

ĐO NỒNG ĐỘ PROGESTERONE HUYẾT THANH TRƯỚC NGÀY CHUYỂN PHÔI ĐÔNG LẠNH GIÚP CẢI THIỆN KẾT QUẢ CÓ THAI

Đoàn Thị Hằng^{1}, Trịnh Thế Sơn¹, Nguyễn Minh Phương¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ progesterone (P4) huyết thanh trước chuyển phôi một ngày với tỷ lệ thai tiến triển 12 tuần ở chu kỳ chuyển phôi nang đông lạnh. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu quan sát mô tả, tiến cứu trên 120 chu kỳ thụ tinh ống nghiệm chuyển phôi nang đông lạnh, được chuẩn bị niêm mạc tử cung bằng phác đồ nội tiết ngoại sinh và hỗ trợ hoàng thể bằng P4 đường âm đạo kết hợp dydrogesteron. Bệnh nhân (BN) được lấy máu và xét nghiệm P4 một ngày trước ngày chuyển phôi. **Kết quả:** Phân tích hồi quy logistic đa biến cho các yếu tố tiên lượng tỷ lệ thai tiến triển, nồng độ P4 trước ngày chuyển phôi là yếu tố duy nhất được ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,026$, OR: 0,93, 95%CI: 0,87 - 0,99). Đường cong ROC dự đoán kết quả có thai tiến triển 12 tuần dựa vào nồng độ P4 huyết thanh có diện tích dưới đường cong AUC là 0,616 (95%CI: 0,514 - 0,717, $p = 0,029$). Giá trị cut-off của P4 dự đoán kết quả có thai tiến triển là 14,715 ng/mL, độ nhạy là 55,7%, độ đặc hiệu là 72,9%. **Kết luận:** Nồng độ P4 huyết thanh trước ngày chuyển phôi > 14,715 ng/mL có liên quan với kết quả có thai thấp ở các chu kỳ chuyển phôi nang đông lạnh.

Từ khóa: Progesterone; Chuyển phôi đông lạnh; Thai tiến triển.

MEASUREMENT OF SERUM PROGESTERONE CONCENTRATION ONE DAY BEFORE FROZEN EMBRYO TRANSFER TO IMPROVE PREGNANCY OUTCOMES

Abstract

Objectives: To study the relationship between serum progesterone (P4) concentration one day before frozen embryo transfer and the 12-week ongoing pregnancy rate.

¹Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Đoàn Thị Hằng (hangdt166@gmail.com)

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 05/9/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i8.973>

Methods: A observational descriptive, prospective study was conducted on 120 cycles of frozen blastocyst transfer in vitro fertilization using hormone replacement therapy for endometrial preparation and vaginal P4 plus dydrogesterone for luteal phase support. Serum P4 was measured one day before embryo transfer. **Results:** In the multivariate logistic regression analysis for factors predicting the ongoing pregnancy rate, P4 concentration before embryo transfer was the only factor having a statistically significant difference ($p = 0.026$, OR: 0.93, 95%CI: 0.87 - 0.99). The ROC curve predicting the outcome of a 12-week ongoing pregnancy using serum P4 concentration had an AUC of 0.616 (95%CI: 0.514 - 0.717, $p = 0.029$). The cut-off value of P4 predicting the outcome of ongoing pregnancy was 14.715 ng/mL, sensitivity of 55.7%, and specificity of 72.9%. **Conclusion:** Serum P4 concentration one day before frozen blastocyst transfer > 14.715 ng/mL is associated with lower pregnancy outcomes.

Keywords: Progesterone; Frozen embryo transfer; Ongoing pregnancy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những năm gần đây, việc sử dụng chuyên phôi đông lạnh ngày càng trở nên phổ biến ở các trung tâm hỗ trợ sinh sản trên toàn thế giới, trong đó có Việt Nam. Chu kỳ chuyển phôi đông lạnh mang lại nhiều lợi ích cho các cặp vợ chồng đang điều trị hiếm muộn. Trong những chu kỳ này, hỗ trợ giai đoạn hoàng thể có vai trò quan trọng trong việc đảm bảo quá trình làm tổ thành công và cải thiện tỷ lệ mang thai, đặc biệt là khi sử dụng phác đồ nội tiết ngoại sinh để chuẩn bị niêm mạc tử cung. Nhiều nghiên cứu đã đánh giá các phương pháp hỗ trợ giai đoạn hoàng thể khác nhau trong chu kỳ chuyển phôi đông lạnh, một trong số đó là việc sử dụng kết hợp P4 vi hạt đặt âm đạo (micronized vaginal progesterone - MVP)

