

**KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ PROGESTERONE HUYẾT THANH  
TRƯỚC CHUYỂN PHÔI VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM  
LÂM SÀNG Ở CHU KỲ CHUYỂN PHÔI ĐÔNG LẠNH**

*Nguyễn Minh Phương<sup>1</sup>, Đoàn Thị Hằng<sup>1</sup>, Trịnh Quốc Thành<sup>1</sup>  
Dương Đình Hiếu<sup>1</sup>, Lê Thanh Huyền<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thục Anh<sup>1</sup>, Đỗ Ngọc Lan<sup>1</sup>*

**Tóm tắt**

**Mục tiêu:** Khảo sát nồng độ progesterone huyết thanh trước chuyển phôi và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng ở chu kỳ chuyển phôi đông lạnh. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu quan sát mô tả, tiền cứu trên 126 chu kỳ chuyển phôi đông lạnh giai đoạn phôi nang tại Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y, sử dụng liệu pháp thay thế hormone để chuẩn bị nội mạc tử cung và hỗ trợ hoàng thể bằng 800 mg progesterone vi hạt âm đạo/ngày phối hợp 20 mg dydrogesterone đường uống. Định lượng progesterone huyết thanh một ngày trước ngày chuyển phôi. Đánh giá nồng độ progesterone huyết thanh (ng/mL), tuổi, cân nặng, chỉ số khối cơ thể trung bình (BMI) và độ dày niêm mạc tử cung ngày mở cửa sổ làm tổ. **Kết quả:** Nồng độ progesterone huyết thanh trung bình trước ngày chuyển phôi là  $14,25 \pm 6,76$  ng/mL. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự tương quan giữa các yếu tố tuổi ( $r: 0,1189$ ,  $p = 0,185$ ), cân nặng ( $r: -0,0208$ ,  $p = 0,817$ ), BMI ( $r: -0,0417$ ,  $p = 0,643$ ) và niêm mạc tử cung ( $r: -0,0527$ ,  $p = 0,558$ ) với nồng độ progesterone huyết thanh. **Kết luận:** Nồng độ progesterone huyết thanh trung bình trước ngày chuyển phôi của các chu kỳ chuyển phôi đông lạnh là  $14,25 \pm 6,76$  ng/mL. Sự ảnh hưởng của các yếu tố tuổi, cân nặng, BMI và niêm mạc tử cung lên nồng độ progesterone không có ý nghĩa thống kê.

\* *Từ khóa: Progesterone; Chuyển phôi đông lạnh.*

---

<sup>1</sup>Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y

Người phản hồi: Nguyễn Minh Phương (minhphuong010996@gmail.com)

Ngày nhận bài: 15/8/2022

Ngày được chấp nhận đăng: 12/9/2022

**ASSESSMENT OF SERUM PROGESTERONE CONCENTRATION THE DAY PRIOR TO FROZEN EMBRYO TRANSFER AND ITS RELATIONSHIP TO SOME CLINICAL FEATURES**

**Summary**

**Objectives:** To assess of serum progesterone concentration the day before frozen embryo transfer and its relationship to some clinical features. **Subjects and methods:** A descriptive observational, prospective study on 120 frozen blastocyst transfer cycles at the Military Institute of clinical Embryology and Histology, Military Medical University, using hormone replacement therapy for endometrial preparation and 800 mg vaginal micronized progesterone plus 20 mg oral dydrogesterone for luteal phase support. Measure serum progesterone on the day before embryo transfer day. Evaluation of serum progesterone concentration (ng/mL), age, weight, BMI, and endometrial thickness on the day of progesterone administration. **Results:** The mean serum progesterone concentration before the day of embryo transfer was  $14.25 \pm 6.76$  ng/mL. There was no statistically significant difference in the correlation between the factors including age (r: 0.1189, p = 0.185), weight (r: -0.0208, p = 0.817), BMI (r: -0.0417, p = 0.643) and endometrial thickness (r: -0.0527, p = 0.558) with serum progesterone concentration. **Conclusion:** The mean serum progesterone concentration before frozen embryo transfer was  $14.25 \pm 6.76$  ng/mL. The influence of associated factors, including age, weight, BMI, and endometrial thickness on serum progesterone concentration was not statistically significant.

\* **Keywords:** Progesterone; Frozen embryo transfer.

