

# SÁNH HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ TRƯỞNG THÀNH NOÃN KÉP VÀ TRƯỞNG THÀNH NOÃN BẰNG HCG ĐƠN THUẦN TRÊN NHÓM ĐÁP ỨNG BUỒNG TRỨNG BÌNH THƯỜNG Ở CÁC CHU KỲ THỤ TINH TRONG ỔNG NGHIỆM

Nguyễn Thanh Tùng<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** So sánh tỉ lệ noãn trưởng thành, số phôi nang, số phôi nang chất lượng tốt ở các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm ở nhóm trưởng thành noãn kép và trưởng thành noãn bằng hCG đơn thuần trong các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 104 chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm tại Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y, sử dụng phác đồ antagonist bao gồm hai nhóm trưởng thành noãn kép và nhóm trưởng thành noãn bằng hCG đơn thuần. So sánh các chỉ tiêu về tuổi, BMI, AMH, xét nghiệm nội tiết, độ dày niêm mạc tử cung ngày trigger, tỉ lệ MII, số phôi ngày 3 và số phôi nang ở hai nhóm. **Kết quả:** Số noãn trưởng thành ( $6.98 \pm 3.71$  và  $4.76 \pm 3.7$  với  $p=0.04$ ), số 2PN ( $6.03 \pm 3.03$  và  $4.98 \pm 2.85$  với  $p=0.045$ ), số phôi ngày 3 ( $4.58 \pm 2.81$  và  $3.78 \pm 2.11$  với  $p=0.01$ ), số phôi nang ( $3.81 \pm 2.49$  và  $2.37 \pm 1.72$  với  $p=0.0009$ ) và số nang tốt ( $3.43 \pm 1.95$  và  $2.18 \pm 1.69$  với  $p=0.0007$ ) đều cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm trưởng thành noãn kép. **Kết luận:** Sử dụng phác đồ trưởng thành noãn kép trên nhóm bệnh nhân đáp ứng buồng trứng bình thường cho thấy làm tăng số lượng noãn trưởng thành, số 2PN, số phôi ngày 3, số phôi nang, số phôi nang tốt so với trưởng thành noãn đơn thuần bằng hCG.

**Từ khóa:** dual trigger; trưởng thành noãn, hCG

## SUMMARY

### COMPARISON OF EFFICACY OF DUAL OOCYTE MATURATION REGIMEN AND OOCYTE MATURATION BY HCG ALONE ON NORMAL OVARIAN RESPONSE GROUP IN IN VITRO FERTILIZATION CYCLES USING ANTAGONIST PROTOCOL

**Objectives:** To compare the effect of oocyte maturation by HCG and Dual trigger in cycles of in vitro fertilization on ovarian follicles and blastocyst formation rate. **Subjects and methods:** Retrospective descriptive study on 104 cycles of in vitro fertilization at Military Institute of Clinical Embryology and Histology, Vietnam Military Medical University, using antagonist protocol including two groups of dual trigger and hCG trigger. Comparison of the criteria of age, BMI, AMH, endocrine tests, endometrial thickness on trigger day, MII rate, number of cleavage embryos and number of

blastocyst in two groups. **Results:** Number of mature oocytes ( $6.98 \pm 3.71$  vs  $4.76 \pm 3.7$ ,  $p=0.04$ ), number of 2PN ( $6.03 \pm 3.03$  vs  $4.98 \pm 2.85$ ,  $p=0.045$ ), number of cleavage ( $4.58 \pm 2.81$  vs  $3.78 \pm 2.11$ ,  $p=0.045$ ) the number of blastocyst ( $3.81 \pm 2.49$  vs  $2.37 \pm 1.72$ ,  $p=0.0009$ ) and the number of good blastocyst ( $3.43 \pm 1.95$  vs  $2.18 \pm 1.69$ ,  $p=0.0007$ ) were statistically significantly higher in dual trigger group. **Conclusion:** Using dual trigger protocol with normal responder showed an increase in the number of mature oocytes, number of 2PN, number of cleavage, number of blastocyst, number of good blastocyst compared with hCG trigger group.

