố chọn lọc khác ảnh hưởng đến khả năng tiếp cận thụ tinh ống nghiệm của bệnh nhân hiếm muộn bao gồm hút thuốc, nhiễm HIV, viêm gan, bệnh tâm thần, ung thư. Mặc dù những yếu tố trên cũng là áp lực chọn lọc trong sinh sản tự nhiên, nhưng việc thụ tinh ống nghiệm không ưu tiên điều trị trên nhóm bệnh nhân này càng làm giảm thiểu sự tiếp cận của tất cả đối tượng là bệnh nhân mong con.

Liệu những đặc điểm kinh tế xã hội có tiếp tục truyền lại cho thế hệ đời sau hay không, khi chỉ có những đối tượng ưu tiên mới có khả năng tiếp cận thụ tinh ống nghiệm, và do đó có thể chọn lọc về mặt di truyền, là một câu hỏi vẫn còn đang gây tranh cãi.

KẾT LUẬN VÀ TƯƠNG LAI

Chúng ta đang tạo ra những đứa trẻ theo một cách không giống tự nhiên, nhưng liệu những đứa trẻ đó có khác biệt so với trẻ sinh ra theo cách truyền thống không? Câu trả lời là có bởi vì chính quá trình chọn lọc đã làm nên sự khác biệt: chúng ta chọn những tinh trùng có kiểu hình “bơi chậm”, ta chỉ chọn những noãn đường kính $\geq 12\text{mm}$, và chỉ những phôi đáp ứng theo tiêu chuẩn mới được sử dụng, thậm chí ta chọn cả bố mẹ vì như đã biết chi phí cho thụ tinh ống nghiệm khá cao nên không phải ai cũng có thể tiếp cận kỹ thuật này.

Những áp lực có chọn lọc do thụ tinh ống

nhệm gây ra trên giao tử, phôi, sự làm tổ và sẩy thai cũng như nhóm bệnh nhân tiếp cận thụ tinh ống nghiệm, cách thức mà chúng khác với sinh sản tự nhiên và sự can thiệp công nghệ có thể có những tác động như thế nào đối với sự tiến hóa của con người là những vấn đề đã được ghi nhận. Việc các thế hệ sinh ra từ thụ tinh ống nghiệm có thể đa số là những người dễ mắc bệnh liên quan đến sinh sản hoặc bị giảm thể lực qua nhiều thế hệ có thể là một viễn cảnh tương lai đáng được xem xét. Mặc dù thụ tinh ống nghiệm là một thành tựu y học vĩ đại, nhưng nó đã vượt qua một loạt các rào cản sinh sản trước và sau quá trình hình thành hợp tử. Nó làm tăng khả năng sinh sản của các cặp vợ chồng hiếm muộn bằng công nghệ, loại bỏ một số rào cản chọn lọc tự nhiên và thay đổi bằng các rào cản nhân tạo khác.

Theo nguyên tắc cơ bản của quá trình tiến hóa, các thế hệ tiếp theo sẽ thích nghi về mặt di truyền và biểu hiện gen của môi trường mà trong đó phương thức sinh sản ngày càng phụ thuộc vào sự can thiệp của công nghệ. Theo đó, thụ tinh ống nghiệm nên được coi là một ví dụ điển hình về cách loài người đang phụ thuộc vào công nghệ không chỉ trên phương diện văn hóa mà còn trên phương diện sinh học. Vì vậy, có thể nói thụ tinh ống nghiệm đã đặt ra giai đoạn tiến hóa mới của loài người, sau khi đã trải qua quá trình tiến hóa sinh học hàng triệu năm, cũng như quá trình tiến hóa xã hội hàng trăm ngàn năm, đó là ngày càng phụ thuộc và thích nghi hơn với các công nghệ hỗ trợ sinh sản.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wyns C, Bergh C, Calhaz – Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, Motrenko T, Rugescu I, Smeenk J, Tandler – Schneider A, Vidakovic S, Goossens V. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE. Hum Reprod Open 2020; (3):hoaa032.
2. Ramm SA. Sperm competition and the evolution of reproductive systems. Mol Hum Reprod 2014;12:1159–1160.
3. Servedio, M.R. and Sætre, G.P., 2003. Speciation as a positive feedback loop between postzygotic and prezygotic barriers to gene flow. Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences, 270(1523), pp.1473 – 1479.
4. Hanevik HI, Hessen DO, Sunde A, Breivik J. Can IVF influence human evolution? Hum Reprod. 2016; 31(7):1397 – 402.
5. Kunz G, Beil D, Deininger H, Wildt L, Leyendecker G. The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. Hum Reprod 1996; 3:627–632.