**ĐẶT VẤN ĐỀ**

Progesterone là nội tiết chính của pha hoàng thể và quan trọng không thể thiếu của thai kỳ. Progesterone gây ra sự chuyển dạng của niêm mạc tử cung sau khi được môi bằng estrogen, gây nên sự chế tiết của niêm mạc tử cung bằng cách tạo ra những phân tử kết dính, yếu tố tăng trưởng và cấu trúc gọi là pinopode, nhờ đó phôi dễ dàng

bám dính và làm tổ [1]. Progesterone giúp khởi phát toàn bộ hệ thống miễn dịch, thông qua cơ chế miễn dịch PIBF (yếu tố bảo vệ cảm ứng progesterone) cân bằng Th1/Th2 [2] cũng như ức chế hoạt tính của tế bào diệt tự nhiên. Bên cạnh đó, progesterone còn thúc đẩy giãn mạch cục bộ và hệ thống cơ tử cung, tăng co bóp vòi tử cung để vận chuyển phôi từ vòi tử cung về buồng

tử cung, giảm tạo prostaglandin của niêm mạc tử cung làm giảm cơn co thắt tử cung. Từ đó, progesterone không chỉ có tác dụng bảo vệ thai kỳ mà còn tạo điều kiện thuận lợi cho sự làm tổ của phôi.

Nhiều nghiên cứu trước đây đã chứng minh có sự liên quan của nồng độ progesterone huyết thanh với kết quả thai kỳ ở các chu kỳ chuyển phôi đông lạnh được chuẩn bị niêm mạc bằng liệu pháp thay thế hormone, rằng khi nồng độ progesterone quá thấp hoặc quá cao đều có nguy cơ làm giảm tỷ lệ có thai và/hoặc tăng tỷ lệ sảy thai [3, 4, 5]. Tuy nhiên, trong khi các nghiên cứu trên đều sử dụng chung một phác đồ hỗ trợ hoàng thể cho tất cả bệnh nhân (BN), câu hỏi đặt ra là liệu có cần phải cá thể hóa hỗ trợ hoàng thể để giúp đạt được nồng độ progesterone huyết thanh tối ưu hay không? Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Khảo sát nồng độ progesterone huyết thanh trước chuyển phôi và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng ở chu kỳ chuyển phôi đông lạnh.*

## **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **1. Đối tượng nghiên cứu**

126 chu kỳ chuyển phôi đông lạnh giai đoạn phôi nang tại Viện Mô phôi

lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y từ tháng 01/2021 - 6/2022.

*\* Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- BN có phôi đông lạnh giai đoạn phôi nang.

- BN được chuẩn bị niêm mạc bằng liệu pháp thay thế hormone.

- Niêm mạc tử cung BN vào ngày mở cửa sổ  $\geq 7$ mm.

- Sau rã đông có phôi chuyển.

*\* Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN chuyển phôi đông lạnh do xin phôi hoặc xin noãn.

- BN có bất thường giải phẫu vùng tử cung như u xơ tử cung, polyp buồng tử cung, dính buồng tử cung...

- BN có dịch trong lòng tử cung.

- Chuyển > 2 phôi.

### **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 theo liệu pháp thay thế hormone:

+ Ngày 2 của chu kỳ kinh BN sẽ được siêu âm xác định tình trạng tử cung, buồng tử cung và nang trứng tồn dư. Nếu bình thường sẽ được sử dụng estradiol 2 mg, liều 4 mg - 12 mg/ngày.

+ Theo dõi sự phát triển của độ dày niêm mạc tử cung và hình thái niêm mạc tử cung bằng siêu âm đầu dò âm

đạo từ ngày thứ 9 của chu kỳ, sau đó kiểm tra lại mỗi 2 - 3 ngày tùy theo độ dày và hình thái của niêm mạc.

+ Khi niêm mạc trên 7 mm là thời điểm lý tưởng để mở cửa sổ làm tổ. BN sẽ được sử dụng phối hợp progesterone đặt âm đạo liều 800 mg/ngày với dydrogesterone đường uống 20 mg/ngày và estradiol 4 mg/ngày. Trong trường hợp có thai, BN sẽ được duy trì đơn thuốc hỗ trợ hoàng thể này đến khi tuổi thai 10 - 12 tuần.

- Xét nghiệm progesterone huyết thanh:

Vào buổi sáng trước 1 ngày chuyển phôi, khoảng 4 - 6 giờ sau lần dùng thuốc cuối cùng, BN được lấy máu để xét nghiệm progesterone. Tất cả xét nghiệm progesterone đều được thực hiện trên máy xét nghiệm sinh hóa -

miễn dịch Cobas 8000 (Hãng Roche - Hitachi, Đức), đơn vị sử dụng là ng/mL.

\* Các chỉ tiêu chính đánh giá:

- Nồng độ progesterone huyết thanh (ng/mL).

- Tuổi vợ (năm).

- Cân nặng (kg).

