

Tỷ lệ chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh có nồng độ progesterone huyết thanh thấp và các yếu tố liên quan tại Bệnh viện Hùng Vương

Huỳnh Phúc Khánh Minh¹, Lý Thái Lộc², Nguyễn Ánh Ngọc², Lê Thị Vân Trâm², Vương Thị Ngọc Lan¹

¹ Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

² Khoa Hiếm muộn, Bệnh viện Hùng Vương

doi: 10.46755/vjog.2023.3.1612

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Huỳnh Phúc Khánh Minh, email: huynhminh1504@gmail.com

Nhận bài (received): 14/6/2023 - Chấp nhận đăng (accepted): 12/8/2023.

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh có nồng độ progesterone huyết thanh thấp (< 10 ng/mL) vào ngày chuyển phôi và khảo sát các yếu tố có liên quan đến nồng độ progesterone huyết thanh thấp.

Đôi tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả được thực hiện tại Bệnh viện Hùng Vương từ tháng 10/2022 - 02/2023 trên 367 chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh được chuẩn bị nội mạc tử cung bằng phác đồ chu kỳ nhân tạo.

Kết quả: Tỷ lệ chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh có nồng độ progesterone huyết thanh thấp vào ngày chuyển phôi là 71,66%. Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy cân nặng tăng làm tăng nguy cơ nồng độ progesterone huyết thanh thấp ở ngày chuyển phôi lên 1,04 lần (OR; KTC 95%: 1,0006 - 1,07, p = 0,05) và thời gian từ khi dùng liều progesterone cuối đến thời điểm lấy máu càng dài thì nguy cơ nồng độ progesterone thấp tăng 1,11 lần (OR; KTC 95%: 1,03 - 1,19, p = 0,004).

Kết luận: Tỷ lệ chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh có nồng độ progesterone huyết thanh thấp vào ngày chuyển phôi là cao. Yếu tố liên quan của nồng độ progesterone thấp vào ngày chuyển phôi là cân nặng tăng và thời gian từ liều progesterone cuối đến khi lấy máu xét nghiệm kéo dài.

Từ khóa: chuyển phôi trữ lạnh, nồng độ progesterone huyết thanh, chuẩn bị nội mạc tử cung, chu kỳ nhân tạo.

Frozen-thawed cycles with low serum progesterone concentration on the day of embryo transfer: a cross-sectional study

Huynh Phuc Khanh Minh¹, Ly Thai Loc², Nguyen Anh Ngoc², Le Thi Van Tram², Vuong Thi Ngoc Lan¹

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

² Department of Infertility, Hung Vuong Hospital

Abstract

Objectives: Investigating the prevalence and associated factors of frozen-thawed cycles with low serum progesterone concentration (< 10 ng/mL) on the day of embryo transfer.

Materials and methods: A cross-sectional study was conducted on 367 frozen-thawed cycles with artificial endometrium preparation at Hung Vuong Hospital from October 2022 to February 2023.

Results: The prevalence of frozen-thawed cycles with low serum progesterone concentration (< 10 ng/mL) on the day of embryo transfer was 71.66%. Factors associated with low serum progesterone concentration were higher female body weight (OR = 1.04; 95% CI: 1.0006 - 1.07, p = 0.05) and increased duration from the last dose of progesterone to the time of blood sampling (OR = 1.11; 95% CI: 1.03 - 1.19, p = 0.004).

Conclusions: High prevalence of frozen-thawed cycles with low serum progesterone concentration was identified. Factors associated with low serum progesterone concentration were higher female body weight and increased duration from the last dose of progesterone to the time of blood sampling.

