

TỔN THƯƠNG NIÊM MẠC TỬ CUNG Ở PHỤ NỮ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

BS. Nguyễn Thành Nam

Bệnh viện Mỹ Đức

Hội chứng buồng trứng đa nang là một tập hợp các rối loạn mang tính chất hệ thống, ảnh hưởng đồng thời nhiều hệ cơ quan. Trước đây, rối loạn phóng noãn hoặc không phóng noãn thường được coi là nguyên nhân của tình trạng hiếm muộn trong đa số các trường hợp. Tuy nhiên, ngày càng có nhiều bằng chứng về ảnh hưởng của các yếu tố khác ngoài buồng trứng lên chức năng sinh sản của phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang. Bên cạnh chất lượng noãn, tổn thương niêm mạc tử cung là một yếu tố được đề cập nhiều trong những năm gần đây, bao gồm sự thay đổi về cấu trúc mô học và tính tiếp nhận của niêm mạc tử cung với phôi.

BỨC TRANH TOÀN CẢNH VỀ TỔN THƯƠNG NIÊM MẠC TỬ CUNG Ở PHỤ NỮ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

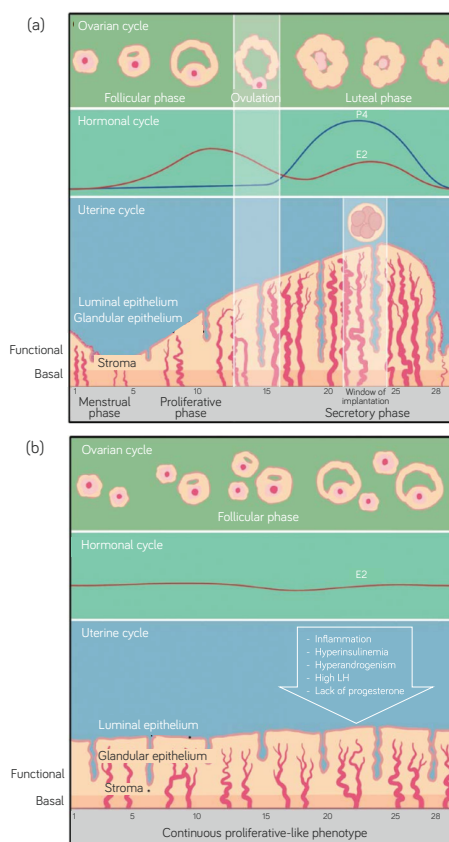
Cơ chế tổn thương và bằng chứng về các thay đổi của niêm mạc tử cung ở phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang được trình bày tóm tắt trong Hình 1¹, Hình 2² và Bảng 1³, bao gồm bốn hiện tượng chính dưới đây:

- Thay đổi con đường thụ thể steroid (estrogen, progesterone, androgen và các co-activators).
- Thay đổi tính tiếp nhận niêm mạc tử cung và quá trình màng rụng hóa.
- Thay đổi con đường thụ thể insulin, yếu tố tăng trưởng và các kênh vận chuyển glucose

- Thay đổi xâm nhập tiến trình viêm và tế bào miễn dịch.

CHĂM SÓC SỨC KHỎE NIÊM MẠC TỬ CUNG CHO PHỤ NỮ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Thay đổi niêm mạc tử cung để đạt trạng thái tiếp nhận phôi và biệt hóa nguyên bào



Hình 1. Niêm mạc tử cung bình thường và trong hội chứng buồng trứng đa nang¹.

