

Hiệu quả bơm huyết tương giàu tiểu cầu tự thân vào buồng tử cung ở người bệnh chuyển phôi thất bại liên tiếp

Efficacy of autologous intrauterine infusion of platelet-rich plasma in recurrent implantation failure patients

Đặng Tuấn Anh, Lê Đức Thắng, Cao Tuấn Anh,
Phan Ngọc Quý, Nguyễn Huy Hoàng, Bùi Thị Len,
Bùi Thị Hạnh, Trần Thu Thủy,
Nguyễn Phúc Hiếu, Nguyễn Thị Thu,
Doãn Thị Tám, Nguyễn Thị Xuân Quỳnh, Lê Hoàng

Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh

Tóm tắt

Mục tiêu: So sánh tỉ lệ có thai trên người bệnh có tiền sử chuyển phôi thất bại hai lần liên tiếp (RIF) giữa nhóm bơm huyết tương giàu tiểu cầu tự thân (PRP) trước khi chuyển phôi và nhóm không bơm. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu trên 414 người bệnh RIF, đến khám và điều trị tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh từ năm 2020 đến 2022. **Kết quả:** Có 55 người bệnh nhóm PRP và 359 người bệnh không bơm PRP, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi, chỉ số khối cơ thể, nguyên nhân vô sinh, tiền sử mổ đẻ, tiền sử mổ nội soi vô sinh ở hai nhóm. Tỉ lệ có thai là 49,0% ở nhóm bơm PRP, 49,6% ở nhóm không bơm PRP ($p=0,97$) khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, các kết cục khác giữa nhóm PRP và nhóm chứng lần lượt là tỉ lệ thai sinh hoá (7,0% và 7,8% với $p=0,93$), tỉ lệ thai lâm sàng (42,0% và 41,8% với $p=0,94$), tỉ lệ hỏng thai (7,0% và 6,7% với $p=0,85$), tỉ lệ thai diễn tiến (35% và 35,1% với $p=0,99$), tỉ lệ phôi làm tổ (42,0% và 30,1% với $p=0,21$) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên ở người bệnh có tiền sử chuyển phôi thất bại liên tiếp từ 3 lần trở lên, nhóm PRP có tỉ lệ làm tổ (41,5% so với 30%, $p=0,001$) và tỉ lệ có thai diễn tiến (34,1% so với 31,2%, $p=0,79$) cao hơn so với nhóm chứng. **Kết luận:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ có thai sau chuyển phôi giữa nhóm người bệnh RIF có độ dày nội mạc tử cung lớn hơn 9mm được bơm PRP và nhóm chứng. PRP nên được cân nhắc ở các bệnh nhân RIF có tiền sử chuyển phôi thất bại liên tiếp từ ba lần trở lên do nhóm PRP có tỉ lệ thai làm tổ cao hơn nhóm chứng.

Từ khóa: Huyết tương giàu tiểu cầu (PRP), chuyển phôi đông lạnh (FET), thụ tinh trong ống nghiệm (IVF), thất bại làm tổ liên tiếp (RIF).

Summary

Objective: To evaluate pregnancy rates in patients with a history of two consecutive recurrent implantation failure (RIF) among patients who received autologous platelet-rich plasma (PRP) infusions before embryo transfer and those who did not. **Subject and method:** A retrospective cohort study of 414 RIF patients at the Fertility Center of Tam Anh General Hospital between 2020 and 2022. **Result:** There were no statistically significant differences between the groups for age, body mass index, infertility causes, previous cesarean delivery, or previous laparoscopic surgery for infertility (55 patients in the PRP

Ngày nhận bài: 25/11/2022, ngày chấp nhận đăng: 15/12/2022

Người phản hồi: Đặng Tuấn Anh, Email: Anhdt@tamanhhospital.vn - Bệnh viện đa khoa Tâm Anh

group and 359 patients in the control group). Pregnancy rates in both groups were comparable (49.0% in the PRP group and 49.6% in the control group; $p=0.97$). Rates of biochemical pregnancy (7% vs. 7.8%, $p=0.93$), clinical pregnancy (42% vs. 41.8%, $p=0.94$), miscarriage (7% vs. 6.7%, $p=0.85$), ongoing pregnancy (35% vs. 35%, $p=0.99$), or embryo implantation (42% vs. 30%, $p=0.21$) did not differ significantly. However, the PRP group had a higher implantation rate (41.5% vs 30%, $p=0.001$) and a higher rate of ongoing pregnancy (34.1% vs 31.2%, $p=0.79$) among patients with a history of three or more consecutive failed embryo transfers. *Conclusion:* The pregnancy rate after embryo transfer did not differ significantly between the RIF patients with endometrial thickness higher than 9mm who underwent PRP infusion and the control group. Since the PRP group had a greater implantation rate than the control group, it should be considered in RIF patients with three or more consecutive failed embryo transfers.