- Chỉ số khối cơ thể (BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

- Niêm mạc tử cung ngày mở cửa sổ làm tổ (mm).

\* Xử lý số liệu: Các số liệu được xử lý bằng phần mềm STATA 14. Các số liệu được trình bày dưới dạng Mean  $\pm$  SD. So sánh giá trị trung bình sử dụng kiểm định Student t-test. Kiểm định mối tương quan bằng phân tích tương quan Pearson. Giá trị  $p < 0,05$  trong các so sánh được coi là có ý nghĩa thống kê.

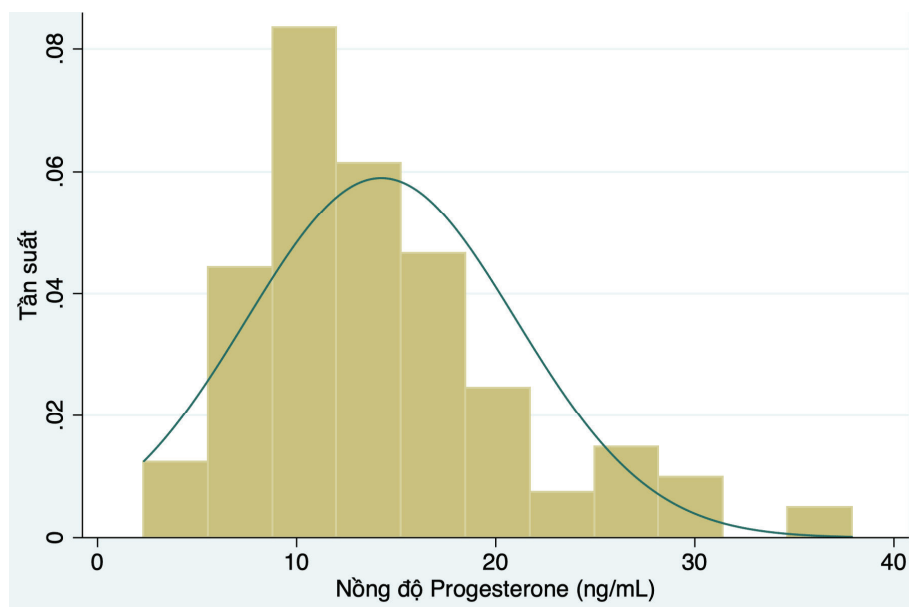
## KẾT QUẢ

### 1. Đặc điểm nồng độ progesterone huyết thanh trước chuyển phôi

Bảng 1: Đặc điểm nồng độ progesterone huyết thanh trước chuyển phôi.

Chỉ tiêu	Mean $\pm$ SD	Min	Max
Progesterone (ng/mL)	14,25 $\pm$ 6,76	2,33	37,89

Nồng độ progesterone huyết thanh trung bình trước ngày chuyển phôi của nhóm đối tượng nghiên cứu là 14,25  $\pm$  6,76 ng/mL. Giá trị thấp nhất quan sát được là 2,33 ng/mL, giá trị cao nhất là 37,89 ng/mL.



Biểu đồ 1: Phân bố nồng độ progesterone huyết thanh.

Biểu đồ 1 mô tả sự phân bố nồng độ progesterone huyết thanh. Chúng tôi nhận thấy giá trị progesterone quanh khoảng 10 ng/mL được quan sát thấy nhiều nhất.

## 2. Các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ progesterone huyết thanh trước ngày chuyển phôi.

Bảng 2: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Chỉ tiêu	Mean $\pm$ SD	Min	Max
Tuổi (năm)	31,13 $\pm$ 4,49	23	44
Cân nặng (kg)	53,15 $\pm$ 7,33	40	73
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,35 $\pm$ 2,56	17,22	29,90
Niêm mạc tử cung (mm)	9,86 $\pm$ 1,55	7	16

Tuổi vợ trung bình của 126 chu kỳ chuyển phôi đông lạnh tham gia nghiên cứu là 31,13  $\pm$  4,49 (năm), trong đó BN trẻ nhất là 23 tuổi và nhiều tuổi nhất là 44 tuổi.