và dydrogesterone đường uống. Sự kết hợp này nhằm mục đích tối ưu hóa sự hấp thụ và dược lực học của thuốc, xem xét sự khác biệt về khả năng hấp thụ và tốc độ trao đổi chất giữa các cá nhân. Vương Ngọc Lan và CS đã tiến hành nghiên cứu tiền cứu so sánh phác đồ điều trị kết hợp với phác đồ điều trị MVP riêng lẻ và nhận thấy sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ sinh sống giữa hai nhóm [1]. Hiện nay, vai trò và ảnh hưởng của P4 trong pha hoàng thể của các chu kỳ chuyển phôi đông lạnh đã được một số nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam công bố, tuy vậy kết quả vẫn còn gây nhiều tranh cãi [2, 3, 4]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ P4 huyết thanh một ngày trước chuyển phôi với tỷ lệ thai tiến triển*

12 tuần ở chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm có chuyển phôi nang đông lạnh.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

120 chu kỳ chuyển phôi đông lạnh giai đoạn phôi nang (ngày 5, ngày 6) tại Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y từ năm 2021 - 2022.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN chuyển 1 hoặc 2 phôi đông lạnh giai đoạn phôi nang, được chuẩn bị niêm mạc tử cung bằng phác đồ sử dụng nội tiết ngoại sinh và có niêm mạc tử cung vào ngày dùng P4 ≥ 7 mm.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN chuyển phôi đông lạnh do xin phôi hoặc xin noãn; có bất thường giải phẫu vùng tử cung và nồng độ P4 huyết thanh trước chuyển phôi < 5 ng/mL.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu quan sát mô tả, tiến cứu.

* *Các bước tiến hành nghiên cứu*:

Chuẩn bị niêm mạc tử cung chuyển phôi đông lạnh: Ngày 2 - 3 của chu kỳ kinh, BN được sử dụng estradiol (Progynova 2mg) liều 4 - 12 mg/ngày, siêu âm đầu dò âm đạo để đánh giá độ dày niêm mạc tử cung và kích thước nang trứng. Sau đó, tất cả BN được nhận phác đồ nội tiết ngoại sinh chuẩn

hoá để hỗ trợ hoàng thể bao gồm phối hợp progesterone đặt âm đạo (Utrogestan 400mg) liều 800 mg/ngày với dydrogesterone đường uống (Duphaston 10mg) 20 mg/ngày và estradiol (Progynova 2mg) 4 mg/ngày.

Xét nghiệm P4 huyết thanh: Vào ngày thứ 5 kể từ khi dùng P4 (trước chuyển phôi 1 ngày), khoảng 4 - 6 giờ sau liều thuốc cuối cùng của buổi sáng, BN được xét nghiệm nồng độ P4 huyết thanh phục vụ cho nghiên cứu. Hoàn chu kỳ chuyển phôi nếu kết quả xét nghiệm < 5 ng/mL [3].

Đánh giá kết quả thai: Xét nghiệm β -hCG sau 14 ngày chuyển phôi. β -hCG dương tính khi giá trị > 25 mIU/mL. Siêu âm đầu dò âm đạo đánh giá thai lâm sàng và siêu âm qua thành bụng đánh giá thai tiến triển 12 tuần. Đơn thuốc hỗ trợ hoàng thể được sử dụng hằng ngày và duy trì đến khi thai 10 - 12 tuần tuổi trong trường hợp có thai.

* *Xử lý số liệu*: Số liệu được thu thập bằng phần mềm Microsoft Excel và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 25.0. Các số liệu định lượng được trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SD$ khi phân phối chuẩn hoặc trung vị (tứ phân vị) khi phân phối không chuẩn. Số liệu định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm (%). So sánh giá trị trung bình: Nếu các biến phân phối chuẩn sử dụng kiểm định Student T-test, nếu không

phân phối chuẩn sử dụng kiểm định tham số Wilcoxon test. So sánh tỷ lệ sử dụng kiểm định Chi bình phương (χ^2). Giá trị $p < 0,05$ trong các kiểm định được coi là có ý nghĩa thống kê. Phân tích đường cong ROC qua thông số AUC để đánh giá giá trị chẩn đoán của các dấu ấn sinh học. Kết quả phân tích đường cong ROC cho biết điểm cut-off của nồng độ các dấu ấn sinh học có độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu nhất. Sử dụng kiểm định Z để kiểm định sự khác biệt của các giá trị AUC với mức ý nghĩa $\alpha = 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu nhằm phục vụ lợi ích của BN, các số liệu thu thập chỉ phục vụ nghiên cứu, ngoài ra không nhằm mục đích khác. BN được tư vấn đầy đủ và tự nguyện tham gia nghiên cứu. Các thông tin cá nhân về đối tượng tham gia được đảm bảo bí mật trong khi tiến hành cũng như khi công bố nghiên cứu. Số liệu trong nghiên cứu được Học viện Quân y cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm BN 2 nhóm có thai tiến triển và không có thai tiến triển.