Keywords: frozen embryo transfer, serum progesterone, artificial endometrium preparation.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong vòng một thập kỷ qua, với những tiến bộ về kỹ thuật đông lạnh phôi, chuyển phôi trữ lạnh ngày càng trở nên phổ biến trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản. Chuẩn bị nội mạc tử cung trước chuyển phôi giúp tạo điều kiện

tối ưu để phôi làm tổ. Hiện nay, có nhiều phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung được sử dụng như: phác đồ chu kỳ nhân tạo (sử dụng nội tiết ngoại sinh), phác đồ chu kỳ tự nhiên (theo dõi phát triển nội mạc tử cung), phác đồ chu kỳ tự nhiên cải biến (theo dõi nội mạc tử cung kết

hợp gây phóng noãn), nhưng chưa có phác đồ nào tỏ ra ưu thế vượt trội [1]. Đối với phác đồ chu kỳ nhân tạo, nghiên cứu cho thấy nồng độ progesterone huyết thanh ngày chuyển phôi thấp có liên quan đến các kết cục bất lợi. Theo tác giả Isabelle Cédric-Durnerin (2019), nồng độ progesterone huyết thanh ngày chuyển phôi trữ lạnh thấp (< 10 ng/mL) có liên quan đến giảm tỷ lệ có thai ($p = 0,04$) và thai sinh sống ($p = 0,01$) [2]. Tác giả E. Labarta (2020) ghi nhận nồng độ progesterone huyết thanh ngày chuyển phôi $< 8,8$ ng/mL có liên quan đến giảm tỷ lệ thai tiến triển (OR: 0,49; $p < 0,001$) và thai sinh sống (OR: 0,51; $p < 0,001$), đồng thời tăng tỷ lệ sảy thai (OR: 1,9; $p = 0,006$) [3]. Việc phát hiện nồng độ progesterone huyết thanh ngày chuyển phôi thấp giúp xác định các trường hợp có nguy cơ chuyển phôi thất bại để điều trị tích cực (bổ sung thêm progesterone), từ đó có thể giúp cải thiện kết cục. Tại Việt Nam, các nghiên cứu khảo sát về nồng độ progesterone huyết thanh ngày chuyển phôi trong chu kỳ chuyển phôi trữ chưa phổ biến. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm xác định tỷ lệ chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh có nồng độ progesterone huyết thanh thấp (< 10 ng/mL) vào ngày chuyển phôi và khảo sát các yếu tố có liên quan đến nồng độ progesterone huyết thanh thấp ngày chuyển phôi tại Bệnh viện Hùng Vương.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân được chuyển phôi trữ lạnh tại Khoa Hiếm muộn, Bệnh viện Hùng Vương từ tháng 10 năm 2022 đến tháng 2 năm 2023.

Tiêu chuẩn nhận vào: bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên; được chuyển phôi trữ lạnh và chuẩn bị nội mạc tử cung theo phác đồ chu kỳ nhân tạo; đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân có bệnh lý cấp tính cần phải điều trị (xuất huyết tử cung bất thường, nhiễm trùng đường sinh dục); không tuân thủ điều trị (quên dùng thuốc, dùng không đúng liều); bất thường ở tử cung (dị dạng tử cung, polyp, u xơ tử cung, adenomyosis).

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Hiếm muộn, Bệnh viện Hùng Vương, từ tháng 10/2022 đến 2/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu nghiên cứu: được tính theo công thức ước lượng tỷ lệ trong một quần thể, với tỷ lệ chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh có nồng độ progesterone huyết thanh thấp (< 10 ng/mL) vào ngày chuyển phôi là 37% [2]. Cỡ mẫu tối thiểu cần thiết là 360 chu kỳ chuyển phôi trữ.

Biến số nghiên cứu: biến số nghiên cứu chính là tỷ lệ chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh có nồng độ progesterone thấp vào ngày chuyển phôi, được định nghĩa là < 10 ng/mL. Nồng độ progesterone huyết thanh < 10 ng/mL được ghi nhận có liên quan đến giảm tỷ lệ có thai ($p =$

0,04) và giảm tỷ lệ sinh sống ($p = 0,01$) [2].

Phương pháp tiến hành:

Chuẩn bị nội mạc tử cung bằng chu kỳ nhân tạo:

Vào ngày 2 chu kỳ kinh, bệnh nhân được sử dụng estradiol valierate (Valiera) 2 mg (uống) 1 viên x 2 lần/ngày. Mỗi 5 ngày, bệnh nhân được siêu âm đánh giá nội mạc tử cung. Nếu nội mạc tử cung dày < 7 mm, bệnh nhân được tăng liều estradiol valierate lên 2 mg (uống) 1 viên x 3 lần/ngày hoặc 2 viên x 2 lần/ngày. Khi nội mạc tử cung dày ≥ 8 mm (kèm với hình ảnh nội mạc tử cung 3 vạch), bệnh nhân được dùng progesterone (Utrogestan 200 mg, Cyclogest 200 mg hoặc 400 mg, Crinone 8%) đặt âm đạo, trong 3 ngày (chuyển phôi ngày 3) hoặc 5 ngày (chuyển phôi ngày 5). Loại thuốc, liều lượng, thời gian sử dụng progesterone là các biến số được ghi nhận để khảo sát mối liên quan với nồng độ progesterone thấp trong mô hình hồi quy logistic.