**Keywords:** dual trigger; oocyte maturation, hCG

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm, khởi động trưởng thành noãn là một giai đoạn quan trọng nhằm thu được số noãn trưởng thành trong các chu kỳ kích thích buồng trứng. Mặc dù, hCG được sử dụng thay thế cho đỉnh Luteinizing Hormone (LH) tự nhiên để trưởng thành noãn nhưng do tác dụng kéo trên hoàng thể góp phần gây ra hội chứng quá kích buồng trứng. Ngược lại, GnRH agonist loại bỏ nguy cơ quá kích buồng trứng do kích thích giảm thời gian bán thải của LH nội sinh và có nghiên cứu chỉ ra rằng số lượng noãn trưởng thành thu được cao hơn ở nhóm sử dụng GnRH agonist. Theo nghiên cứu của Humaindan (2005) điều này do GnRHa tác động lên sự giải phóng đỉnh của các hormone LH và Follicle Stimulating Hormone (FSH) sinh lý hơn tuy nhiên kết quả có thai không khả quan ở nhóm này [1]. Điều này do suy hoàng thể dưới tác dụng của GnRH.

Theo nghiên cứu đoàn hệ của Lin và cộng sự (2013) thực hiện trưởng thành noãn bằng GnRHa phối hợp với hCG trên nhóm đáp ứng buồng trứng bình thường đều thu được tổng số noãn, noãn trưởng thành, tỉ lệ làm tổ, tỉ lệ thai lâm sàng, tỉ lệ thai diễn tiến, tỉ lệ trẻ sinh sống đều cải thiện hơn so với nhóm dùng hCG đơn thuần [2]. Năm 2017, tác giả Ding thực hiện một phân tích tổng hợp so sánh nhóm trưởng thành noãn bằng hCG và nhóm trưởng thành noãn kép GnRH và hCG cho kết quả khả quan về số nang noãn, số lượng phôi tốt cũng như tỉ lệ mang thai cao hơn đáng kể [3]. Ở Việt Nam, hai nghiên cứu được báo cáo so sánh 2 phác đồ trưởng thành noãn kép (hCG và GnRH) với nhóm hCG

<sup>1</sup>Học viện Quân Y

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Thanh Tùng

Email: bstungvmp@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 21.4.2023

Ngày duyệt bài: 5.5.2023

đơn thuần trên nhóm quá kích buồng trứng và nhóm đáp ứng buồng trứng kém đều cho kết quả khả quan khi dùng phác đồ trưởng thành noãn kép [4]. Vậy câu hỏi nghiên cứu đặt ra là hiệu quả của phác đồ trưởng thành noãn kép so sánh với trưởng thành noãn bằng hCG đơn thuần trên nhóm bệnh nhân đáp ứng buồng trứng bình thường có cải thiện hơn không? Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục đích đánh giá hiệu quả của phác đồ trưởng thành noãn kép trên nhóm đáp ứng buồng trứng bình thường.

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** 104 chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm tại Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội – Học viện Quân y từ tháng 01/2022 đến tháng 09/2022 được lựa chọn vào 2 nhóm trưởng thành noãn kép ( dual trigger) và trưởng thành noãn bằng hCG đơn thuần (hCG trigger).

- **Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu:**

- + Bệnh nhân tuổi 20- 40 tuổi
- + BMI trong khoảng 18-35 kg/ m<sup>2</sup>
- + AMH > 1 ng/ml, AFC trong khoảng 5- 20 nang và FSH < 20 IU/l
- + Sử dụng phác đồ antagonist để kích thích buồng trứng

- **Tiêu chuẩn loại trừ:**

- + AMH < 1ng/ml
- + Lạc nội mạc tử cung
- + Các khối u buồng trứng
- + Tiền sử phẫu thuật vùng chậu
- + Bất thường đường sinh dục và tử cung
- + PCOS
- + Nguy cơ cao với hội chứng quá kích buồng trứng vào ngày khởi động trưởng thành noãn (>20 nang noãn đường kính từ 11mm)
- + Bệnh nhân hiến noãn.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

**2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu.**

Phác đồ kích thích buồng trứng và thu nhận noãn: Kích thích buồng trứng sử dụng phác đồ Antagonist bắt đầu từ ngày 2 hoặc ngày 3 chu kỳ kinh, sử dụng recombinant Follicle Stimulating Hormone (rFSH) (Follitrope® với liều 150 - 275IU, LG Chem). Sau khi tiêm đến ngày 6 được bổ sung GnRHa (Cetrotide®, 250µg, Merck Serono ) và duy trì tới ngày trigger (ngày gây trưởng thành noãn). Bệnh nhân được trưởng thành noãn khi có 2 nang kích thước từ 18mm hoặc 3 nang kích thước từ 17mm trở lên. Ở nhóm trưởng thành noãn bằng hCG đơn thuần sử dụng Ovitrelle®, 250µg, Merck Serono tiêm

dưới da và nhóm trưởng thành noãn kép sử dụng phôi hợp Ovitrelle®, 250µg, Merck Serono và Diphereline®, 0,2mg, Ipsen Pharma Biotech. Chọc hút noãn sau trigger 36 giờ đối với tất cả bệnh nhân dưới hướng dẫn của siêu âm.