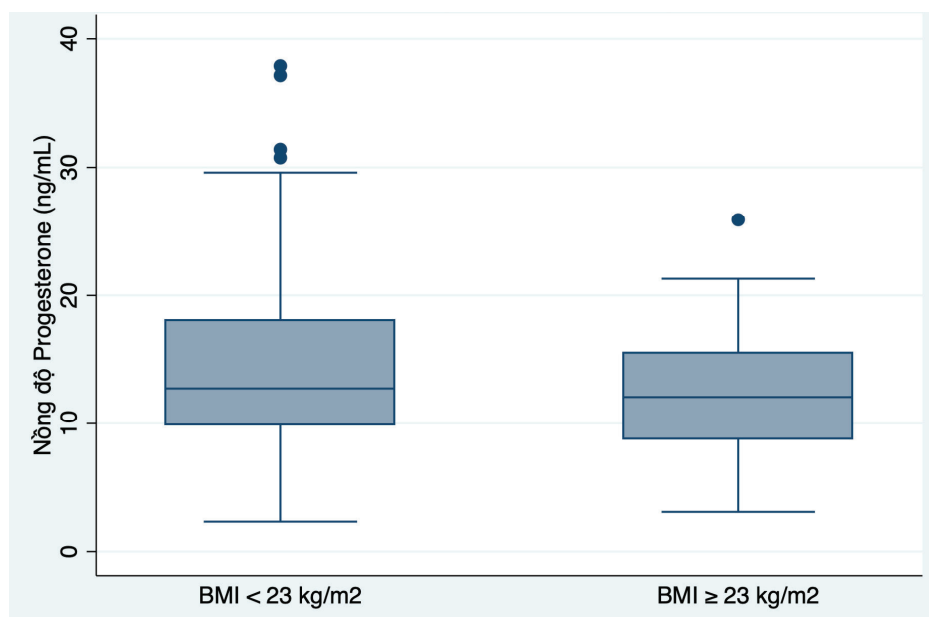
Cân nặng trung bình là 53,15  $\pm$  7,33 kg, BMI là 21,35  $\pm$  2,56 kg/m<sup>2</sup> trong giới hạn bình thường, trong đó có 18 chu kỳ có BMI từ 23 - 25 kg/m<sup>2</sup> là thừa cân và 8 chu kỳ có BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> là béo phì theo phân loại BMI dành cho người châu Á - Thái Bình Dương.

Độ dày niêm mạc tử cung trước thời điểm mở cửa sổ làm tổ là  $9,86 \pm 1,55$  mm, trong đó mỏng nhất là 7 mm và dày nhất là 16 mm.

Bảng 3: Các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ progesterone huyết thanh trước ngày chuyển phôi.

Chỉ tiêu	Hệ số tương quan	p
Tuổi	0,1189	0,185
Cân nặng	- 0,0208	0,817
BMI	- 0,0417	0,643
Niêm mạc tử cung	- 0,0527	0,558

Bảng 3 cho thấy tuổi có xu hướng tương quan thuận với nồng độ progesterone huyết thanh, trong khi cân nặng, BMI và độ dày niêm mạc tử cung có xu hướng tương quan nghịch; tuy nhiên, tất cả sự tương quan trên đều không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



Biểu đồ 2: Phân bố nồng độ progesterone huyết thanh theo phân nhóm BMI.

Nồng độ progesterone trung bình ở nhóm BMI  $< 23$   $\text{kg/m}^2$  là  $14,84 \pm 7,07$  ng/mL, có xu hướng cao hơn nhóm BMI  $\geq 23$   $\text{kg/m}^2$  với nồng độ trung bình là  $12,19 \pm 5,16$  ng/mL. Tuy nhiên, kiểm định Student T-test cho thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê, với  $p = 0,179$ .



### BÀN LUẬN

Giá trị trung bình nồng độ progesterone huyết thanh trước ngày chuyển phôi của nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là  $14,25 \pm 6,76$  ng/mL, tập trung chủ yếu xung quanh giá trị 10 ng/mL. Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của một số nghiên cứu đã công bố cũng sử dụng progesterone đường đặt âm đạo. Cédrin-Durnerin nghiên cứu trên 227 chu kỳ chuyển phôi trữ, hỗ trợ hoàng thể bằng 600 mg progesterone vi hạt âm đạo, kết quả nồng độ progesterone huyết thanh trung bình vào ngày chuyển phôi là 11,4 ng/mL [6]. Tương tự như vậy, nồng độ progesterone trung bình trong nghiên cứu của của Labarta là  $12,7 \pm 5,4$  ng/mL [3]. Tuy nhiên, kết quả này thấp hơn đáng kể so với ngưỡng trung bình của một số nghiên cứu sử dụng progesterone tiêm bắp. Boynukalin sử dụng 100 mg progesterone tiêm bắp để hỗ trợ hoàng thể cho kết quả nồng độ progesterone trung bình là  $33,2 \pm 23$  ng/mL [5]. Điều này được giải thích là do khi sử dụng đường tiêm bắp thì progesterone tập trung trong máu cao hơn, trong khi đối với đường đặt âm đạo thì nồng độ trong máu sẽ thấp và nồng độ tại âm đạo sẽ cao hơn; do đó, giá trị nồng độ progesterone huyết thanh sẽ khác nhau phụ thuộc vào từng đường sử dụng thuốc.