Sàng lọc và nhận bệnh nghiên cứu:

Vào ngày chuyển phôi, bệnh nhân được sàng lọc theo tiêu chuẩn nhận loại, được giải thích về nghiên cứu. Bệnh nhân ký văn bản đồng thuận nếu đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Phỏng vấn theo bảng câu hỏi:

Sau khi ký đồng thuận tham gia nghiên cứu, bệnh nhân được phỏng vấn theo bảng câu hỏi soạn sẵn để thu thập thông tin về đặc điểm dân số học (tuổi, cân nặng, chiều cao); tiền căn điều trị hiếm muộn (số lần chuyển phôi trước đây, tiền căn chuyển phôi thất bại, các bệnh lý có thể gây hiếm muộn, nồng độ AMH huyết thanh, có xin noãn trong chu kỳ này); đặc điểm quá trình chuẩn bị nội mạc tử cung trong chu kỳ (loại thuốc, thời gian dùng, liều lượng).

Xét nghiệm progesterone vào ngày chuyển phôi:

Bệnh nhân được lấy 2 mL máu tĩnh mạch vào lúc 8 giờ sáng cùng ngày, trước khi chuyển phôi để định lượng nồng độ progesterone huyết thanh bằng phương pháp ECLIA (Roche Cobas® E 801, Roche Diagnostics, Đức) với giới hạn khoảng đo được là 0,05 - 60 ng/mL, độ biến thiên trong xét nghiệm là 2 - 6% và giữa các xét nghiệm là 2 - 4%.

2.3. Phương pháp quản lý và phân tích số liệu:

Số liệu được thu thập bằng phần mềm Microsoft Excel và xử lý bằng phần mềm R 4.3.0. Phân tích hồi quy logistic để xác định biến số có liên quan đến nồng độ progesterone huyết thanh thấp. Các biến số có $p < 0,25$ qua phân tích đơn biến sẽ được đưa vào mô hình hồi quy đa biến để phân tích thêm.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 10/2022 đến 2/2023, chúng tôi thu nhận được 367 chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh được chuẩn bị nội mạc tử cung theo phác đồ chu kỳ nhân tạo vào nghiên cứu. Đặc điểm bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.1.

Bảng 3.1. Đặc điểm dân số học và tiền căn điều trị hiếm muộn của dân số nghiên cứu

	Biến số	N (%)
Nhóm tuổi (năm)		
< 30		126 (34,33%)
31 - 40		216 (58,86%)
> 40		25 (6,81%)
Tuổi trung bình (năm)		32,84 ± 0,52
Cân nặng trung bình (kg)		54,66 ± 0,79
Chiều cao trung bình (cm)		156 ± 0,52
Tiền căn chuyển phôi thất bại		
Có		168 (45,78%)
Không		199 (54,22%)
Số lần chuyển phôi trung bình trước đây (lần)		0,86 ± 0,06
Hội chứng buồng trứng đa nang		
Có		50 (13,62%)
Không		317 (86,38%)
Lạc nội mạc tử cung		
Có		29 (7,9%)
Không		338 (92,1%)
Tắc ống dẫn trứng 1 hoặc 2 bên		
Có		82 (22,34%)
Không		285 (77,66%)
Kính thưa/vô kinh		
Có		88 (23,98%)
Không		279 (76,02%)
Nồng độ AMH huyết thanh trung bình (ng/mL)		3,88 ± 0,31
Xin noãn		
Có		19 (5,18%)
Không		348 (94,82%)

Đặc điểm dân số nghiên cứu được thể hiện ở bảng 3.1. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 32,84 ± 0,52 tuổi. Có 45,78% phụ nữ chuẩn bị nội mạc có tiền căn chuyển phôi thất bại.