Chỉ tiêu nghiên cứu	Có thai tiến triển (n = 59)	Không có thai tiến triển (n = 61)	p
Tuổi vợ (năm)	30 (28 - 34)	32 (28 - 34)	0,218
BMI (kg/m ²)	20,9 (19,9 - 22,4)	20,8 (18,8 - 22,3)	0,499
Loại vô sinh (%)			
Loại I	44,1	36,1	0,371
Loại II	55,9	63,9	
Số noãn thu được	12 (9 - 17)	12 (8 - 16)	0,356
Số lượng noãn MII	11 (9 - 13)	10 (7 - 15)	0,392
Tỷ lệ thụ tinh (%)	81,82 (70 - 100)	80 (63,6 - 91,7)	0,290
Độ dày NMTC ngày dùng P4 (mm)	9,5 (9 - 11)	9,5 (9 - 11)	0,506
Độ dày NMTC ngày chuyển phôi (mm)	9 (9 - 10)	9 (8 - 10,5)	0,205
Nồng độ P4 (ng/mL)	12,06 (9,85 - 16,31)	14,95 (10,76 - 20,99)	0,029

(NMTC: Niêm mạc tử cung)

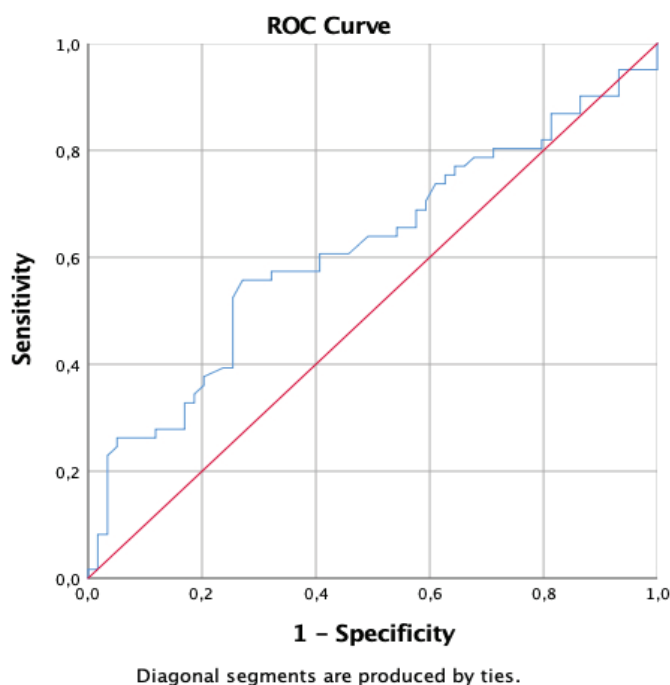
Tiền hành chia 120 chu kỳ tham gia nghiên cứu thành 2 nhóm dựa trên kết quả có thai tiến triển 12 tuần để đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ có thai, kết quả cho thấy trung vị nồng độ P4 giữa 2 nhóm có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,029$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số tuổi vợ, BMI, phân loại vô sinh, tổng số lượng noãn và noãn MII thu được, tỷ lệ thụ tinh, độ dày niêm mạc tử cung ngày dùng P4 và ngày chuyển phôi giữa 2 nhóm.

Bảng 2. Phân tích hồi quy logistic đa biến cho các yếu tố tiên lượng tỷ lệ thai tiến triển.

