

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG BẰNG PHÁC ĐỒ ANTAGONIST VỚI DELTA FOLLITROPIN TRÊN BỆNH NHÂN THỤ TINH ỒNG NGHIỆM

Trịnh Thế Sơn, Đoàn Thị Hằng*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist với delta Follitropin. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 120 bệnh nhân vô sinh được kích thích buồng trứng (KTBT) bằng Delta Follitropin để làm thụ tinh trong ống nghiệm (IVF). Đánh giá kết quả thu được dựa trên số lượng nang noãn siêu âm, số nang noãn chọc hút, số noãn trưởng thành, số noãn thụ tinh và số phôi ngày 3, ngày 5 thu được. **Kết quả:** Thời gian kích thích buồng trứng trung bình là $10,76 \pm 1,52$ ngày. Tổng liều Delta follitropin trung bình là $145,25 \pm 23,63$ mcg. Số noãn chọc hút trung bình là $16,82 \pm 7,85$. Tỷ lệ thụ tinh là 89%. Số phôi trung bình ngày 3 là $6,83 \pm 5,34$, số phôi trung bình ngày 5 là $4,62 \pm 3,75$. Số phôi ngày 5 chất lượng tốt là $3,55 \pm 3,31$. **Kết luận:** Kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist với delta Follitropin mang lại kết quả khả quan, thể hiện qua số lượng noãn thu được cao và chất lượng phát triển phôi đạt yêu cầu ở cả ngày 3 và ngày 5. Những dữ liệu này cho thấy Delta Follitropin là lựa chọn hiệu quả trong kích thích buồng trứng có kiểm soát cho các chu kỳ IVF. **Từ khóa:** Kích thích buồng trứng, Delta Follitropin

ABSTRACT

EVALUATION OF OVARIAN STIMULATION USING AN ANTAGONIST PROTOCOL WITH DELTA FOLLITROPIN IN WOMEN UNDERGOING IN VITRO FERTILIZATION

Objective: To evaluate the clinical outcomes of ovarian stimulation using an antagonist protocol with Follitropin Delta in women undergoing in vitro fertilization (IVF). **Materials and Methods:** This cross-sectional descriptive study included 120 infertile patients who underwent ovarian stimulation with Follitropin Delta for IVF. Outcomes assessed included the number of follicles on ultrasound, number of follicles retrieved, number of mature oocytes, fertilization rate, and the number of embryos obtained on Day 3 and Day 5. **Results:** The mean duration of ovarian stimulation was 10.76 ± 1.52 days. The mean total dose of Delta Follitropin administered was 145.25 ± 23.63 μ g. The mean number of oocytes retrieved was 16.82 ± 7.85 , with a high fertilization rate of 89%. The mean number of Day-3 embryos was 6.83 ± 5.34 , while the mean number of Day-5

embryos was 4.62 ± 3.75 . The mean number of good-quality Day-5 blastocysts was 3.55 ± 3.31 . **Conclusion:** Ovarian stimulation using the antagonist protocol with Delta Follitropin demonstrated favorable outcomes, with a high number of oocytes retrieved and satisfactory embryo development on both Day 3 and Day 5. These findings suggest that Delta Follitropin is an effective option for controlled ovarian stimulation in IVF cycles.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong điều trị thụ tinh ống nghiệm, kích thích buồng trứng một khâu quan trọng, sử dụng FSH ngoại sinh kích thích nhiều nang noãn phát triển trong một chu kỳ kinh nguyệt [1]. Hormone được sử dụng để kích thích nang trứng ở người được sản xuất bởi thùy trước tuyến yên và đóng vai trò quan trọng trong duy trì sự phát triển, chọn lọc và vượt trội của nang trứng.

Trong số các hormone ngoại sinh kích thích buồng trứng, alpha follitropin và beta follitropin là các FSH tái tổ hợp thường được sử dụng, hiệu quả đã được nghiên cứu kiểm chứng trên lâm sàng [2]. Tuy nhiên, delta follitropin là một sản phẩm mới như phương án thay thế nhằm tăng hiệu quả điều trị, giảm nguy cơ quá kích buồng trứng. Delta follitropin bản chất là một loại hormone tái tổ hợp được bào chế từ dòng tế bào võng mạc của thai nhi người. Chính sự khác biệt này dẫn đến delta follitropin có cấu hình glycosyl hóa riêng biệt và hàm lượng acid sialic tổng thể cao hơn so với các sản phẩm FSH tái tổ hợp khác [3].