Bảng 3.2. Đặc điểm quá trình chuẩn bị nội mạc tử cung nhân tạo trong chu kỳ chuyển phôi trữ

	Biến số	N (%)
Thời gian trung bình cần điều trị với estradiol trước chuyển phôi (ngày)		19,95 ± 0,4
Độ dày nội mạc tử cung trung bình trên siêu âm trước khi dùng progesterone (mm)		10,53 ± 0,13
Chế phẩm progesterone âm đạo		
Utrogestan 200 mg		172 (46,87%)
Cyclogest 200 mg hoặc 400 mg		15 (4,09%)
Crinone 8%		180 (49,04%)
Liều progesterone sử dụng trung bình (mg/ngày)		365,31 ± 26,15
Số lần dùng progesterone trung bình (lần/ngày)		2,09 ± 0,05
Thời gian từ liều progesterone cuối cùng đến khi lấy máu định lượng progesterone trước chuyển phôi (giờ)		11,39 ± 0,5
Giai đoạn phôi		
Phôi ngày 3		80 (21,8%)
Phôi ngày 5		287 (78,2%)

Đặc điểm chuẩn bị nội mạc tử cung của các bệnh nhân chuyển phôi trữ được trình bày trong bảng 3.2. Tỷ lệ chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh có nồng độ progesterone huyết thanh thấp vào ngày chuyển phôi là 71,66%. Nồng độ progesterone trung bình vào ngày chuyển phôi trữ là 8,2 ± 0,45 (ng/mL).

Bảng 3.3. Mối liên hệ giữa nồng độ progesterone huyết thanh ngày chuyển phôi thấp và các biến số qua phân tích hồi quy logistic đơn biến

Biến số	OR (KTC 95%)	p
Tuổi (năm)	0,99 (0,95 - 1,04)	0,81
Cân nặng (kg)	1,04 (1,004 - 1,07)	0,03
Chiều cao (cm)	0,99 (0,95 - 1,04)	0,82
Tiền căn chuyển phôi thất bại	0,93 (0,59 - 1,46)	0,75
Số lần chuyển phôi trước đây	1,03 (0,83 - 1,29)	0,78
Hội chứng buồng trứng đa nang	2,28 (1,08 - 5,4)	0,04
Lạc nội mạc tử cung	1,26 (0,55 - 3,29)	0,6
Tắc ống dẫn trứng 1 hoặc 2 bên	1,68 (0,95 - 3,11)	0,09
Kính thưa/ vô kinh	2,07 (1,17 - 3,88)	0,02
Nồng độ AMH huyết thanh (ng/mL)	1,06 (0,98 - 1,15)	0,18
Xin noãn	3,52 (0,99 - 22,49)	0,1
Thời gian cần điều trị với estradiol trước chuyển phôi (ngày)	0,98 (0,92 - 1,04)	0,44
Độ dày nội mạc tử cung trên siêu âm trước khi dùng progesterone (mm)	0,96 (0,81 - 1,15)	0,66
Chế phẩm progesterone âm đạo		
Utrogestan 200 mg	1	
Cyclogest 200/400 mg	0,4 (0,13 - 1,17)	< 0,001
Crinone 8%	3,04 (1,86 - 5,05)	
Liều progesterone sử dụng (mg/ngày)	0,997 (0,996 - 0,998)	< 0,001
Số lần dùng progesterone (lần/ngày)	0,5 (0,38 - 0,66)	< 0,001
Thời gian từ liều progesterone cuối cùng đến khi lấy máu xét nghiệm (giờ)	1,13 (1,07 - 1,18)	< 0,001
Giai đoạn phôi		
Phôi ngày 3	1	
Phôi ngày 5	0,87 (0,49 - 1,51)	0,64

Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ nồng độ progesterone thấp vào ngày chuyển phôi qua phân tích hồi quy logistic đơn biến được trình bày trong bảng 3.3. Qua phân tích hồi quy logistic đơn biến, chúng tôi ghi nhận được 10 biến số có thể có liên quan đến nồng độ progesterone huyết thanh ngày chuyển phôi thấp (<10 ng/mL) với $p < 0,25$. Bảng 4 trình bày các yếu tố liên quan đến tỷ lệ nồng độ progesterone thấp vào ngày chuyển phôi qua phân tích hồi quy logistic đa biến.