**ICSI và nuôi phôi:** Noãn được đánh giá và phân loại theo độ trưởng thành: noãn trưởng thành (MII), noãn chưa trưởng thành (MI, GV), noãn thoái hóa (TH).

Noãn trưởng thành sẽ được thực hiện ICSI (Intra-cytoplasmic Sperm Injection - tiêm tinh trùng vào bào tương noãn) tại thời điểm 39 – 41 giờ sau khi khởi động trưởng thành noãn.

Sau 16 – 18 giờ thực hiện kỹ thuật ICSI, những noãn thụ tinh bình thường được nuôi đến giai đoạn phôi nang trong môi trường LP (Life Global) ở tủ Minibenctop (BT37, Origio).

Phôi nang được phân loại dựa trên đánh giá đồng thuận Alpha của hiệp hội ESHRE 2011. Phôi nang đủ tiêu chuẩn được trữ lạnh bằng kỹ thuật thủy tinh hóa sử dụng kit của hãng Kitazato.

**Bảng 1. Phân loại chất lượng phôi nang theo đồng thuận Alpha (2011)**

Phân loại	Mô tả
Tốt	Phôi có độ giãn nở ≥3; Phân loại ICM và TE là: AA, AB, BA
Trung bình	Phôi có độ giãn nở ≥3; Phân loại ICM và TE là: BB, CA
Xấu	Phôi có độ giãn nở <3; hoặc độ giãn nở ≥3, Phân loại ICM và TE là: AC, BC, CB, CC

**2.2.3. Các chỉ tiêu chính đánh giá**

- Số nang > 14
- Nồng độ E2 ngày trigger
- Độ dày niêm mạc tử cung ngày trigger
- Tổng số noãn
- Số noãn MII
- Số 2PN
- Số phôi ngày 3
- Số phôi nang

**2.2.4. Phương pháp xử lý số liệu.** Số liệu nghiên cứu được xử lý bằng chương trình STATA 14.0. Giá trị của các trị số được trình bày dưới dạng số trung bình ± độ lệch chuẩn. Kiểm định 2 trung bình bằng test t-student. So sánh kết quả nghiên cứu bằng nghiệm pháp χ<sup>2</sup>. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Đặc điểm chung của hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

**Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu**

Nhóm	dual	hCG	p
------	------	-----	---

Đặc điểm	trigger (N=53)	trigger (N=51)	
<b>Tuổi (năm)</b>	34.81±4.99	35.27±5.35	0.65
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	21.31±1.31	20.91±1.12	0.1
<b>Loại vô sinh (năm)</b>			
Nguyên phát (VSI)	16.98%	25.29%	0.06
Thứ phát (VSII)	83.02%	64.71%	
<b>Thời gian vô sinh (năm)</b>	4.62±3.16	5.17±3.70	0.41
<b>Nguyên nhân vô sinh</b>			
Do vợ	25.49%	22.81%	0.06
Do chồng	15.09%	16.14%	
Khác	59.42%	61.05%	
<b>AMH (ng/ml)</b>	3.08±2.25	2.77±1.85	0.44
<b>AFC (ngang)</b>	10.74±4.73	9.67±4.67	0.25
<b>FSH (IU/l)</b>	7.21 ± 2.24	7.37±3.41	0.78
<b>LH (IU/l)</b>	6.42 ± 3.59	5.61±3.91	0.28
<b>Estradiol (E2) (pg/ml)</b>	43.90±42.26	53.25±36.37	0.36

Sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng và dự trữ buồng trứng giữa hai nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 2. Đặc điểm về kích thích buồng trứng của đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm	Nhóm dual trigger (N=53)	hCG trigger (N=51)	p
<b>Liều đầu FSH (IU)</b>	199.06 ±33.23	213.73 ±32.91	0.05
<b>Số ngày KTBT (ngày)</b>	9.67±4.67	9.96±0.63	0.99
<b>Số nang &gt;14</b>	9.89±4.39	8.29±4.29	0.06
<b>Nồng độ E2 ngày trigger</b>	2945.22 ±1327.69	3034.28 ±1247.72	0.35
<b>Độ dày niêm mạc tử cung ngày trigger (mm)</b>	11.21 ±1.99	11.39 ±1.44	0.6

Bảng 2 cho kết quả tương đồng giữa hai nhóm về liều thuốc, số ngày kích trứng số nang trên 14 và nồng độ E2 ngày trigger cũng như độ dày niêm mạc tử cung ngày trigger.