Sử dụng Delta follitropin theo phương pháp tiếp cận mới, định liều được cá thể hóa dựa trên cân nặng cơ thể và xét nghiệm AMH dự trữ buồng trứng. Thuật toán định liều cá thể hoá được xác định dựa vào nồng độ AMH và cân nặng được kỳ vọng có thể tính toán liều khởi đầu tối ưu, giảm nguy cơ đáp ứng buồng trứng kém hoặc đáp ứng quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ quá kích buồng trứng (OHSS). So sánh hiệu quả và độ an toàn của delta follitropin liều cá thể hóa dựa trên AMH huyết thanh và cân nặng, với liều dùng alfa follitropin thông thường để kích thích buồng trứng ở những phụ nữ đang thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm. Kết quả cho thấy hiệu quả điều trị của delta follitropin tương tự và an toàn hơn so với kích thích buồng trứng thông thường bằng alpha/beta follitropin.

* Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Thị Hằng

Email: doanthihang@vmmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 6.3.2026

Ngày phản biện khoa học: 27.3.2026

Ngày duyệt bài: 17.4.2026

Một số thử nghiệm lâm sàng khác cho thấy delta follitropin không kém hơn đã được tiến hành ở các khu vực địa lý khác nhau với kết cục chính là lượng noãn thu được, tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ thai diễn tiến [4], [5].

Hiện nay, delta follitropin vẫn đang được coi là thuốc kích thích buồng trứng tiềm năng và nhận được nhiều sự quan tâm của các bác sĩ trong chuyên ngành hỗ trợ sinh sản. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: “Đánh giá kết quả kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist với delta Follitropin trên bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm”

II. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Gồm 120 phụ nữ vô sinh điều trị vô sinh tại Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội từ tháng 8/2023 - 5/2025.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Điều trị thụ tinh trong ống nghiệm kích thích buồng trứng bằng delta follitropin; BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- Bệnh nhân bị rối loạn nội tiết tuyến giáp, u tuyến yên, u vùng dưới đồi;
- Bệnh nhân có u vú, u buồng trứng, u xơ tử cung
- Bệnh nhân bị dị dạng cơ quan sinh dục;
- Các trường hợp hiến noãn, lưu noãn.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu, mô tả cắt ngang.

* *Cỡ mẫu nghiên cứu:* chọn mẫu toàn bộ bệnh nhân vô sinh phù hợp tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

* *Phương pháp thu thập số liệu:* Thu thập số liệu trên bệnh án điều trị và những bệnh nhân tới khám mới tại Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội.

* *Chỉ số, biến số trong nghiên cứu:*

- Tuổi bệnh nhân; thời gian vô sinh; loại vô sinh (vô sinh I, vô sinh II); BMI. Xét nghiệm nội tiết sinh sản và đánh giá dự trữ buồng trứng vào ngày 2 chu kỳ kinh: AMH, AFC.

- Số nang noãn ≥ 14 mm, Số nang noãn ≥ 17 mm ngày trigger, số noãn chọc hút được, số noãn thụ tinh, số phôi N3, số phôi N5.

* *Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm SPSS 22.0. Các thuật toán được sử dụng trong nghiên cứu gồm kiểm định Chi-square, kiểm định phân phối chuẩn. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Kết quả được phân tích và trình bày dưới dạng bảng tần số, tỷ lệ phần trăm.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU:

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:

Chỉ tiêu	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tuổi		
<35	73	60,84
≥ 35	47	39,17
$\bar{X} \pm SD$	32,52 \pm 5,67	
Loại vô sinh		
Vô sinh I	56	46,67
Vô sinh II	64	53,33
BMI		
< 18,5	7	5,83
18,5 – 25	86	71,67
> 25	27	22,50
AMH		
< 1,2 ng/mL	41	34,17
$\geq 1,2$ ng/mL	79	65,83
AFC		
< 5 nang	22	18,33
≥ 5 nang	98	81,67

Tuổi trung bình của BN tham gia nghiên cứu là 32,52 \pm 5,67. Trong đó, BN nhỏ tuổi nhất là 25, lớn nhất là 43. Nhóm tuổi < 35 chiếm tỷ lệ vượt trội (60,84%). Nhóm tuổi ≥ 35 chỉ chiếm 39,17%. Trong các đối tượng nghiên cứu, tỷ lệ BN vô sinh II chiếm 53,33%, bệnh nhân vô sinh I là 46,67%. Các bệnh nhân đa số có chỉ số BMI từ 18,5 -25. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ AMH < 1,2 ng/mL là 34,17%, nồng độ AMH $\geq 1,2$ ng/mL là 65,83%. Bệnh nhân có AFC < 5 nang chiếm 18,33%