Keywords: Platelet-rich plasma (PRP), frozen embryo transfer (FET), in vitro fertilization (IVF), recurrent implantation failure (RIF).

1. Đặt vấn đề

Tỉ lệ thành công của một chu kỳ chuyển phôi trữ trong kỹ thuật thụ tinh ống nghiệm (IVF) phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố như: Tuổi mẹ, thời gian vô sinh, nguyên nhân vô sinh, niêm mạc tử cung, số lượng và chất lượng phôi chuyển, nồng độ các hormone estradiol, progesterone... Trong đó có 2 yếu tố được xem là quan trọng nhất bao gồm chất lượng phôi và sự chấp nhận của nội mạc tử cung (NMTC) [1]. Nhiều tác giả cho rằng khả năng tiếp nhận phôi của niêm mạc chịu trách nhiệm cho khoảng 2/3 số trường hợp thất bại làm tổ, trong khi phôi chịu trách nhiệm 1/3 còn lại, điều này cho thấy tầm quan trọng của chuẩn bị niêm mạc tử cung trước chuyển phôi [1].

Thất bại làm tổ liên tiếp (RIF) là trường hợp phôi không cấy ghép vào nội mạc tử cung sau nhiều lần chuyển phôi. RIF gặp 10-15% các cặp vợ chồng làm thụ tinh trong ống nghiệm (IVF), đã có rất nhiều nghiên cứu và hướng dẫn về RIF được đưa ra nhưng hiện tại chưa có định nghĩa chung được chấp nhận rộng rãi [2]. Theo Hiệp hội PGD của Hiệp hội Sinh sản và Phôi thai châu Âu (ESHRE) thì RIF được định nghĩa là không có thai sau 3 lần chuyển phôi chất lượng tốt liên tiếp [2]. Tuy nhiên, ngày nay với xu hướng nuôi cấy phôi nang và chỉ chuyển một hoặc hai phôi nên định nghĩa của RIF đang thay đổi chưa có sự thống nhất, theo Huang 2017 và Lensen 2019 RIF là người bệnh có tiền sử chuyển phôi thất bại liên tiếp từ hai lần trở lên [2]. Đã có nhiều phương pháp được thực hiện giúp người bệnh tìm ra nguyên nhân RIF, nhưng trong số rất nhiều các nguyên nhân, giới hạn y học hiện đại chỉ cho phép xác định

được một số nguyên nhân nhất định. Sau khi loại trừ các bất thường hình ảnh về buồng tử cung và phôi, nhiều nghiên cứu gợi ý về việc tiếp cận RIF bằng các phương pháp ảnh hưởng đến miễn dịch NMTC như: Sử dụng globulin miễn dịch hay liệu pháp miễn dịch sử dụng yếu tố kích thích thuộc tế bào hạt (G-CSF), bơm hCG vào buồng tử cung, bơm vào tử cung các tế bào đơn nhân máu ngoại vi tự thân (PBMC), bơm huyết tương giàu tiểu cầu vào buồng tử cung (PRP)... [2], [3]. Phân tích tổng quan về các can thiệp này cho thấy ảnh hưởng tích cực lên kết cục sau chuyển phôi ở nhóm người bệnh sử dụng PRP và được nhiều tác giả đánh giá là đơn giản, ít xâm lấn, rất hiếm tác dụng phụ.