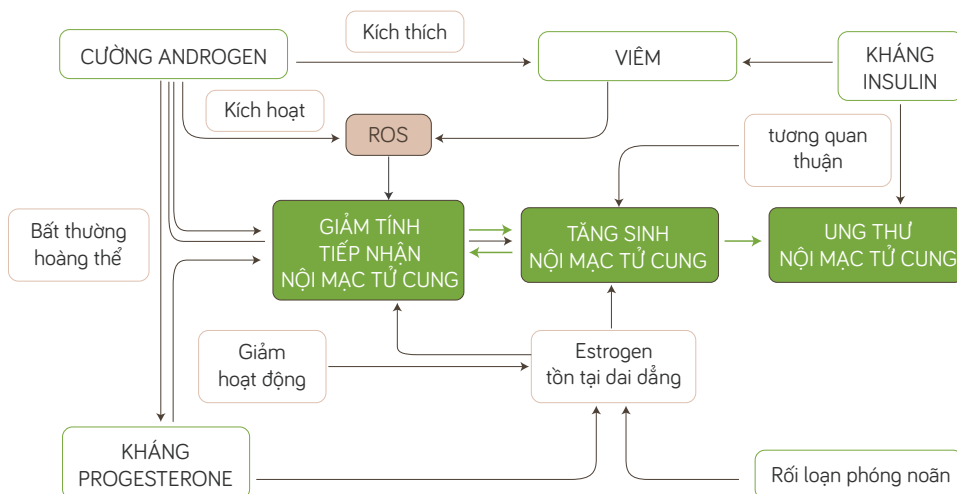
sợi mô đệm (quá trình màng rụng hóa) giúp điều hòa phản ứng miễn dịch cần thiết cho sự làm tổ của phôi là bước quan trọng quyết định thành công của thai kỳ⁴. Bất thường quá trình màng rụng hóa là cơ sở sinh lý bệnh

của thất bại làm tổ, sảy thai, tiền sản giật và sinh non⁵. Gần đây, nhiều giải pháp can thiệp bắt đầu được quan tâm trong nỗ lực cải thiện tính tiếp nhận niêm mạc tử cung và tỷ lệ làm tổ ở phụ nữ hội chứng buồng trứng

Bảng 1. Thay đổi niêm mạc tử cung pha tăng sinh, chế tiết và tình trạng tăng sinh nội mạc tử cung ở phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang⁵.

Thay đổi	PE	SE	HP	Nguồn
Chuyển hóa glucose				
IGFBP – 1		▼		SE (in vitro)▼ (Piltonen 2015)
GLUT 4	▼		▼	PE▼, HP▼ (Li 2015); PE▼ (Fornes 2010); PE▼ (Zhai 2012*); PE▼ (Ujvari 2014*)
IRS – 1	▼			PE▼ (Fornes 2010); PE▼ (Ujvari 2014*)
Hoạt động glucose	▼			PE▼ (Kim 2010*); PE▼ (Piltonen 2013*)
Yếu tố viêm				
IL – 6	△	△		PE△ (Piltonen 2013*); SE (in vitro)△ (Piltonen 2015)
CCL2 (MCP – 1)	△			PE△ (Piltonen 2013*)
IL – 8	△	△		PE△ (Piltonen 2013*); SE (in vitro)△ (Piltonen 2015)
RANTES		△		SE (in vitro)△ (Piltonen 2015)
Tế bào uNK		△		SE△ (Matteo 2010*)
MMPs				
MMP2		△		SE (in vitro)△ (Piltonen 2015)
MMP3		△		SE (in vitro)△ (Piltonen 2015)
Hoạt động steroid				
HOXA10		▼		SE▼ (Taylor JCEM)
AR	△	△	△	PE△ (Piltonen 2013*); SE△ (Quezada 2006 FS*); PE△, HP△ (Li 2015); HP△ (Villavicencio 2006)
PR		△		SE△ (Margarit 2010*)
ERa	△ ↔	△	△	PE↔ (Piltonen 2013*); PE↔ (Kim 2010*); SE△ (Gregory 2002); PE?△ và HP△ (Villavicencio 2006); SE△ (Quezada 2006 FS*); SE△ (Margarit 2010*)
ERb	△	↔	△	SE↔(Quezada 2006 FS*); PE?△ và HP△ (Villavicencio 2006)
(avb3) integrin	▼	▼		PE▼ (Kim 2010*); SE▼ (Quezada 2006 FS*); ▼ Điều trị progestin (Lopez 2014)
MUC1		△ ▼		SE△ Nhóm có phóng noãn đều, ▼ Nhóm rối loạn hoặc không phóng noãn (Margarit 2010*)
Co – activators của steroid				
AIB1	△	△		PE?△ (Villavicencio 2006); SE△ (Gregory 2002)
TIF2		△		SE△ (Gregory 2002)
NCoR	↔			PE?↔ (Villavicencio 2006)