**Bảng 3. Kết quả noãn, phôi**

Đặc điểm	Nhóm dual trigger (N=53)	hCG trigger (N=51)	p
<b>Tổng số noãn (noãn)</b>	8.45 ± 4.38	7.33 ± 4.41	0.17
<b>Số noãn MII (noãn)</b>	6.98 ± 3.71	4.76 ± 3.7	0.04
<b>Số 2pn</b>	6.03 ± 3.03	4.98 ± 2.85	0.045
<b>Số phôi N3</b>	4.58 ± 2.81	3.78 ± 2.11	0.01

<b>Số phôi N5</b>	3.81 ± 2.49	2.37 ± 1.72	0.0009
<b>Số phôi tốt N5</b>	3.43 ± 1.95	2.18 ± 1.69	0.0007

Bảng 3 cho kết quả sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với số noãn trưởng thành MII, số 2PN, số phôi N3 số phôi N5 và số lượng phôi tốt N5 và khả quan hơn ở nhóm trưởng thành noãn kép. Tổng số noãn thu được ở hai nhóm là tương đương nhau.

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện trên 104 phụ nữ có đáp ứng buồng trứng bình thường được thực hiện kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist và gây trưởng thành noãn kép và trưởng thành noãn bằng hCG đơn thuần. Trong nghiên cứu hồi cứu của chúng tôi thiết kế nhằm so sánh tổng noãn thu được và số noãn trưởng thành MII, số phôi N3, số phôi N5 và số phôi N5 chất lượng tốt ở hai nhóm trưởng thành noãn kép và trưởng thành noãn bằng hCG đơn thuần. Kết quả nghiên cứu chỉ ra số lượng 2PN, số phôi ngày 3, số phôi nang, số phôi tốt ngày 5 ở nhóm trưởng thành noãn kép đều cao hơn có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm trưởng thành noãn bằng hCG đơn thuần.

Năm 2014, tác giả Griffin và cộng sự đã công bố nghiên cứu đánh giá tỉ lệ noãn trưởng thành thu được ở nhóm bệnh nhân có tiền sử 25% noãn chưa trưởng thành ở các chu kỳ IVF trước được cải thiện khi gây trưởng thành noãn kép. Tuy nhiên kết quả phôi còn thấp, cho thấy rối loạn chức năng noãn tiềm ẩn [5].

Cũng trong năm 2014, hai kết quả nghiên cứu của Zilberberg và Haas báo cáo số lượng noãn trưởng thành, số lượng phôi, số lượng phôi tốt cao hơn ở nhóm gây trưởng thành noãn kép. Điểm chung của 3 nghiên cứu trên thực hiện trên nhóm đối tượng có tiền sử số noãn trưởng thành thấp hơn 25%-66% so với tổng số lượng noãn thu được và đều cho thấy cải thiện kết quả về tỉ lệ noãn trưởng thành, số lượng 2PN, số phôi tốt [6]. Một thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên của Decler thực hiện năm 2014 trên nhóm bệnh nhân đáp ứng buồng trứng bình thường cho thấy số lượng phôi tốt tăng lên trong trưởng thành noãn mặc dù tỉ lệ có thai là tương đương giữa hai nhóm [7]. Năm 2020, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng mù đôi của Haas và cộng sự thực hiện trên nhóm đáp ứng buồng trứng bình thường cho thấy nhóm trưởng thành noãn kép cải thiện về số noãn, số 2PN, số phôi, số phôi tốt, tỉ lệ làm tổ, tỉ lệ có thai lâm sàng, thai diễn tiến và tỉ lệ thai sinh sống có ý nghĩa thống kê [8]. Nghiên cứu

hồi cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự với các nghiên cứu trên khi tỉ lệ noãn trưởng thành, số lượng 2PN, số phôi ngày 3, số phôi nang cao hơn so với nhóm trưởng thành noãn bằng hCG đơn thuần. Đỉnh FSH có ý nghĩa quan trọng trong quá trình phóng noãn và trưởng thành noãn. Đỉnh FSH kích thích hình thành receptor LH trong giai đoạn hoàng thể hoạt hóa tế bào hạt, thúc đẩy sự trưởng thành nhân noãn. Việc kết hợp hCG và GnRH $\alpha$  để trưởng thành noãn sẽ giúp vừa tạo đỉnh LH ngoại sinh và đỉnh LH nội sinh với hi vọng các nang nhỏ sẽ trưởng thành tốt hơn nhờ đỉnh LH nội sinh.