Huyết tương giàu tiểu cầu - PRP là huyết tương có lượng tiểu cầu cao hơn giá trị nền 5-10 lần được chiết xuất từ máu ngoại vi của người bệnh [4]. Các nghiên cứu cho thấy PRP có thể giúp cải thiện sự cảm thụ của niêm mạc tử cung, hỗ trợ quá trình phôi làm tổ do PRP giúp tăng tương tác miễn dịch giữa phôi và nội mạc tử cung, điều hoà các thụ thể estrogen, progesterone trên niêm mạc tử cung, đặc biệt trong PRP rất giàu các yếu tố tăng trưởng GF (PDGF, EGF, TGF, IGF1), VEGF, các cytokine giúp kích thích sự tăng sinh tế bào niêm mạc tử cung (tế bào biểu mô, nguyên bào mô đệm và tế bào gốc trung mô), kích thích tăng sinh mạch máu dưới niêm mạc tử cung... ngoài ra PRP còn chứa các chất chống viêm giúp ức chế kappa-B (NF- κ B), tăng chemokine, peptide kháng khuẩn và các chất làm giảm mức độ xơ hóa tại niêm mạc tử cung [3]. Cụ thể hơn, Theo kết quả nghiên cứu của Zamaniyan năm 2020 cho thấy ở nhóm can thiệp bơm PRP có tỉ lệ có thai làm

sàng (48,3% so với 23,26; $p=0,001$), tỷ lệ làm tổ (58,3% so với 25%; $p=0,001$) và tỉ lệ có thai diễn tiến (46,7% so với 11,7%; $p=0,001$) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng [5]. Tuy nhiên nghiên cứu cứu của Tehraninejad năm 2020 lại cho thấy tỉ lệ có thai, thai lâm sàng và thai diễn tiến (tuổi thai ≥ 20 tuần) là tương tự giữa nhóm PRP (tương ứng là 35,7%, 31,0% và 26,8%) và nhóm chứng (lần lượt là 37,2%, 37,2% và 25,6%) [6]. Gần đây, năm 2022 tác giả Xu tiến hành một nghiên cứu hồi cứu trên 410 người bệnh RIF cũng cho kết quả tương tự, cho thấy bơm PRP vào buồng tử cung trước khi chuyển phôi có thể cải thiện tỷ lệ sinh sống và mang thai lâm sàng ở người bệnh RIF [7]. Đặc biệt ngày nay, với xu hướng nuôi cấy phôi nang và chỉ chuyển một hoặc hai phôi nên tiêu chuẩn về RIF cũng có nhiều thay đổi, năm 2022 Bakhsh tiến hành một nghiên cứu RCT mù đôi có đối chứng trên 100 người bệnh có tiền sử chuyển phôi 2 lần thất bại liên tiếp hoặc chuyển ít nhất 4 phôi chất lượng tốt mà không đạt được thai lâm sàng, nhóm can thiệp được bơm PRP 48 giờ trước khi chuyển phôi, kết quả cho thấy tỉ lệ có thai ở nhóm can thiệp là 20%, trong khi ở phân nhóm chứng là 13,33% sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm [8].

Mặc dù PRP được sử dụng rộng rãi trong các lĩnh vực y học khác như trong phẫu thuật chấn thương: Ở khớp, gân, xương..., trong phẫu thuật răng: Implant..., trong phẫu thuật thẩm mỹ: Trẻ da, kích thích mọc tóc..., nhưng hiệu quả lâm sàng của nó trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản vẫn còn rất hạn chế. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhằm mục đích điều tra tác động của phương pháp bơm PRP vào trong buồng tử cung ở những phụ nữ bị RIF trải qua các chu kỳ IVF/ICSI chuyển phôi trữ lạnh, bởi vì kết quả của các nghiên cứu trước đây không hoàn toàn ủng hộ việc áp dụng PRP.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn: Người bệnh có phôi chất lượng đủ điều kiện để chuyển sau rã đông, dưới 40 tuổi ở thời điểm chọc hút noãn, có tiền sử chuyển phôi thất bại liên tiếp từ 2 lần trở lên. Người bệnh chuyển phôi noãn tự thân, có buồng tử cung bình thường đủ điều kiện chuyển phôi được đánh giá

bằng phim chụp tử cung vòi trứng và siêu âm hoặc soi buồng tử cung.

Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh có chống chỉ định làm IVF, có các bệnh lý giảm tiểu cầu (số lượng tiểu cầu $< 150G/L$), mắc các bệnh lý gây rối loạn chức năng gan thận.