Chú thích: PE (proliferative phase): Pha tăng sinh; SE (secretory phase): Pha chế tiết; HP (hyperplasia): Tình trạng tăng sinh niêm mạc tử cung; ▼: Giảm; △: Tăng; ↔ Không khác biệt; *: Không khác biệt theo BMI. IGFBP1 (insulin-like growth factor binding protein 1); GLUT 4 (glucose transporter type 4); IRS-1 (insulin receptor substrate 1); IL-6 (interleukin 6); CCL2 (MCP-1) (chemokine CC ligand-2 Monocyte chemoattractant protein-1); IL- (interleukin 8); RANTES (một loại cytokine thành viên của interleukin-8); Tế bào uNK (tế bào natural killer trong tử cung); MMPs (matrix metalloproteinases), MMP2 (matrix metalloproteinase 2); MMP3 (matrix metalloproteinase 3); HOXA 10 (homeobox protein); MUC1 (Mucin 1); AIB1 (amplified in breast cancer 1); TIF2 (transcriptional mediators/intermediary factor 2); NcoR (nuclear receptor co-repressor).



Hình 2. Cơ chế tổn thương niêm mạc tử cung trong hội chứng buồng trứng đa nang².

Bảng 2. Các chiến lược tiềm năng chăm sóc sức khỏe niêm mạc tử cung cho phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang và mức độ chứng cứ hiện tại⁶.

Can thiệp	Mức độ chứng cứ	Diễn giải
Thay đổi lối sống	3	Dựa trên các nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu
Thuốc giảm cân	5	Dựa trên cơ sở lý thuyết
Thuốc tăng nhạy cảm Insulin	4 [^]	Dựa trên báo cáo loạt ca của metformin
Tái tạo kinh nguyệt bằng thuốc	-§	Chưa đủ bằng chứng
Tác nhân gây phóng noãn	-§	Chưa đủ bằng chứng
Nội soi đốt điểm buồng trứng	5	Dựa trên cơ sở lý thuyết
Hỗ trợ hoàng thể	-§	Chưa đủ bằng chứng
Thuốc đối kháng androgen	4	Dựa trên báo cáo loạt ca
Cắt dạ dày phẫu thuật	3	Dựa trên các nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu
Đánh giá buồng tử cung	5	Dựa trên cơ sở lý thuyết
Gây tổn thương niêm mạc tử cung	5	Dựa trên cơ sở lý thuyết
Chuyển phôi trữ có chọn lọc	3 [#]	Dựa trên các nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu ở phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang có nồng độ E2 > 3.000 pg/mL
Đánh giá di truyền	5	Dựa trên cơ sở lý thuyết
Vitamin D	5	Dựa trên cơ sở lý thuyết
Coenzyme Q-10	5	Dựa trên cơ sở lý thuyết
N-acetyl-cysteine	5	Dựa trên cơ sở lý thuyết
Alpha-lipoic acid	5	Dựa trên cơ sở lý thuyết
Resveratrol	3 ^o	Dựa trên các nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu ở phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang có béo phì
Seminal plasma	5	Dựa trên cơ sở lý thuyết

Chú thích: Câu hỏi nghiên cứu “Can thiệp này có hiệu quả không?”

- Mức độ 1: Bằng chứng từ tổng quan y văn của các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng (Randomized controlled trial – RCT).
- Mức độ 2: Bằng chứng từ nghiên cứu RCT đơn lẻ hoặc nghiên cứu quan sát lớn.
- Mức độ 3: Bằng chứng từ nghiên cứu đoàn hệ/tiến cứu không ngẫu nhiên.
- Mức độ 4: Bằng chứng từ nghiên cứu báo cáo loạt ca, nghiên cứu bệnh chứng.
- Mức độ 5: Bằng chứng dựa trên cơ sở lý thuyết.