Bảng 3.4. Mối liên hệ giữa nồng độ progesterone huyết thanh ngày chuyển phôi thấp và các biến số qua phân tích hồi quy logistic đa biến

Biến số	OR (KTC 95%)	p
Cân nặng (kg)	1,04 (1,0006 - 1,07)	0,05
Hội chứng buồng trứng đa nang	1,25 (0,4 - 4,03)	0,7
Tắc vòi trứng 1 hoặc 2 bên	1,5 (0,8 - 2,93)	0,22
Kính thưa/vô kinh	1,39 (0,61 - 3,31)	0,44
Nồng độ AMH huyết thanh (ng/mL)	1,06 (0,95 - 1,19)	0,33
Xin noãn	3,18 (0,76 - 22,09)	0,16
Dùng chế phẩm		
Utrogestan 200 mg	1	-
Cyclogest 200/400 mg	0,26 (0,02 - 2,39)	0,24
Crinone 8%	1,83 (0,13 - 46,92)	0,66
Liều progesterone sử dụng (mg/ngày)	1 (0,99 - 1,009)	0,95
Số lần dùng progesterone (lần/ngày)	0,72 (0,19 - 2,51)	0,6
Thời gian từ liều progesterone cuối đến khi lấy máu xét nghiệm (giờ)	1,11 (1,03 - 1,19)	0,004

Qua phân tích hồi quy logistic đa biến, chúng tôi ghi nhận được có 2 biến số độc lập liên quan đến nồng độ progesterone huyết thanh ngày chuyển phôi thấp (< 10 ng/mL).

- Cân nặng tăng làm tăng nguy cơ nồng độ progesterone huyết thanh thấp lên 1,04 lần (OR; KTC 95%: 1,0006 - 1,07; $p = 0,05$).

- Thời gian từ liều progesterone cuối đến khi lấy máu xét nghiệm kéo dài làm tăng nguy cơ nồng độ progesterone huyết thanh thấp lên 1,11 lần (OR; KTC 95%: 1,03 - 1,19; $p = 0,004$).

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 367 chu kỳ chuyển phôi trữ, ghi nhận nồng độ progesterone huyết thanh ngày chuyển phôi trung bình là $8,2 \pm 0,45$ (ng/mL), trong đó có 71,66% chu kỳ có nồng độ progesterone thấp (< 10 ng/mL). Tỷ lệ chu kỳ có nồng độ progesterone thấp trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt so với y văn trên thế giới. Tác giả Isabelle Cédric-Durnerin (2019) ghi nhận nồng độ progesterone huyết thanh ngày chuyển phôi trung bình là $11,4 \pm 4$ ng/mL, với tỷ lệ chu kỳ có nồng độ progesterone thấp (< 10 ng/mL) là 37% trong 227 chu kỳ chuyển phôi trữ [2]. Tác giả E. Labarta (2020) khảo sát 1105 chu kỳ chuyển phôi, ghi nhận nồng độ progesterone huyết thanh ngày chuyển phôi $\leq 9,9$ ng/mL chiếm tỷ lệ 40% [3]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của tác giả Vương Thị Ngọc Lan (2021) cho thấy chu kỳ chuyển phôi trữ được chuẩn bị nội mạc tử cung nhân tạo có nồng độ progesterone huyết thanh ngày chuyển phôi $< 10,9$ ng/mL chiếm tỷ lệ 25% [4]. Như vậy, tỷ lệ 71,66% mà chúng tôi ghi nhận cao vượt trội so với các nghiên cứu khác. Tại Bệnh viện Hùng Vương, chúng tôi sử dụng phương pháp định lượng progesterone ECLIA của Roche Diagnostics, Đức với giới hạn khoảng đo được là 0,05 - 60 ng/mL, độ biến thiên trong xét nghiệm là 2 - 6% và giữa các xét nghiệm là 2 - 4%, giống với nghiên cứu của tác giả Vương Thị Ngọc Lan [4]. Các tác giả khác cũng định lượng progesterone bằng ECLIA của Roche Diagnostics, chỉ khác về phiên bản. Về đặc điểm dân số, nghiên cứu của chúng tôi gần tương đồng với nghiên cứu của tác giả Vương Thị Ngọc Lan [4] về tuổi, cân nặng, chiều cao, cũng như các đặc điểm liên quan đến nguyên nhân và tiền căn điều trị hiếm muộn. Như vậy, lý do chính gây ra sự khác biệt về tỷ lệ chu kỳ có nồng độ progesterone thấp có lẽ nằm ở quá trình chuẩn bị nội mạc tử cung. Nghiên cứu của các tác giả khác sử dụng đồng nhất một phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung xuyên suốt quá trình nghiên cứu. Tại khoa Hiếm muộn, Bệnh viện Hùng Vương, quá trình tạo cửa sổ làm tổ bằng progesterone vẫn chưa có một phác đồ thống nhất. Đây cũng là một tình trạng khá phổ biến tại nhiều cơ sở y tế ở Việt Nam. Chúng tôi ghi nhận có đến 3 loại chế phẩm progesterone (Crinone 8%, Utrogestan 200 mg, Cyclogest 200 mg/400 mg), được sử dụng với số lần/ngày khác nhau và liều