Người bệnh được tư vấn rõ về lợi ích, nguy cơ, hiệu quả của phương pháp bơm PRP và buồng tử cung trước khi chuẩn bị niêm mạc để chuyển phôi và tự quyết định tham gia vào nhóm bơm PRP hay nhóm chứng.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu này được thực hiện tại Trung Tâm hỗ trợ sinh sản của Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh từ năm 2020 đến năm 2022.

Quy trình tách chiết huyết tương giàu tiểu cầu: Người bệnh được lấy đầy ống máu 22ml. Mẫu máu ly tâm 1500 vòng/10 phút/20°C, hút bỏ 1 phần huyết tương nghèo tiểu cầu (PPP) phía trên để lại thể tích khoảng 2-4ml huyết tương. Huyễn phù nhẹ nhàng lớp tiểu cầu màu trắng bám trên bề mặt gel vào lớp huyết tương còn lại phía trên để được huyết tương giàu tiểu cầu. Hút toàn bộ lớp huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) khoảng 1-2ml vào syringe mới.

Quy trình nghiên cứu: Người bệnh trong nghiên cứu được chuẩn bị niêm mạc bằng phác đồ điều trị thay thế hormone (HRT), chuyển phôi vào ngày thứ 5 sau bổ sung progesterone. PRP được điều chế từ máu tự thân của người bệnh và bơm vào buồng tử cung trước khi chuyển phôi 48-72 giờ. Sau chuyển phôi người bệnh được hỗ trợ hoàng thể bằng progesterone đặt âm đạo và duphaston.

Phân tích thống kê: Số liệu được xử lý bằng các phần mềm thống kê y học SPSS 20.0 và Microsoft Excel. Kiểm định T-test được sử dụng để so sánh các biến liên tục giữa các nhóm. Kiểm định chi-square test hoặc Fisher's exact test, nếu thích hợp, được sử dụng để so sánh các biến phân loại. Kết quả được trình bày dưới dạng giá trị trung bình, khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị xác suất $p < 0,05$.

3. Kết quả

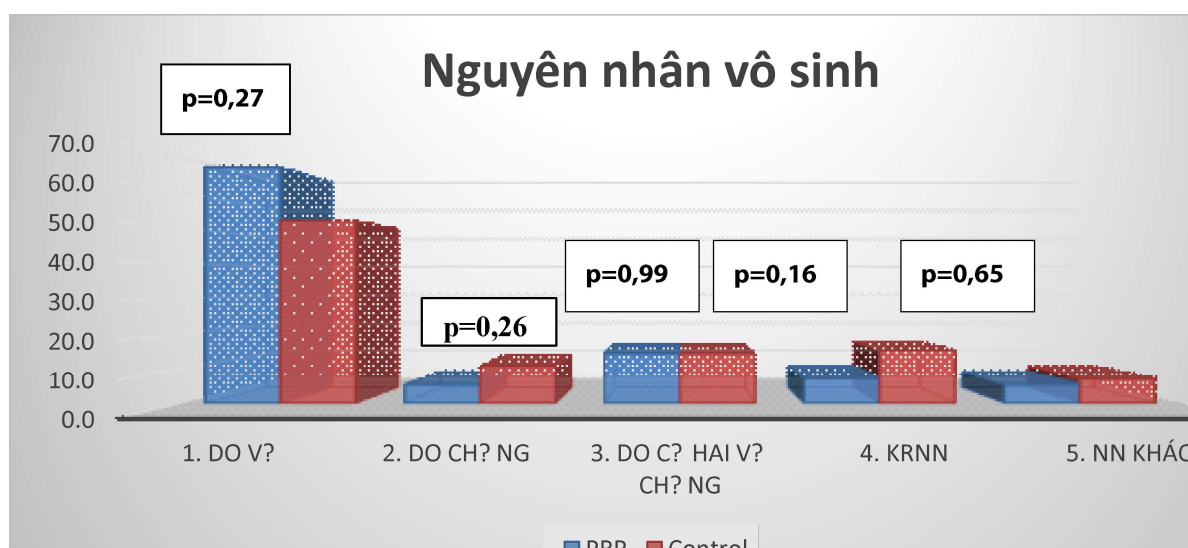
Nghiên cứu 414 người bệnh RIF từ tháng 1 năm 2020 đến tháng 10 năm 2022, trong đó có 55 người bệnh ở nhóm bơm PRP trước khi chuyển phôi và 359

người bệnh làm nhóm chứng. Tất cả người bệnh RIF được bơm PRP trước khi chuyển phôi đều không ghi nhận bất kỳ các bất thường và biến chứng gì sau bơm PRP.