đa nang. Tuy nhiên, chưa có nhiều thành tựu đột phá trong lĩnh vực này được báo cáo đến thời điểm hiện tại. Các chiến lược cải thiện sức khỏe niêm mạc tử cung được đề xuất đa phần có mức độ chứng cứ chưa đủ mạnh, chưa có nhiều bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng hoặc các tổng quan hệ thống (Bảng 2)⁶.

Nhìn chung, nguyên tắc đầu tiên và quan trọng nhất của tất cả mọi can thiệp là tập trung giải quyết các bất thường thực thể hiện hữu trên người bệnh, chẳng hạn như tình trạng béo phì, rối loạn chuyển hóa (rối loạn lipid máu, đái tháo đường), kháng insulin và rối loạn phóng noãn hoặc không phóng noãn. Khuyến cáo đơn giản và đầu tay cho phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang là tăng cường mức độ và tần suất hoạt động thể lực. Nghiên cứu trên nhóm phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang béo phì thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm cho thấy tần suất hoạt động thể lực thường xuyên giúp cải thiện tỷ lệ thai, mặc dù có thể chưa tác động thay đổi cân nặng. Các can thiệp thay đổi lối sống bằng liệu pháp dinh dưỡng hoặc các chương trình tập luyện để giảm cân ở nhóm phụ nữ thừa cân hoặc béo phì đã được chứng minh cải thiện nồng độ mRNA ER α , ER α 36 và tỷ lệ mRNA ER α /ER β trong pha tăng sinh, giúp phục hồi chu kỳ kinh nguyệt cho một số phụ nữ⁷. Tương tự, giảm cân giúp tái cân bằng chuyển hóa đường và mỡ, do đó thay đổi tích cực quá trình màng rụng hóa tế bào mô đệm niêm mạc tử cung⁸, hỗ trợ giai đoạn cửa sổ làm tổ⁹. Nghiên cứu của Ujvaril và cộng sự chứng minh sau giảm cân, con đường tín hiệu insulin tại niêm mạc tử cung được cải thiện rõ rệt ở cả mức độ protein và mRNA, bằng chứng là sự gia tăng số lượng thụ thể insulin receptor substrate 1 (IRS1) và các kênh vận chuyển glucose trên niêm mạc tử cung trong 65% trường hợp¹⁰. Ngoài ra, hút thuốc lá chủ

động và bị động là một trong những nguyên nhân làm suy giảm chức năng niêm mạc tử cung và chất lượng noãn. Do đó, phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang và chồng nên được khuyến khích sử dụng thuốc lá để cải thiện các kết cục điều trị.

Cải thiện tình trạng kháng progesterone là một mục tiêu quan trọng trong chăm sóc sức khỏe niêm mạc tử cung ở phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang. Tuy nhiên, đáng tiếc rằng việc sử dụng progesterone liều cao hơn liều cơ bản được báo cáo không mang lại hiệu quả ngay từ những nghiên cứu sơ khai đầu tiên. Vấn đề của phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang không phải ở sự thiếu hụt nồng độ progesterone mà ở tình trạng đề kháng progesterone và thay đổi con đường biểu hiện gen sau thụ thể progesterone, tương tự tình trạng gặp phải ở những phụ nữ lạc nội mạc tử cung. Phân tích về phác đồ chuẩn bị niêm mạc tử cung chuyển phôi trữ, chu kỳ nhân tạo truyền thống thường được sử dụng trên phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang tồn tại nhiều điểm bất lợi. Một số báo cáo về phác đồ này ghi nhận hiện tượng giảm tính tiếp nhận niêm mạc tử cung, tăng nguy cơ huyết khối, ung thư, ảnh hưởng bất lợi đến kết cục thai kỳ và sơ sinh. Ngoài ra, sự vắng mặt sản phẩm bài tiết của hoàng thể trong phác đồ này có thể làm giảm chức năng bánh nhau, tăng thêm nguy cơ tăng huyết áp thai kỳ, tiền sản giật và sản giật vốn dĩ đã cao ở thai phụ hội chứng buồng trứng đa nang¹¹. Ngược lại, nếu sử dụng phác đồ gây phóng noãn chủ động bằng FSH ngoại sinh (hMG, hp-hMG, rFSH) để đảm bảo sự xuất hiện của hoàng thể, phụ nữ có thể đối mặt với tình trạng phát triển đa noãn, tăng nguy cơ đa thai và hội chứng quá kích buồng trứng. Làm tăng FSH nội sinh nhờ clomiphene citrate (CC) hạn chế nguy cơ phát triển đa noãn nhưng có thể ức chế chọn lọc hoạt động thụ