Chỉ tiêu nghiên cứu	B	OR	95%CI	p
Tuổi vợ	-0,04	0,96	0,88 - 1,05	0,330
Chỉ số khối cơ thể	0,04	1,04	0,88 - 1,22	0,673
Số trứng thu được	0,08	1,08	0,92 - 1,28	0,357
Số trứng MII	-0,05	0,95	0,78 - 1,15	0,593
Tỷ lệ thụ tinh	0,01	1,01	0,99 - 1,03	0,249
Độ dày NMTC ngày dùng P4	-0,05	0,95	0,57 - 1,57	0,836
Độ dày NMTC ngày chuyển phôi	0,19	1,21	0,68 - 2,16	0,507
Nồng độ P4	-0,07	0,93	0,87 - 0,99	0,026

(NMTC: Niêm mạc tử cung)

Khi phân tích hồi quy logistic đa biến cho các yếu tố tiên lượng tỷ lệ thai tiến triển, nồng độ P4 trước ngày chuyển phôi là yếu tố duy nhất được ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,026$, OR: 0,93, 95%CI: 0,87 - 0,99) với hệ số tương quan nghịch là -0,07.



Biểu đồ 1. Đường cong ROC dự đoán tỷ lệ có thai tiền triển dựa vào nồng độ P4 huyết thanh.

AUC: 0,616 (95%CI: 0,514 - 0,717, $p = 0,029$); ngưỡng cut-off của P4: 14,715 ng/mL; độ nhạy: 55,7%; độ đặc hiệu: 72,9%.

Bảng 3. Kết quả có thai theo ngưỡng cut-off P4.

Nồng độ P4 huyết thanh	< 14,715 ng/mL (n = 70)	≥ 14,715 ng/mL (n = 50)	OR (95%CI)	p
β-hCG (+)	48/70 (68,57%)	21/50 (42,0%)	3,01 (1,42 - 6,41)	0,004
Thai lâm sàng	44/70 (62,85%)	19/50 (38,0%)	2,76 (1,31 - 5,84)	0,007
Thai tiền triển	43/70 (61,43%)	16/50 (32,0%)	3,38 (1,57 - 7,27)	0,001
Sảy thai	1/44 (2,27%)	3/19 (15,80%)	0,12 (0,01 - 1,28)	0,078

Tỷ lệ β-hCG (+), thai lâm sàng và thai tiền triển của nhóm có nồng độ P4 < 14,715 ng/mL đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn lại với giá trị p lần lượt là 0,004; 0,007 và 0,001. Tỷ lệ sảy thai của 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

BÀN LUẬN

Vai trò của P4 đối với sự trưởng thành của niêm mạc tử cung và tác động của nó đối với sự đồng bộ của cửa sổ làm tổ có thể giải thích mối quan hệ được quan sát thấy giữa nồng độ P4 và kết quả mang thai. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đường cong ROC dự đoán kết quả có thai tiến triển dựa vào nồng độ P4 huyết thanh có AUC là 0,616 (95%CI: 0,514 - 0,717, $p = 0,029$). Giá trị cut-off của P4 dự đoán kết quả có thai tiến triển là 14,715 ng/mL, độ nhạy là 55,7%, độ đặc hiệu là 72,9%.

Giá trị AUC của đường cong ROC trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ P4 huyết thanh trước chuyển phôi có giá trị dự đoán kết quả thai tiến triển, dù mức độ dự đoán chỉ là mức yếu. Kết quả này tương tự kết quả của Alyasin với đường cong ROC của nồng độ P4 và tỷ lệ thai tiến triển có AUC là 0,61 [5], Cédric-Durnerin với AUC là 0,62 [6] và Labarta với AUC là 0,59 [7]. Như vậy, các kết quả này đều cho thấy nồng độ P4 có khả năng dự đoán mức độ yếu kết quả chuyển phôi đông lạnh, do đó có thể căn cứ vào chỉ số này và/hoặc phối hợp với các yếu tố của một chu kỳ chuyển phôi nhằm đưa ra chỉ định phù hợp, đem lại kết quả tốt nhất cho BN.

Đã có một số nghiên cứu trên thế giới đưa ra các ngưỡng khuyến cáo về nồng độ P4 khác nhau, phụ thuộc vào các phác đồ hỗ trợ hoàng thể cũng như đường dùng thuốc khác nhau, nhằm góp phần cải thiện kết quả thai tiến triển và trẻ sinh sống. Kết quả của chúng tôi có sự tương đồng với một số nghiên cứu đã được công bố trước đây. Nghiên cứu của Kofinas và CS (2015) trên 213 chu kỳ chuyển phôi đông lạnh được hỗ trợ hoàng thể bằng 50mg P4 tiêm bắp kết luận mức P4 > 20 ng/mL vào ngày chuyển phôi làm giảm tỷ lệ mang thai và tỷ lệ trẻ sinh sống [8]. Tương tự như vậy, nghiên cứu tiền cứu của Alyasin và CS (2021) cũng chứng minh nồng độ P4 huyết thanh > 32,5 ng/mL (với độ nhạy: 70%, độ đặc hiệu: 50%) vào ngày chuyển phôi làm giảm tỷ lệ thai sinh sống (42,2% so với 23,4%, $p = 0,02$) ở chu kỳ chuyển phôi trừ sử dụng phác đồ nội tiết ngoại sinh [5]. Ngưỡng cut-off của P4 trong nghiên cứu của Kofinas và Alyasin khá cao so với nghiên cứu của chúng tôi do nhóm tác giả sử dụng P4 tiêm bắp hoặc phối hợp P4 đường đặt âm đạo và đường tiêm bắp để hỗ trợ hoàng thể, nguyên nhân là khi dùng đường tiêm bắp, nồng độ P4 huyết thanh cao hơn khi dùng đường đặt âm đạo. Thomsen và CS (2018) tiến hành nghiên cứu trên 602 chu kỳ chuyển phôi tươi nhận thấy nồng độ P4 trong giai