3.1. So sánh sự tương đồng về đặc điểm của các đối tượng tham gia nghiên cứu giữa hai nhóm bơm PRP và nhóm chứng

Bảng 1. Đặc điểm nền của nhóm người bệnh bơm PRP và nhóm chứng

Đặc điểm		PRP (n = 55)	Nhóm chứng (n = 359)	p
Tuổi (%)	< 35	54,5	59,1	0,7437
	35-38	20,0	22,8	0,7059
	38-40	25,5	18,1	0,2976
BMI (%)	< 18,5	12,7	8,6	0,3784
	18,5-24,9	83,6	87,7	0,8229
	25-29,9	3,6	3,3	0,9137
	> 30	0,0	0,3	0,6955
Loại vô sinh (%)	Nguyên phát	8,6	78,3	0,3088
	Thứ phát	87,7	21,7	0,0461
Thời gian vô sinh, trung bình $\pm$ SD		7,3 $\pm$ 3,2	6,4 $\pm$ 3,6	0,0003
Số lần chuyển phôi thất bại, trung bình $\pm$ SD		3,2 $\pm$ 1,1	2,7 $\pm$ 1,0	0,0097
Tiền sử mổ đẻ (%)		14,5	15,0	0,9341
Tiền sử mổ vô sinh (%)		80	52,4	0,0545
Độ dày NMTC, trung bình $\pm$ SD		9 $\pm$ 0,9	9,6 $\pm$ 2,6	0,0001
Số phôi chuyển, trung bình $\pm$ SD		1 $\pm$ 0,0	1,7 $\pm$ 0,6	0,3102
Cách thức chuyển phôi (%)	Dễ	96,4	89,7	0,7292
	Khó	3,6	10,3	0,1420



Biểu đồ 1. So sánh đặc điểm nguyên nhân dẫn tới vô sinh của hai nhóm nghiên cứu

Đặc điểm nền về nhóm tuổi, nhóm chỉ số BMI, nguyên nhân vô sinh, tiền sử mổ đẻ, mổ nội soi vô sinh, số phôi chuyển, cách thức chuyển phôi ở hai nhóm có sự đồng nhất cao do không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào giữa hai nhóm.

3.2. Hiệu quả bơm PRP trên người bệnh RIF

Bảng 2. Hiệu quả bơm PRP trên người bệnh có tiền sử chuyển phôi thất bại liên tiếp từ 2 lần trở lên

Đặc điểm	PRP (n = 55)	Nhóm chứng (n = 359)	p
Tỷ lệ có thai	49,0	49,6	0,9735
Tỷ lệ thai sinh hoá	7,0	7,8	0,9258
Tỷ lệ có thai lâm sàng	42,0	41,8	0,9427
Tỷ lệ hỏng thai	7,0	6,7	0,8545
Tỷ thai diễn tiến	35,0	35,1	0,9930
Tỷ lệ phôi thai làm tổ	42,0	30,1	0,2063

Nhóm người bệnh có tiền sử thất bại liên tiếp từ 2 lần trở lên khi tiến hành bơm PRP trước khi chuyển phôi có tỉ lệ có thai, thai sinh hoá, tỉ lệ phôi thai làm tổ, thai lâm sàng và thai diễn tiến không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Nhưng khi phân tích dưới nhóm ở những bệnh nhân thất bại làm tổ từ 3 lần trở lên mặc dù tỉ lệ có thai, thai sinh hoá, tỉ lệ phôi thai làm tổ, thai lâm sàng và thai diễn tiến mặc dù không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, nhưng tỉ lệ phôi làm tổ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là 41,5% và 30% với $p=0,0001$ và tỉ lệ thai diễn tiến có xu hướng tăng lên ở nhóm bơm PRP hơn so với nhóm chứng, cụ thể kết quả được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Hiệu quả bơm PRP trên người bệnh có tiền sử chuyển phôi thất bại liên tiếp từ 3 lần trở lên