thể estrogen tại niêm mạc tử cung; tương tự chu kỳ nhân tạo, tác động bất lợi làm giảm tính tiếp nhận niêm mạc tử cung. Letrozole là sự lựa chọn phù hợp đang được nghiên cứu trong khoảng hai thập kỷ gần đây. Về cơ chế, trái ngược với CC, letrozole không làm cạn kiệt thụ thể estrogen, cơ chế phản hồi trung tâm được bảo tồn nguyên vẹn. Khi nang trội phát triển, nồng độ estrogen tăng lên, phản hồi âm bình thường xảy ra ở vùng trung tâm, dẫn đến sự sụt giảm nồng độ FSH nội sinh và các nang noãn đang phát triển nhỏ hơn thoái triển tự nhiên, dẫn đến sự phát triển đơn noãn trong hầu hết các trường hợp, hạn chế nguy cơ hội chứng quá kích buồng trứng. Phóng noãn trong phác đồ letrozole tạo ra hoàng thể và các chất tiết tự nhiên của hoàng thể “bao gồm relaxin, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor, VEGF) và hoạt tính tân tạo mạch của estrogen”, đảm bảo chức năng bánh nhau bình thường, một trong các yếu tố quyết định sức khỏe mẹ và thai¹². Ngoài ra, letrozole làm giảm nồng độ của estrogen trong máu và nội mô buồng trứng, điều hòa dương làm tăng số lượng thụ thể estrogen, giúp niêm mạc tử cung nhạy cảm hơn với estrogen trong pha tăng sinh. Theo lý thuyết, vì thời gian bán hủy của letrozole ngắn (khoảng 42 giờ), tác động ức chế sản sinh estrogen tạm thời trong giai đoạn đầu sử dụng letrozole không ảnh hưởng nhiều đến tổng thời gian tiếp xúc của niêm mạc tử cung với estrogen, do đó vẫn bảo tồn chức năng sinh lý bình thường của pha tăng sinh. Bằng chứng là tỷ lệ hủy chu kỳ do niêm mạc tử cung mỏng trong phác đồ sử dụng letrozole được ghi nhận thấp, không khác biệt so với các phác đồ còn lại¹³. Hơn nữa, lợi dụng đặc điểm về nồng độ estrogen thấp, một số nghiên cứu ứng dụng letrozole trong chuẩn bị niêm mạc tử cung cho phụ nữ có hiện tượng tăng nhu động tử cung phải