3.2. Đặc điểm chu kỳ kích thích buồng trứng bằng delta follitropin

Bảng 2: Kết quả kích thích buồng trứng bằng delta follitropin

Kết quả	$\bar{X} \pm SD$	Giá trị thấp nhất	Giá trị cao nhất
Thời gian KTBT	10,76 \pm 1,52	9	14
Tổng liều FSH	145,25 \pm 23,63	120	192
Số nang ≥ 14 mm ngày trigger	17,25 \pm 8,27	2	52
Số nang ≥ 17 mm ngày trigger	17,21 \pm 7,45	2	45
Số noãn chọc hút	16,82 \pm 7,85	2	39
Số noãn MII	12,56 \pm 6,78	0	26
Số noãn MI	1,53 \pm 1,48	0	5
Số noãn thoái hóa	3,35 \pm 3,21	0	8

Thời gian KTBT trung bình là 10,76 \pm 1,52 ngày, dài nhất là 14 ngày, ngắn nhất là 8 ngày. Tổng liều delta follitropin trung bình là 145,25 \pm 23,62 mcg, cao nhất là 192 mcg, và thấp nhất là 120mcg. Số noãn chọc hút trung bình là 16,82 \pm 7,85 noãn và số noãn MII trung bình 12,56 \pm 6,78 noãn.

Bảng 3: Kết quả tạo phôi

Kết quả	$\bar{X} \pm SD$	Giá trị thấp nhất	Giá trị cao nhất
Số noãn thụ tinh	9,25 ± 6,33	2	23
Số phôi ngày 3	6,83 ± 5,34	0	21
Số phôi ngày 5	4,62 ± 3,75	0	12
Số phôi tốt N5	3,55 ± 3,31	0	8

Số noãn thụ tinh trung bình là $11,56 \pm 7,8$, số phôi ngày 3 trung bình là $6,83 \pm 5,34$, số phôi ngày 5 trung bình: $4,62 \pm 3,75$, trong đó số phôi tốt là $3,55 \pm 3,31$

IV. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 120 bệnh nhân vô sinh trong độ tuổi từ 20 - 45 phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ của nghiên cứu được kích thích buồng trứng bằng delta follitropin. Nhóm trong độ tuổi dưới 35 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất 60,84%, tuổi trung bình là $32,52 \pm 5,67$ năm. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu ENGAGE là $31,5 \pm 3,3$ tuổi và $31,5 \pm 3,2$ tuổi [6]. Tuổi là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của người phụ nữ. Tuổi cũng là một trong những yếu tố quan trọng để đánh giá, tiên lượng mức độ đáp ứng và dự trữ của buồng trứng. Tuổi cao làm giảm đáp ứng với gonadotropin, giảm số lượng noãn, chất lượng noãn nên làm giảm tỷ lệ có thai [7].

Trong nghiên cứu gồm 86 bệnh nhân có BMI bình thường chiếm tỷ lệ 71,67%, có 27 bệnh nhân (22,5%) có BMI > 25 và 5,83% bệnh nhân có BMI < 18,5 kg/m². Chỉ số BMI không đánh giá được khả năng dự trữ của buồng trứng nhưng là một chỉ số quan trọng trong việc định liều cá thể hóa để kích thích buồng trứng.

4.2. Đặc điểm chu kỳ kích thích buồng trứng bằng delta follitropin

Thời gian kích thích buồng trứng trung bình là $10,76 \pm 1,52$ ngày, cao nhất là 14 ngày, thấp nhất là 9 ngày, kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự như nghiên cứu tại bệnh viện Phụ sản Hải Phòng năm 2023 là $10,3 \pm 0,9$ ngày [8]. Tổng liều delta follitropin trung bình trong nghiên cứu là $145,25 \pm 23,63$ mcg, thấp hơn so với nghiên cứu tại bệnh viện Phụ sản Hải Phòng $241 \pm 51,7$ mcg ở nhóm AMH thấp; $265,3 \pm 26,1$ mcg ở nhóm AMH cao [8]. Nghiên cứu Stork có tổng liều trung bình delta follitropin cho dân số Nhật Bản là $83,5 \pm 28,9$ mcg [9].