Đặc điểm	PRP (n = 41)	Nhóm chứng (n = 154)	p
Tỷ lệ có thai	43,9	45,5	0,9128
Tỷ lệ thai sinh hoá	2,4	7,8	0,2462
Tỷ lệ có thai lâm sàng	41,5	37,7	0,7687
Tỷ lệ hỏng thai	7,3	6,5	0,8608
Tỷ thai diễn tiến	34,1	31,2	0,7948
Tỷ lệ phôi thai làm tổ	41,5	30,0	0,0001

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu này của chúng tôi nhóm người bệnh bơm PRP và nhóm chứng có tính đồng nhất cao về các đặc điểm nền quan trọng như: Nhóm tuổi, nhóm BMI, nguyên nhân vô sinh, tiền sử mổ vô sinh, số phôi chuyển, cách thức chuyển, tất cả đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, đặc biệt là tất cả các người bệnh đều có phim tử cung vôi trứng bình thường đủ điều kiện để chuyển phôi từ đó chúng ta có thể so sánh kết cục chuyển phôi giữa hai nhóm. Các đặc điểm khác như thời gian vô sinh ($7,3 \pm 3,2$ và $6,4 \pm 3,6$ năm với $p=0,0003$), số lần

chuyển phôi thất bại trước đó ($3,2 \pm 1,1$ và $2,7 \pm 1,0$ lần với $p=0,0097$) và độ dày niêm mạc tử cung ($9 \pm 0,9$ và $9,6 \pm 2,6$ mm với $p=0,0001$) ở nhóm bơm PRP và nhóm chứng có khác nhau nhưng các đặc điểm này không ảnh hưởng đến can thiệp bơm PRP vào buồng tử cung và không ảnh hưởng hay tác động bất lợi đến kết cục của nghiên cứu.

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ có thai ở nhóm bơm PRP và nhóm chứng lần lượt là 49% và 49,6% với $p=0,9735$, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Ngoài ra tỉ lệ thai sinh hoá lần lượt là 7,0% và 7,8% với $p=0,9258$, tỉ lệ

có thai lâm sàng lần lượt là 42% và 41,8% với $p=0,9427$, tỉ lệ có thai diễn tiến lần lượt là 35% và 35,1% với $p=0,9930$, tỉ lệ hỏng thai lần lượt là 7% và 6,7% với $p=0,8545$ ở hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Tehraninejad năm 2020 tại Iran trên 85 người bệnh RIF có độ dày nội mạc tử cung bình thường ($\geq 7\text{mm}$), 42 người được bơm 1ml PRP vào buồng tử cung 2 ngày trước khi chuyển phôi và 43 người làm chứng, tỉ lệ có thai, thai lâm sàng, thai diễn tiến là tương tự giữa hai nhóm can thiệp và nhóm chứng lần lượt là 35,7% và 37,2% với $p=0,89$, 31,0% và 37,2% với $p=0,54$ và 26,8% và 25,6% với $p=0,90$ [13]. Năm 2022 tác giả Ershadi cũng tiến hành một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên 85 người bệnh có tiền sử chuyển phôi thất bại liên tiếp, cũng cho kết quả nghiên cứu tương tự với nghiên cứu này của chúng tôi, tỉ lệ có thai là 40% ở nhóm can thiệp bơm PRP, 27% ở nhóm đối chứng, tỉ lệ thai lâm sàng là 33% ở nhóm can thiệp và 24% ở nhóm đối chứng, nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm, ngoài ra nghiên cứu này của tác giả còn cho thấy tỉ lệ phôi làm tổ, độ dày trung bình của nội mạc tử cung và tỉ lệ hỏng thai cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào giữa hai nhóm, qua đó tác giả kết luận ở những người bệnh có độ dày nội mạc tử cung lớn hơn 8mm với tiền sử thất bại liên tiếp thì bơm PRP vào trong tử cung trước khi chuyển phôi không ảnh hưởng đến kết quả sinh sản [9]. Trong nghiên cứu này của chúng tôi cả hai nhóm người bệnh đều có độ dày niêm mạc trung bình ngày đặt progesterone lần lượt là 9mm và 9,6mm ở nhóm bơm PRP và nhóm chứng qua đó nó cũng có thể là cho kết quả không có sự khác biệt về tỉ lệ có thai như nghiên cứu của tác giả Tehraninejad và Ershadi. Tuy nhiên, năm 2019 tác giả Zamaniyan tiến hành một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên 98 người bệnh có tiền sử ba lần chuyển phôi chất lượng cao trở lên thất bại, tỉ lệ có thai lâm sàng (48,3% so với 23,26, $p=0,001$), tỉ lệ có thai diễn tiến (46,7% so với 11,7%, $p=0,001$) và tỉ lệ làm tổ (58,3% so với 25%, $p=0,001$) đều cao hơn có ý nghĩa thống kê [12]. Năm 2020 Nazari và cộng sự tiến hành một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng

trên 98 người bệnh có tiền sử chuyển phôi thất bại 3 lần liên tiếp, cũng cho kết quả tương tự với nghiên cứu của tác giả Zamaniyan năm 2019, tỉ lệ có thai ở nhóm PRP cao hơn so với nhóm chứng (lần lượt là 53,06% so với 27,08%, giá trị $p=0,009$); Tỉ lệ có thai lâm sàng ở nhóm PRP cao hơn so với nhóm chứng (lần lượt là 44,89% so với 16,66%; giá trị $p=0,003$) [14]. Gần đây nhất, năm 2022 nhóm tác giả Xu và cộng sự có tiến hành một nghiên cứu hồi cứu trên 288 người bệnh có tiền sử chuyển phôi thất bại liên tiếp ít nhất 3 lần trở lên với các phôi có chất lượng tốt (ít nhất 6 phôi giai đoạn phân cắt hoặc ba phôi nang), 138 người bệnh ở nhóm can thiệp PRP được bơm 48-72 giờ trước khi chuyển phôi và 150 người bệnh làm nhóm chứng, tỉ lệ thai sinh sống (29,71% so với 18%) và tỉ lệ thai lâm sàng (36,23% so với 24,67%) cao hơn đáng kể và cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, ngoài ra trong nhóm PRP có tỉ lệ làm tổ cao hơn và tỉ lệ sảy thai tự nhiên thấp hơn nhóm chứng, nhưng những khác biệt này không có ý nghĩa thống kê [7]. Qua 3 nghiên cứu này đều cho kết quả nghiên cứu khác với nghiên cứu của chúng tôi, nhưng khi so sánh kỹ kết quả của các nghiên cứu cũng như các đối tượng nghiên cứu thì chúng tôi nhất thấy có hai điểm đáng chú ý. Thứ nhất nhóm người bệnh RIF có độ dày niêm mạc tử cung thấp dưới 8mm khi tiến hành bơm PRP có thể làm tăng độ dày của nội mạc tử cung, do đó có thể làm tăng tỉ lệ có thai, còn trong nghiên cứu này thì người bệnh đều có độ dày niêm mạc tử cung trung bình trên 9mm và cỡ mẫu của nghiên cứu nhỏ, do đó có thể là nguyên nhân dẫn đến không có sự khác biệt giữa nhóm bơm PRP và nhóm chứng trong nghiên cứu này. Thứ hai là ở nhóm người bệnh có tiền sử chuyển phôi thất bại liên tiếp từ 3 lần trở lên bơm PRP sẽ mang lại nhiều lợi ích hơn so với nhóm có tiền sử chuyển phôi thất bại liên tiếp hai lần như kết quả nghiên cứu của Zamaniyan năm 2019, Nazari năm 2021 và Xu 2022. Trong nghiên cứu này chúng tôi đánh giá trên đối tượng có tiền sử chuyển phôi thất bại liên tiếp từ 2 lần trở lên, nhưng khi phân tích dưới nhóm người bệnh có tiền sử chuyển phôi thất bại từ 3 lần trở lên, nhóm nghiên cứu nhận thấy mặc dù có tỉ lệ có thai, thai sinh hoá, tỉ lệ phôi

thai làm tổ, thai lâm sàng và thai diễn tiến không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, nhưng tỉ lệ hỏng thai có xu hướng giảm đi và tỉ lệ thai diễn tiến tăng lên ở nhóm bơm PRP có xu hướng tăng lên hơn so với nhóm chứng, qua đó nó có thể mang đến một thai kỳ an toàn hơn cho người bệnh. Xu hướng này được kiểm chứng bằng nghiên cứu của tác giả Nazari năm 2022 trên 40 người bệnh có ít nhất hai lần sảy thai trước đó và không phát hiện được nguyên nhân cụ thể nào dẫn tới hỏng thai liên tiếp được đưa vào nghiên cứu và phân ngẫu nhiên thành hai nhóm (PRP và nhóm chứng), kết quả cho thấy tỉ lệ có thai lâm sàng cao hơn ở nhóm PRP (35% so với 20%) và tỉ lệ thai sinh sống ở nhóm PRP là 15% còn không có trẻ sinh sống nào được ghi nhận ở nhóm chứng [10].