6. Ikawa M, Inoue N, Benham AM, Okabe M. Fertilization: a sperm's journey to and interaction with the oocyte. *J Clin Invest* 2010; 4:984–994.
7. World Health Organization. Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th edn. World Health Organization, 2010.
8. Fitzpatrick JL, Willis C, Devigili A, Young A, Carroll M, Hunter HR, Brisson DR. Chemical signals from eggs facilitate cryptic female choice in humans. *Proc Biol Sci*. 2020; 287(1928):20200805.
9. Wu H, Wang J, Cheng H, et al. Patients with severe asthenoteratospermia carrying SPAG6 or RSPH3 mutations have a positive pregnancy outcome following intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet* 2020; 37(4):829 – 840.
10. Vujisic S, Korac P, Pavlica M, Vujnovic N, Dmitrovic R. Chromosomal segregation in sperm of the Robertsonian translocation (21;22) carrier and its impact on IVF outcome. *J Assist Reprod Genet* 2020; 37(1):231 – 238.
11. Popovic T, Todorovic B, Loft, A., Lindhard, A., Bangsbøll, S., Andersson, A.M. and Andersen, A.N. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard'IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Human reproduction* 2003, 18(4), pp.781 – 787.
12. Zeleznik AJ. The physiology of follicle selection. *Reprod Biol Endocrinol*. 2004; 2:31.
13. Graham, JH, Raz, S., Hel – Or, H. and Nevo, E. Fluctuating asymmetry: methods, theory, and applications. *Symmetry* 2010, pp.466 – 540.
14. Montag, M., Toth, B. and Strowitzki, T. New approaches to embryo selection. *Reproductive biomedicine online* 2013, 27(5), pp.539 – 546.
15. Kovacs, P. Embryo selection: the role of time – lapse monitoring. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2014, 12(1), pp.1 – 11.
16. Brosens JJ, Salker MS, Teklenburg G, Nautiyal J, Salter S, Lucas ES, Steel JH, Christian M, Chan YW, Boomsma CM, Moore JD, Hartshorne GM, Sućurović S, Mulac – Jericevic B, Heijnen CJ, Quenby S, Koerkamp MJ, Holstege FC, Shmygol A, Macklon NS. Uterine selection of human embryos at implantation. *Sci Rep*. 2014; 4:3894.
17. Humaidan P, Van Vaerenbergh I, Bourgain C, Alsbjerg B, Blockeel C, Schuit F, Van Lommel L, Devroey P, Fatemi H. Endometrial gene expression in the early luteal phase is impacted by mode of triggering final oocyte maturation in recFSH stimulated and GnRH antagonist co – treated IVF cycles. *Hum Reprod*. 2012; 27(11):3259 – 72.
18. Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC. Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update*. 2002; 8(4):333 – 43.
19. Farr SL, Schieve LA, Jamieson DJ. Pregnancy loss among pregnancies conceived through assisted reproductive technology, United States, 1999 – 2002. *Am J Epidemiol*. 2007; 165(12):1380 – 8.
20. Ombelet W, Cooke I, Dyer S, Serour G, Devroey P. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Hum Reprod Update* 2008; 6:605–621.