lượng trong ngày cũng khác nhau. Đa số bệnh nhân của chúng tôi được sử dụng gel âm đạo Crinone 8% (chứa 90 mg progesterone tự nhiên) với tần suất 1 lần/ngày, dẫn đến khoảng cách giữa liều progesterone cuối đến khi lấy máu xét nghiệm có thể kéo dài trên 12 giờ. Trong các chu kỳ chuẩn bị nội mạc tử cung bằng progesterone đặt âm đạo, nghiên cứu cho thấy progesterone được hấp thu nhanh chóng, đạt nồng độ huyết thanh đỉnh sau 3 - 6 giờ, với thời gian bán hủy khoảng 13 giờ từ lúc dùng thuốc [5-7]. Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận thời gian từ liều progesterone cuối đến khi lấy máu xét nghiệm dài làm tăng nguy cơ nồng độ progesterone thấp trước chuyển phôi. Do đó, việc sử dụng phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung với khoảng cách liều progesterone quá dài (như dùng Crinone 8%) có lẽ là nguyên nhân khiến tỷ lệ chu kỳ có nồng độ progesterone thấp cao vượt trội ở nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu khác.

Qua phân tích đa biến, chúng tôi ghi nhận 2 biến số có liên quan đến nồng độ progesterone huyết thanh ngày chuyển phôi thấp là cân nặng và thời gian từ liều progesterone cuối đến khi lấy máu xét nghiệm. Theo nghiên cứu của Iñaki González-Foruria (2020), yếu tố liên quan đến nồng độ progesterone huyết thanh thấp gồm tuổi, cân nặng, tiền căn nồng độ progesterone huyết thanh thấp ở chu kỳ trước và thời điểm xét nghiệm máu trong ngày [8]. Tương tự với tác giả González, nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận mối liên quan ngược giữa cân nặng và nồng độ progesterone huyết thanh, cụ thể là cân nặng tăng thì nguy cơ nồng độ progesterone huyết thanh thấp cũng tăng theo. Tác giả Brady (2014) cũng ghi nhận được kết quả tương tự ở các chu kỳ chuyển phôi trữ có xin hoãn [9]. Chúng tôi không ghi nhận có mối liên quan giữa tuổi và nguy cơ nồng độ progesterone thấp. Theo tác giả Levy (1999), ở phụ nữ trên 40 tuổi sử dụng progesterone đường âm đạo có mức độ hấp thu thuốc cao hơn so với người trẻ, có lẽ là do niêm mạc âm đạo mỏng và viêm teo [7]. Trong dân số nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi trên 40 chỉ chiếm 6,58%, do đó ít ảnh hưởng đến kết quả chung. Bên cạnh đó, tác giả González ghi nhận thời điểm lấy máu xét nghiệm nồng độ progesterone trong ngày càng muộn thì nồng độ progesterone càng thấp, cho thấy nồng độ progesterone dao động đáng kể trong ngày. Điều này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi là thời gian từ liều progesterone cuối đến khi lấy máu xét nghiệm càng dài (chuyển phôi muộn) thì nguy cơ chu kỳ nồng độ progesterone huyết thanh ngày chuyển phôi thấp càng cao. Nồng độ progesterone huyết thanh trong các chu kỳ chuyển phôi chuẩn bị nội mạc tử cung nhân tạo phụ thuộc vào việc sử dụng hormone ngoại sinh. Do đó, có thể giả thuyết rằng việc kéo dài thời gian từ lúc dùng thuốc đến khi chuyển phôi (hoặc chuyển phôi muộn trong ngày) làm tăng nguy cơ chu kỳ có nồng độ progesterone huyết thanh thấp.