Cao hơn nghiên cứu ESTHER 2 của Bosch là $107,7 \pm 39,2$ mcg và chu kỳ KTBT 3 là $130,0 \pm 57,5$ mcg [10]

Số noãn chọc hút trung bình của chúng tôi kết quả tương đối khả quan $16,82 \pm 7,85$, cao hơn so với các nghiên cứu khác: Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng $12,2 \pm 8,4$ noãn [8], nghiên cứu ESTHER2 ở chu kỳ KTBT 2 là $9,2 \pm 4,8$ và ở chu kỳ KTBT 3 là $8,3 \pm 4,0$ [10]; tác giả Osamu 2021 trong nghiên cứu STORK là 9,3. Một số tác giả cũng đi tìm mối liên quan giữa số lượng noãn trung bình chọc hút được trong một chu kỳ kích thích buồng trứng với tỷ lệ có thai, nhằm mục đích tìm hiểu xem kích thích buồng trứng thu được bao nhiêu noãn thì tỷ lệ có thai cao nhất. Theo nghiên cứu của Sesh Kamal Sunkara cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa số lượng noãn chọc hút được với tỷ lệ sinh sống, trong đó tỷ lệ sinh sống cao nhất ở nhóm bệnh nhân chọc hút được 15 noãn [11]. Tuy nhiên trong nghiên cứu này của chúng tôi do cỡ mẫu nhỏ vẫn cần thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn và thiết kế mạnh hơn để kiểm chứng.

Số noãn trưởng thành MII trung bình là $12,56 \pm 6,78$, tương tự như kết quả nghiên cứu tại bệnh viện Phụ sản Hải Phòng năm 2023. Tỷ lệ noãn trưởng thành MII cao có ý nghĩa trong lâm sàng, nó phản ánh chất lượng noãn tốt, ít chu kỳ bị hoàng thể hóa sớm và chỉ noãn trưởng thành mới có khả năng thụ tinh, phát triển thành phôi.

4.3. Kết quả tạo phôi

Số phôi trung bình N3 là $6,83 \pm 5,34$. Số phôi trung bình N5 là $4,62 \pm 3,75$. Số phôi trung bình thu được trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn ở các nghiên cứu khác: ESTHER -1 và nghiên cứu ESTHER 2, nghiên cứu Stork. Có thể giải thích do liều delta follitropin khởi đầu và tổng.

Số phôi chất lượng tốt trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được là $3,55 \pm 3,31$, giá trị cao nhất là 8 phôi. Chất lượng phôi khi chuyển là một yếu tố quan trọng quyết định sự thành công của chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm. Nhiều chứng cứ cho thấy rằng tỷ lệ có thai giảm khi chất lượng phôi chuyển giảm. Theo J. Witmyer tỷ lệ có thai giảm từ 53,8% ở bệnh nhân có ít nhất 1 phôi tốt xuống 26,3% ở bệnh nhân không có phôi nào tốt [12]. Nghiên cứu của John F Payne cũng cho thấy tỷ lệ có thai tăng khi số phôi tốt tăng, tỷ lệ có thai khi có 2 phôi tốt là 42,9%, có 1 phôi tốt là 40%, không có phôi tốt nào là 26,1% [13]. Chất lượng phôi tốt góp phần làm giảm số phôi chuyển mà vẫn đảm bảo tỷ lệ thành công của chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm, làm giảm tỉ lệ đa thai.