Tuy nhiên nghiên cứu này có một số điểm hạn chế, thứ nhất đây là một nghiên cứu hồi cứu mô tả sử dụng dữ liệu từ hồ sơ bệnh án được ghi chép lại do đó không thể khống chế được các yếu tố có thể gây nhiễu, thứ hai là cỡ mẫu của nghiên cứu nhỏ đặc biệt là trong nhóm can thiệp bơm PRP. Do đó Chúng tôi khuyến nghị các nghiên cứu sau để thấy rõ được sự khác biệt và mối liên quan giữa các yếu tố cần làm với cỡ mẫu lớn hơn và có thể là đa trung tâm để đạt được kết quả mang tính thuyết phục cao hơn và đề xuất có thể đánh giá kỹ hơn tác động của PRP lên các biến chứng khác của thai kỳ.

5. Kết luận

PRP là phương pháp đơn giản và an toàn. Nhóm người bệnh có tiền sử thất bại liên tiếp từ 2 lần trở lên khi tiến hành bơm PRP trước khi chuyển phôi có tỉ lệ có thai, thai lâm sàng và thai diễn tiến không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Tuy nhiên ở nhóm người bệnh có tiền sử chuyển phôi thất bại liên tiếp từ 3 lần trở lên khi bơm PRP giúp tỉ lệ làm tổ cao hơn.

Tài liệu tham khảo

1. Craciunas L, Gallos I, Chu J et al (2019) *Conventional and modern markers of endometrial receptivity: A systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update 25(2): 202-223.
2. Shaulov T, Sierra S, Sylvestre C (2020) *Recurrent implantation failure in IVF: A canadian fertility and andrology society clinical practice guideline*. Reprod Biomed Online 41(5): 819-833.
3. Lin Y, Qi J, and Sun Y (2021) *Platelet-rich plasma as a potential new strategy in the endometrium treatment in assisted reproductive technology*. Front Endocrinol (Lausanne) 12: 1342.
4. Kelly MFB (2018) *Platelet-rich plasma (PRP) - OrthoInfo - AAOS*.
5. Zamaniyan M, Peyvandi S, Heidaryan Gorji H et al (2020) *Effect of platelet-rich plasma on pregnancy outcomes in infertile women with recurrent implantation failure: A randomized controlled trial*. <https://doi.org/10.1080/0951359020201756247>, 37(2): 141-145.
6. Tehraninejad ES, Kashani NG, Hosseini A et al (2021) *Autologous platelet-rich plasma infusion does not improve pregnancy outcomes in frozen embryo transfer cycles in women with history of repeated implantation failure without thin endometrium*. J Obstet Gynaecol Res 47(1): 147-151.
7. Xu Y, Hao C, Fang J et al (2022) *Intrauterine perfusion of autologous platelet-rich plasma before frozen-thawed embryo transfer improves the clinical pregnancy rate of women with recurrent implantation failure*. Front Med, 9.
8. Bakhsh AS, Maleki N, Sadeghi MR et al (2022) *Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma in women with repeated implantation failure undergoing assisted reproduction*. JBRA Assist Reprod 26(1): 84.
9. Ershadi S, Noori N, Dashipoor A et al (2022) *Evaluation of the effect of intrauterine injection of platelet-rich plasma on the pregnancy rate of patients with a history of implantation failure in the in vitro fertilization cycle*. J Fam Med Prim Care 11(5): 2162.
10. Nazari L, Salehpour S, Hosseini S et al (2022) *Effect of autologous platelet-rich plasma for treatment of recurrent pregnancy loss: A randomized controlled trial*. Obstet Gynecol Sci 65(3): 266-272.