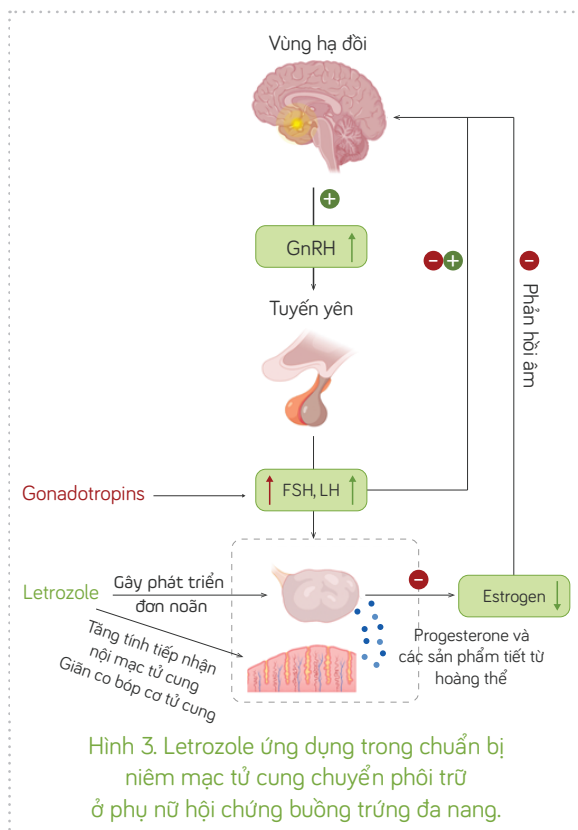
hủy chu kỳ trong phác đồ chu kỳ nhân tạo trước đó, kết quả là letrozole cải thiện tỷ lệ thai lâm sàng và trẻ sinh sống¹⁴. Tương tự, nghiên cứu của Lin và cộng sự (2019) cũng ghi nhận tỷ lệ thai ngoài tử cung thấp hơn ở phụ nữ được chuẩn bị niêm mạc tử cung bằng letrozole¹⁵. Cuối cùng, đã có nhiều bằng chứng chứng minh letrozole cải thiện tính tiếp nhận niêm mạc tử cung bằng cách tăng tổng hợp các yếu tố thiết yếu trong giai đoạn cửa sổ làm tổ của niêm mạc tử cung, bao gồm $\alpha\beta3$ và HOXA10 integrin, yếu tố ức chế bạch cầu (LIF), L-selectin và sự hình thành các pinopode.

Nghiên cứu tiền cứu của chúng tôi thực hiện tại Đơn vị Hỗ trợ sinh sản IVFMD – Bệnh viện Mỹ Đức, tiến hành trong thời gian 2 năm, theo dõi kết cục trẻ sinh sống trong phác đồ chuẩn bị niêm mạc tử cung sử dụng letrozole cho phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang người Việt Nam¹⁶. Kết cục chính của nghiên cứu ghi nhận được là 58,1% trẻ sinh sống, chứng minh letrozole có hiệu quả trong chuẩn bị niêm mạc tử cung cho nhóm phụ nữ này. Kết cục phụ của nghiên cứu là đặc điểm của chu kỳ chuẩn bị niêm mạc tử cung sử dụng letrozole, biến chứng thai kỳ và kết cục sản khoa và sơ sinh. Nhìn chung, chu kỳ sử dụng letrozole có đặc điểm là gây phát triển và phóng noãn đơn noãn, thời gian chuẩn bị niêm mạc tử cung ngắn và tỷ lệ hủy chu kỳ do nang noãn không phát triển hoặc niêm mạc tử cung mỏng thấp (Hình 3). Tuy nhiên, vẫn cần thêm nhiều bằng chứng từ những nghiên cứu lớn hơn để khẳng định những kết luận này¹⁶.

Metformin là thuốc tăng nhạy cảm insulin đã được chứng minh qua nhiều thử nghiệm dưới lâm sàng và lâm sàng cho thấy tính hiệu quả trong cải thiện sức khỏe niêm mạc tử cung ở phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang. Tác động hệ thống của metformin giúp cải thiện

nồng độ AMH và hình ảnh buồng trứng dạng đa nang (hạ thấp nồng độ estrogen), tình trạng cường androgen, chức năng phóng noãn và chu kỳ kinh nguyệt, giảm cân, tăng nhạy cảm insulin và giảm đáp ứng viêm toàn thân. Tại niêm mạc tử cung, metformin tác động trực tiếp lên con đường steroids thông qua cơ chế điều hòa biểu hiện thụ thể, co-activators và con đường sau thụ thể của steroids (estrogen, androgen, progesterone), điều hòa hoạt động chuyển hóa glucose thông qua tác động lên con đường tín hiệu insulin và các kênh vận chuyển đường, tác động kháng viêm/miễn dịch cũng như tái phân bố mạch máu trong cơ và dưới niêm mạc tử cung⁶. Mặc dù có rất nhiều thử nghiệm chứng minh tính hiệu quả về mặt sinh lý của metformin, tổng quan hệ thống¹⁷ và một số RCT gần đây chưa ủng hộ quan điểm về hiệu quả lâm sàng thực sự của metformin lên kết cục thai kỳ, đặc biệt trên khía cạnh giảm tỷ lệ sảy thai.