V. KẾT LUẬN

Kích thích buồng trứng điều trị thụ tinh trong ống nghiệm bằng Follitropin Delta cho kết quả khả quan với thời gian kích thích buồng trứng trung bình $10,76 \pm 1,52$ ngày, tổng liều delta follitropin là $145,25 \pm 23,63$ mcg; số noãn chọc hút trung bình là $16,82 \pm 7,85$ noãn và số phôi ngày 3 trung bình thu được là $6,83 \pm 5,34$. số phôi ngày 5 trung bình thu được là $4,62 \pm 3,75$. Những dữ liệu này cho thấy Delta Follitropin là lựa chọn hiệu quả trong kích thích buồng trứng có kiểm soát cho các chu kỳ IVF.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bruce A White, Susan P Porterfield.** Endocrine and reproductive physiology. 2017.
2. **R Orvieto, R Nahum, J Rabinson, J Ashkenazi, EY Anteby, S Meltzer.** Follitropin-alpha (Gonal-F) versus follitropin-beta (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: Is there any difference? *Fertil Steril.* 2009; 91(4):1522-1525.
3. **Monica Lispi, Peter Humaidan, George R Bousfield, Thomas D'Hooghe, Alfredo Ulloa-Aguirre.** Follicle-stimulating hormone biological products: Does potency predict clinical efficacy? *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24.
4. **S Komiya, J Watanabe, T Terayama, K Kamijo, H Okada.** Efficacy and safety of follitropin delta versus follitropin alpha/beta in infertility treatment: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Med Biol.* 2024; 23(1):e12573.
5. **S Palomba, D Caserta, PE Levi-Setti, A Busnelli.** Efficacy and safety of follitropin delta for ovarian stimulation in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: A systematic review with meta-analysis. *J Ovarian Res.* 2024; 17(1):60.
6. **P. Devroey, R. Boastanfar, N. P. Koper et al.** A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol, *Hum Reprod.* 2009 Dec; 24(12): 3063–3072.
7. **Yan J, Wu K, Tang R, Ding L, Chen ZJ.** Effect of maternal age on the outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET), *Sci China Life Sci.* 2012 Aug; 55(8): 694- 8.
8. **Vũ Văn Tâm, Vũ Thị Minh Phương.** Hiệu quả kích thích buồng trứng của Follitropin Delta trên các bệnh nhân làm TTTON tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng. 2023.
9. **J. Havelock, A.-K. Aaris Henningsen, B. Mannaerts, J.-C. Arce, ESTHER-1, and E.-T. Groups.** Pregnancy and neonatal outcomes in fresh and frozen cycles using blastocysts derived from ovarian stimulation with follitropin delta. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics,* vol. 38, pp. 2651-2661
10. **E. Bosch, J. Havelock, F. S. Martin et al.** Follitropin delta in repeated ovarian stimulation for IVF: a controlled, assessor-blind Phase 3 safety trial. *Reproductive BioMedicine Online.* 2019, vol. 38, no. 2, pp. 195-205.
11. **Sesh Kamal Sunkara, Vivian Rittenberg, Nick Raine-Fenning et al.** Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400.135 treatment cycles. *Human Reprod.* 2011, Vol.0, No.0: pp 1 – 7.
12. **Witmyer J.** Derivation of embryonic stem – cell lines from human blastocysts, *NenglJ Med,* 2004 Mar 25; 350(13): 1353-6.
13. **Jonh F. Payne, Douglas J. Raburn, Grace M. Couchman et al.** Relationship between pre-embryo pronuclear morphology (Zygote score) and standard day 2 or 3 embryo morphology with regard to assisted reproductive technique outcome, *Fertility and Sterility.* 2005, 84(4), 900-909.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ HS-CRP HUYẾT THANH VÀ MỨC ĐỘ NẶNG CỦA DỊ ỨNG THUỐC

Phạm Đình Cao Minh¹, Trần Ngọc Ánh², Nguyễn Hữu Hà³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ Hs-CRP huyết thanh và mức độ nặng của dị ứng thuốc. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang

trên 80 bệnh nhân dị ứng thuốc tại Bệnh viện Da Liễu TP. Hồ Chí Minh từ 8/2015–7/2016. Mỗi bệnh nhân được ghi nhận lâm sàng và đo Hs-CRP huyết thanh. **Kết quả:** Tuổi trung bình $33,7 \pm 14,6$; nam chiếm 63,75%. Có 21 trường hợp dị ứng mức độ nặng (SJS/TEN), chiếm 26,25%. Nồng độ Hs-CRP trung bình ở nhóm nặng cao hơn nhóm nhẹ một cách có ý nghĩa thống kê ($83,01$ so với $9,67$ mg/L, $p < 0,001$). Trong nhóm nặng, TEN có CRP cao hơn SJS ($131,15$ vs $63,76$ mg/L, $p < 0,001$). Trong nhóm nhẹ, hồng ban đa dạng và đỏ da toàn thân có CRP cao hơn mày đay, phù Quincke và hồng ban sắc tố cố định ($p < 0,001$). 63,75% bệnh nhân có Hs-CRP vượt ngưỡng bình thường. Không ghi nhận sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm thuốc gây dị ứng ($p = 0,497$). **Kết**

¹ Phòng khám Alma Clinic

² Khoa Y, Trường Đại học Nguyễn Tất Thành

³ Khoa Lâm sàng, Bệnh viện Da Liễu thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Đình Cao Minh

Email: bs.phamdinhaocao@outlook.com

Ngày nhận bài: 2.2.2026

Ngày phản biện khoa học: 9.3.2026

Ngày duyệt bài: 6.4.2026