➡ **Tiếp theo bài** ➡ **HỘI CHỨNG KALLMANN**
ở trang 51

3. Maione L, Dwyer AA, Francou B, Guiochon–Mantel A, Binart N, Bouligand J, Young J. Genetics in endocrinology: genetic counseling for congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: new challenges in the era of oligogenism and next–generation sequencing. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):R55–r80. doi: 10.1530/EJE–17–0749.
4. Vezzoli V, Dumino P, Bassi I, Guizzardi F, Persani L, Bonomi M. The complex genetic basis of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Minerva Endocrinol*. 2016 Jun;41(2):223–39.
5. Balasubramanian R, Crowley WF. Isolated Gonadotropin–Releasing Hormone (GnRH) Deficiency. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle; Seattle (WA): May 23, 2007.
6. Iolascon G, Frizzi L, Bianco M, Gimigliano F, Palumbo V, Sinisi AM, Sinisi AA. Bone involvement in males with Kallmann disease. *Aging Clin Exp Res*. 2015 Oct;27 Suppl 1:S31–6.
7. Sykiotis GP, Hoang XH, Avbelj M, et al. Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3019–3027.
8. Martin K, Santoro N, Hall J, Filicori M, Wierman M, Crowley WF, Jr. Clinical review 15: management of ovulatory disorders with pulsatile gonadotropin–releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71:1081A–1081G.
9. Kousta E, White DM, Piazzi A, Loumaye E, Franks S. Successful induction of ovulation and completed pregnancy using recombinant human luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in a woman with Kallmann's syndrome. *Hum Reprod*. 1996; 11, 70–71.
10. Szilagyí A, Manfai Z, Kiesel L, Szabo I. Kallmann's syndrome: pregnancy through intracytoplasmic sperm injection and complicated by gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol*, 2001, 15, 325–327.
11. Misato Shimoda, Hiroshi Iwayama, Mai Ishiyama, Ayano Nakatani, and Masanori Yamashita. Successful pregnancy by vitrified–warmed embryo transfer for a woman with Kallmann syndrome. *Reprod Med Biol*. 2016 Jan; 15(1): 45–49.
12. Cindy Chan, Cheng–Wei Wang, Ching–Hui Chen, and Chi–Huang Chen. Live birth in male de novo Kallmann syndrome after cross–generational genetic sequencing. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Dec; 36(12): 2481–2484.

➡ **Tiếp theo bài** ➡ **CÂN NẶNG TỐI ƯU ĐỂ CẢI THIỆN KHẢ NĂNG SINH SẢN**
ở trang 55

3. García-Ferreira J, Carpio J, Zambrano M, et al. (2021). Overweight and obesity significantly reduce pregnancy, implantation, and live birth rates in women undergoing In Vitro Fertilization procedures. *JBRA Assist Reprod*, 25(3), 394–402.
4. Hughes LM, McQueen DB, Jungheim ES, et al. (2022). Maternal body mass index is not associated with increased rates of maternal embryonic aneuploidy. *Fertil Steril*.
5. Provost M.P., Acharya K.S., Acharya C.R., et al. (2016). Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril*, 105(3), 663–669.
6. Bellver J, Aylón Y, Ferrando M, et al. (2010). Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril*, 93(2), 447–454.
7. Tremellen K, Pearce K, and Zander-Fox D. (2017). Increased miscarriage of euploid pregnancies in obese women undergoing cryopreserved embryo transfer. *Reprod Biomed Online*, 34(1), 90–97.
8. Metwally M, Ong K.J, Ledger W.L., et al. (2008). Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril*, 90(3), 714–726.
9. Lane M, Zander-Fox D.L., Robker R.L., et al. (2015). Peri-conception parental obesity, reproductive health, and transgenerational impacts. *Trends Endocrinol Metab* TEM, 26(2), 84–90.
10. Teede H.J, Misso M.L., Costello M.F., et al. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 110(3), 364–379.
11. Mutsaerts M.A.Q., van Oers A.M., Groen H., et al. (2016). Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women. *N Engl J Med*, 374(20), 1942–1953.
12. Moran L, Tsagareli V, Norman R, et al. (2011). Diet and IVF pilot study: short-term weight loss improves pregnancy rates in overweight/obese women undertaking IVF. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 51(5), 455–459.
13. Kumar R.B, Srivastava G, Reid T.J., et al. (2021). Understanding the pathophysiologic pathways that underlie obesity and options for treatment. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 16(6), 321–338.
14. Tsagareli V, Noakes M, and Norman R.J. (2006). Effect of a very-low-calorie diet on in vitro fertilization outcomes. *Fertil Steril*, 86(1), 227–229.
15. Apovian C.M, Aronne L.J., Bessesen D.H., et al. (2015). Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(2), 342–362.
16. Ramlau-Hansen C.H., Thulstrup A.M., Nohr E.A., et al. (2007). Subfertility in overweight and obese couples. *Hum Reprod Oxf Engl*, 22(6), 1634–1637.
17. Tremellen K. (2016). Gut Endotoxin Leading to a Decline in Gonadal function (GELDING) – a novel theory for the development of late onset hypogonadism in obese men. *Basic Clin Androl*, 26, 7.
18. Wise LA, Palmer J.R., and Rosenberg L. (2013). Body size and time-to-pregnancy in black women. *Hum Reprod Oxf Engl*, 28(10), 2856–2864.
19. Pinborg A, Gaarslev C, Hougaard C.O., et al. (2011). Influence of female bodyweight on IVF outcome: a longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile couples. *Reprod Biomed Online*, 23(4), 490–499.
20. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, et al. (2013). BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 19(3), 221–231.