Các nghiên cứu đã cho thấy nồng độ progesterone huyết thanh thấp vào ngày chuyển phôi là một yếu tố giúp tiên đoán kết cục bất lợi [2, 3]. Tuy nhiên, tại Việt Nam, việc định lượng nồng độ progesterone huyết thanh vào ngày chuyển phôi vẫn chưa được thực hiện một cách thường quy. Nghiên cứu của chúng tôi cung cấp thêm chứng cứ về nồng độ progesterone vào ngày chuyển phôi và các yếu tố liên quan đến nồng độ progesterone thấp, là cơ sở cho việc điều chỉnh phác đồ chuyển chuẩn bị nội mạc tử cung chuyển phôi trữ lạnh, giúp tăng cơ hội thành công của điều trị. Hạn chế của nghiên cứu là thiết kế nghiên cứu cắt ngang, không cho phép kết luận về mối quan hệ nhân quả giữa các yếu tố liên quan và nồng độ progesterone thấp. Bên cạnh đó, việc thu nhận mẫu được tiến hành trong Bệnh viện Hùng Vương nên kết quả nghiên cứu chỉ phản ánh cách thực hành tại Bệnh viện Hùng Vương.

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh có nồng độ progesterone huyết thanh thấp vào ngày chuyển phôi là cao. Yếu tố liên quan của nồng độ progesterone thấp vào ngày chuyển phôi là cân nặng tăng và thời gian từ liều progesterone cuối đến khi lấy máu xét nghiệm kéo dài. Kết quả nghiên cứu cung cấp thêm chứng cứ về vai trò của định lượng progesterone huyết thanh ngày chuyển phôi, hướng đến cá thể hoá chuẩn bị nội mạc tử cung nhân tạo trong chuyển phôi trữ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, Racca A, Van Landuyt L, Tournaye H, et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Hum Reprod.* 2017;32(11).
2. Cédric-Durnerin I, Isnard T, Mahdjoub S, Sonigo C, Seroka A, Comtet M, et al. Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen-thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium. *Reprod Biomed Online.* 2019;38(3).
3. Labarta E, Mariani G, Paoletti S, Rodriguez-Varela C, Vidal C, Giles J, et al. Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone. *Hum Reprod.* 2020;36(3).
4. Vuong LN, Pham TD, Le KTQ, Ly TT, Le HL, Nguyen DTN, et al. Micronized progesterone plus dydrogesterone versus micronized progesterone alone for luteal phase support in frozen-thawed cycles (MID-RONE): a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2021;36(7):1821-31.
5. Archer DF, Fahy GE, Vinięgra-Sibal A, Anderson FD, Snipes W, Foldes RG. Initial and steady-state pharmacokinetics of a vaginally administered formulation of progesterone. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:471-8.
6. Corleta H, von E, Capp E, Ferreira MBC. Pharmacokinetics of Natural Progesterone Vaginal Suppository. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;58:105-8.

kinetics of Natural Progesterone Vaginal Suppository. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;58:105-8.

7. Levy T, Gurevitch S, Bar-Hava I, Ashkenazi J, Magazanik A, Homburg R, et al. Pharmacokinetics of natural progesterone administered in the form of a vaginal tablet. *Hum Reprod.* 1999;14:606-10.
8. González-Foruria I, Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, Martínez F, García S, Rodríguez I, et al. Factors associated with serum progesterone concentrations the day before cryopreserved embryo transfer in artificial cycles. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(6).
9. Brady PC, Kaser DJ, Ginsburg ES, Ashby RK, Missmer SA, Correia KF, et al. Serum progesterone concentration on day of embryo transfer in donor oocyte cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(5).