Các nghiên cứu về trưởng thành noãn kép trên nhóm bệnh nhân đáp ứng buồng trứng bình thường chưa nhiều ở Việt Nam. Mặc dù nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu mô tả hồi cứu tuy nhiên hai nhóm lựa chọn để so sánh có tính đồng nhất góp phần loại bỏ các yếu tố nhiễu khi so sánh. Do vậy, kết quả của nghiên cứu cũng mang tính khách quan và có ý nghĩa hơn. Bên cạnh đó, nhược điểm của nghiên cứu của chúng tôi là cỡ mẫu nhỏ chỉ với 104 chu kỳ ống nghiệm chưa có tính đại diện và khái quát cao và kết quả còn thiếu đánh giá về tỉ lệ làm tổ, tỉ lệ có thai.

## V. KẾT LUẬN

Sử dụng phác đồ trưởng thành noãn kép trên nhóm bệnh nhân đáp ứng buồng trứng bình thường cho thấy làm tăng số lượng noãn trưởng thành, số 2PN, số phôi ngày 3, số phôi nang, số phôi tốt ngày 5 so với trưởng thành noãn đơn thuần bằng hCG.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Humaidan, Ejdrup Bredkjær, Bungum. et al (2005) GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. 20 (5), 1213-1220.
2. Lin, Wu, Lee. et al (2013) Dual trigger with combination of gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves the live-birth rate for normal responders in GnRH-antagonist cycles. 100 (5), 1296-1302.
3. Ding, Liu, Jian. et al (2017) Dual trigger of final oocyte maturation with a combination of GnRH agonist and hCG versus a hCG alone trigger in GnRH antagonist cycle for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. 218, 92-98.
4. Dương (2021) So sánh kết quả trưởng thành noãn bằng hCG với hCG kết hợp GnRH $\alpha$  trên những trường hợp buồng trứng đáp ứng kém tại Bệnh viện Phụ sản Trung Ương,
5. Griffin, Feinn, Engmann. et al (2014) Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and standard dose human chorionic gonadotropin to improve oocyte maturity rates. 102 (2), 405-409.
6. Haas, Zilberberg, Dar. et al (2014) Co-administration of GnRH-agonist and hCG for final oocyte maturation (double trigger) in patients with low number of oocytes retrieved per number of preovulatory follicles-a preliminary report. 7, 1-4.
7. Decler, Osmanagaoglu, Seynhave. et al (2014) Comparison of hCG triggering versus hCG in combination with a GnRH agonist: a prospective randomized controlled trial. 6 (4), 203.
8. Haas, Bassil, Samara. et al (2020) GnRH agonist and hCG (dual trigger) versus hCG trigger for final follicular maturation: a double-blinded, randomized controlled study. 35 (7), 1648-1654.

# VAI TRÒ CỦA NỒNG ĐỘ MỘT SỐ DẤU ẤN CHU CHUYỂN XƯƠNG TRONG THEO DÕI ĐIỀU TRỊ LOÃNG XƯƠNG Ở PHỤ NỮ CAO TUỔI

Cao Thanh Ngọc<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá vai trò của nồng độ Osteocalcin (OC), Beta-CrossLaps ( $\beta$ -CTX) huyết thanh trong theo dõi đáp ứng điều trị với Alendronate ở phụ nữ cao tuổi loãng xương. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu theo dõi dọc được thực hiện trên 58 phụ nữ cao tuổi ( $\geq 60$  tuổi) loãng xương được điều trị với Alendronate tại phòng khám

Nội cơ xương khớp và phòng khám Lão khoa, Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh từ tháng 10 năm 2021 đến tháng 10 năm 2022. Bệnh nhân được ghi nhận thông tin nhân khẩu học, xét nghiệm máu thường quy, nồng độ OC,  $\beta$ -CTX huyết thanh trước và sau 12 tuần điều trị Alendronate. **Kết quả:** Sau 12 tuần theo dõi, chúng tôi ghi nhận có 21 phụ nữ cao tuổi loãng xương trong tổng số 58 đối tượng nhận vào nghiên cứu đến tái khám đúng hẹn và có đủ kết quả xét nghiệm nồng độ Osteocalcin và  $\beta$ -CTX huyết thanh cả hai thời điểm trước và sau 12 tuần điều trị Alendronate đường uống với liều 70mg mỗi tuần kèm vitamin D và canxi theo liều khuyến cáo. Kết quả phân tích cho thấy, ở các đối tượng phụ nữ cao tuổi loãng xương sử dụng Alendronate, nồng độ Osteocalcin giảm 52,22 (33,08 – 52,99)% và chênh lệch so với trước điều trị là 10,4 (7,8-15,3) ng/ml với  $p < 0,001$ .

<sup>1</sup>Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Cao Thanh Ngọc

Email: caothanhngoc@gmail.com

Ngày nhận bài: 7.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 25.4.2023

Ngày duyệt bài: 9.5.2023