đoạn sớm của pha hoàng thể nằm trong ngưỡng 60 - 100 nmol/L (~ 18,87 - 31,45 ng/mL) cho tỷ lệ trẻ sinh sống cao nhất, khi nồng độ P4 quá thấp hay quá cao đều làm giảm tỷ lệ sinh sống sau IVF [9].

Tóm lại, nghiên cứu này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc xác định nồng độ P4 huyết thanh một ngày trước chuyển phôi trong phác đồ nội tiết ngoại sinh để chuẩn bị niêm mạc tử cung và hỗ trợ hoàng thể bằng cách kết hợp MVP và dydrogesterone đường uống nhằm tối ưu hoá kết quả của chu kỳ chuyển phôi đông lạnh trong thụ tinh ống nghiệm. Mức P4 cao hơn có liên quan đến việc giảm tỷ lệ thai tiến triển. Do đó, đo P4 huyết thanh trước khi chuyển phôi có thể trở thành công cụ thiết yếu để tối đa hóa sự thành công của chu kỳ chuyển phôi đông lạnh.

KẾT LUẬN

Nồng độ P4 huyết thanh trước ngày chuyển phôi cao > 14,715 ng/mL có liên quan đến tỷ lệ thai tiến triển 12 tuần thấp ở chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm chuyển phôi nang đông lạnh sử dụng phác đồ nội tiết ngoại sinh.

Lời cảm ơn: Chúng tôi xin cảm ơn Ban lãnh đạo và nhân viên Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y đã giúp đỡ chúng tôi thực hiện nghiên cứu và các đối tượng đã đồng ý tham gia nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vuong LN, Pham TD, Le KTQ và CS. Micronized progesterone plus dydrogesterone versus micronized progesterone alone for luteal phase support in frozen-thawed cycles (MIDRONE): A prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2021; 36(7):1821-1831.
2. Alur-Gupta S, Hopeman M, Berger DS và CS. Measuring serum estradiol and progesterone one day prior to frozen embryo transfer improves live birth rates. *Fertil Res Pract.* 2020; 6:6.
3. Gaggiotti-Marre S, Martinez F, Coll L và CS. Low serum progesterone the day before frozen embryo transfer of euploid embryos is associated with a significant reduction in live birth rates. *Gynecol Endocrinol.* 2019; 35(5):439-442.
4. Boynukalin FK, Gultomruk M, Turgut E và CS. Measuring the serum progesterone level on the day of transfer can be an additional tool to maximize ongoing pregnancies in single euploid frozen blastocyst transfers. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019; 17(1):102.
5. Alyasin A, Agha-Hosseini M, Kabirinasab M và CS. Serum progesterone levels greater than 32.5 ng/ml on the day of embryo transfer are associated with lower live birth rate after artificial endometrial

preparation: A prospective study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021; 19(1):24.

6. Cédrin-Durnerin I, Isnard T, Mahdjoub S và CS. Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen-thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium. *Reprod Biomed Online.* 2019; 38(3):472-480.

7. Labarta E, Mariani G, Holtmann N và CS. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: A

prospective study. *Hum Reprod.* 2017; 32(12):2437-2442.

8. Jd K, JB, Dh M và CS. Serum progesterone levels greater than 20 ng/dl on day of embryo transfer are associated with lower live birth and higher pregnancy loss rates. *Journal of assisted reproduction and genetics.* 2015; 32(9).

9. Thomsen LH, Kesmodel US, Erb K và CS. The impact of luteal serum progesterone levels on live birth rates-a prospective study of 602 IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod.* 2018; 33(8):1506-1516.