Một vài phương án khác đã từng được



đề cập dựa trên cơ sở lý thuyết ban đầu về tổn thương niêm mạc tử cung ở phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang, nhằm mục tiêu cải thiện tỷ lệ làm tổ ở phụ nữ thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm, tuy nhiên đa phần không thực sự chứng minh được tính hiệu quả qua các thử nghiệm lâm sàng. Một ví dụ điển hình là phương pháp gây tổn thương niêm mạc tử cung chủ động (cào niêm mạc tử cung). Cơ chế giả định của phương pháp này là tạo ra một chuỗi những phản ứng sinh học của đáp ứng viêm làm tăng số lượng macrophages/tế bào dendritic và cytokines tiền viêm giúp phôi làm tổ tốt hơn. Tuy nhiên, đáng tiếc rằng kỹ thuật này cho tới thời điểm hiện tại vẫn chưa chứng minh được tính hiệu quả thực sự rõ rệt¹⁸, thậm chí, ngược lại có thể gây hại cho niêm mạc tử cung. Với những hiểu biết hiện tại về mặt cơ chế phân tử, chắc chắn rằng trong tương lai, việc thay đổi biểu hiện gen bằng liệu pháp gen hoặc liệu pháp tế bào gốc sẽ được thử nghiệm để tìm hướng đi mới trên chặng đường chăm sóc sức khỏe cho phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang đầy gian nan và thách thức này.

KẾT LUẬN

Nhiều chứng cứ khoa học trực tiếp và gián tiếp đã chỉ ra ảnh hưởng của tổn thương niêm mạc tử cung đến chức năng sinh sản ở phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang và tiềm năng của nhiều chiến lược chăm sóc sức khỏe niêm mạc tử cung cho phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang với kiểu hình khác nhau. Tuy nhiên, cho đến thời điểm hiện tại, vẫn chưa có bất kỳ hướng dẫn lâm sàng cụ thể và thống nhất nào về vấn đề này. Do đó, các bác sĩ lâm sàng cần phải tinh tế trong việc kết hợp lý thuyết cơ chế phân tử, bằng chứng y học và kinh nghiệm thực tế để áp dụng trên người bệnh. Vì tính chất phức tạp và tầm quan trọng của hỗ trợ sinh sản

trong hội chứng buồng trứng đa nang, việc chăm sóc sức khỏe niêm mạc tử cung cho phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang thực sự là một nghệ thuật, và bác sĩ lâm sàng hỗ trợ sinh sản thực sự là một nghệ sĩ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Piltonen TT. The endometrium in polycystic ovary syndrome. In: The Endometrial Factor. CRC Press; 2017.
2. Xue Z, Li J, Feng J, Han H, Zhao J, Zhang J, et al. Research Progress on the Mechanism Between Polycystic Ovary Syndrome and Abnormal Endometrium. Front Physiol. 2021 Dec 17;12:788772.
3. Piltonen TT. Polycystic ovary syndrome: Endometrial markers. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 Nov;37:66–79.
4. Evans J, Salamonsen LA, Winship A, Menkhorst E, Nie G, Gargett CE, et al. Fertile ground: human endometrial programming and lessons in health and disease. Nat Rev Endocrinol. 2016 Nov;12(11):654–67.
5. Diedrich K, Fauser BCJM, Devroey P, Griesinger G, Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group. The role of the endometrium and embryo in human implantation. Hum Reprod Update. 2007;13(4):365–77.
6. Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. Hum Reprod Update. 2011;17(2):242–53.
7. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MPH, La Sala GB, Fauser BCJM. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2015;21(5):575–92.
8. Palomba S, Piltonen TT, Giudice LC. Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. Hum Reprod Update. 2021 Apr 21;27(3):584–618.
9. Hulchiy M, Nybacka Å, Sahlin L, Hirschberg AL. Endometrial Expression of Estrogen Receptors and the Androgen Receptor in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Lifestyle Intervention Study. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Feb;101(2):561–71.
10. Schulte MMB, Tsai J he, Moley KH. Obesity and PCOS: the effect of metabolic

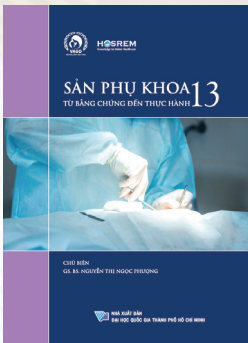
derangements on endometrial receptivity at the time of implantation. Reprod Sci. 2015 Jan;22(1):6–14.

11. Bergant G, Abdulhalikova D, Šuštaršič A, Peterlin B, Vrtačnik Bokal E, Maver A, et al. Expression of Markers of Endometrial Receptivity in Obese Infertile PCOS Women before and after the Weight Loss Program-A Preliminary Study. Cells. 2022 Dec 30;12(1):164.
12. Abdulhalikova D, Sustarsic A, Vrtačnik Bokal E, Jancar N, Jensterle M, Burnik Papler T. The Lifestyle Modifications and Endometrial Proteome Changes of Women With Polycystic Ovary Syndrome and Obesity. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:888460.
13. Ujvari D, Hulchiy M, Calaby A, Nybacka Å, Byström B, Hirschberg AL. Lifestyle intervention up-regulates gene and protein levels of molecules involved in insulin signaling in the endometrium of overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2014 Jul;29(7):1526–35.
14. Zhang Y, Fu X, Gao S, Gao S, Gao S, Ma J, et al. Preparation of the endometrium for frozen embryo transfer: an update on clinical practices. Reproductive Biology and Endocrinology. 2023 Jun 8;21(1):52.
15. Singh B, Reschke L, Segars J, Baker VL. Frozen-thawed embryo transfer: the potential importance of the corpus luteum in preventing obstetrical complications. Fertil Steril. 2020 Feb;113(2):252–7.
16. Zhang Y, Wu L, Li TC, Wang CC, Zhang T, Chung JPW. Systematic review update and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials of ovarian stimulation versus artificial cycle for endometrial preparation prior to frozen embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome. Reprod Biol Endocrinol. 2022 Apr 2;20(1):62.
17. Selvi İ, Erdem M, Demirdağ E, Cevher F, Karakaya C, Erdem A. Comparison of frozen-thawed embryo transfer protocols in patients with previous cycle cancellation due to uterine peristalsis: a pilot study. Turk J Med Sci. 2021 Jun 28;51(3):1365–72.
18. Lin J, Wang N, Huang J, Cai R, Fan Y, Kuang Y, et al. Pregnancy And Neonatal Outcomes Of hMG Stimulation With Or Without Letrozole In Endometrial Preparation For Frozen-Thawed Embryo Transfer In Ovulatory Women: A Large Retrospective Cohort Study. Drug Des Devel Ther. 2019;13:3867–77.
19. Sharpe A, Morley LC, Tang T, Norman RJ, Balen AH. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Dec 17;12(12):CD013505.
20. Palomba S, Vitagliano A, Marci R, Caserta D. Endometrial Scratching for Improving Endometrial Receptivity: a Critical Review of Old and New Clinical Evidence. Reprod Sci. 2023 Jun;30(6):1701–11.

SẢN PHỤ KHOA

từ BẰNG CHỨNG đến THỰC HÀNH

13



SÁCH MỚI

Ra mắt ngày 28 . 10 . 2023

Mời đặt mua sách qua:
0933 456 650

Mời quét mã tham khảo mục lục