Theo kết quả của nghiên cứu này, các yếu tố tuổi, cân nặng, BMI và niêm mạc tử cung đều không có sự ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đối với nồng độ progesterone. Trước đây, Levy và CS đã nghiên cứu sự ảnh hưởng của tuổi tác đến sự hấp thu progesterone đường âm đạo, kết quả cho thấy phụ nữ trên 40 tuổi có tỷ lệ hấp thu progesterone âm đạo lớn hơn so với phụ nữ trẻ tuổi [7]. Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy giữa tuổi tác với nồng độ progesterone có xu hướng tương quan thuận. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nguyên nhân có thể là do niêm mạc âm đạo mỏng hơn và teo hơn ở phụ nữ lớn tuổi dẫn đến tăng hấp thu progesterone ở âm đạo.

Ảnh hưởng của cân nặng và BMI đến nồng độ progesterone vẫn còn có nhiều tranh luận và chưa có kết luận rõ ràng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả của Levy và CS khi ghi nhận không có sự khác biệt đáng kể về dược động học của progesterone huyết thanh liên quan đến cân nặng và BMI [8]. Ngược lại, González-Foruria đã chứng minh có sự tương quan nghịch của cân nặng với nồng độ progesterone, với hệ số tương quan là  $-0.114$ ,  $p = 0,007$  [9], cho thấy trọng lượng cũng là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến hấp thu, chuyển hóa và thải trừ của progesterone.

Đối với niêm mạc tử cung, chúng tôi không ghi nhận có sự tương quan với nồng độ progesterone. Hiện nay, trên thế giới có khá ít nghiên cứu đánh giá mối tương quan này. Nghiên cứu của Labarta cho thấy có sự tương quan nhẹ giữa hai yếu tố trên, với  $R^2: 0,029$ ;  $p = 0,02$  [3]. Điều cần chú ý là trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ bao gồm các chu kỳ có niêm mạc tử cung từ 7 mm trở lên; do vậy, đây có thể là nhược điểm làm ảnh hưởng đến kết quả.

Điểm mạnh nghiên cứu của chúng tôi là thiết kế nghiên cứu tiến cứu, nên có thể tối thiểu hóa nguy cơ sai lệch khi lựa chọn BN và thời gian lấy máu xét nghiệm. Bên cạnh đó, BN trong nghiên cứu đều được sử dụng cùng một phác đồ hỗ trợ hoàng thể hoàn toàn giống nhau, về đường dùng và liều lượng, cũng như toàn bộ xét nghiệm progesterone được thực hiện tại một trung tâm duy nhất; do đó, kết quả không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố nhiễu. Hạn chế chính của nghiên cứu này đó là cỡ mẫu chưa đủ lớn để đánh giá sự tương quan; vì vậy, trong tương lai cần tiếp tục tiến hành nghiên cứu để đánh giá thêm mối liên quan của các yếu tố nêu trên với nồng độ progesterone trước chuyển phôi.

## KẾT LUẬN

Nồng độ progesterone huyết thanh trung bình trước ngày chuyển phôi của các chu kỳ chuyển phôi đông lạnh là  $14,25 \pm 6,76$  ng/mL. Sự ảnh hưởng của các yếu tố tuổi, cân nặng, BMI và niêm mạc tử cung lên nồng độ progesterone không có ý nghĩa thống kê.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bourgain C., Devroey P., Van Waesberghe L. et al. (1990). Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Reprod*; 5(5): 537-543.
2. Szekeres-Bartho J., Šučurović S., và Mulac-Jeričević B. (2018). The Role of Extracellular Vesicles and PIBF in Embryo-Maternal Immune-Interactions. *Front Immunol*; 9: 2890.
3. Labarta E., Mariani G., Holtmann N. et al. (2017). 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*; 32(12): 2437-2442.
4. Alyasin A., Agha-Hosseini M., Kabirinasab M. et al. (2021). 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*; 19(1): 24.

5. Boynukalin F.K., Gultomruk M., Turgut E. et al. (2019). 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*; 17(1): 102.

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

7. Levy T., Yairi Y., Bar-Hava I. et al. (2000). Pharmacokinetics of the progesterone-containing vaginal tablet and its use in assisted reproduction. *Steroids*; 65(10-11): 645-649.

8. Levy T., Gurevitch S., Bar-Hava I. et al. (1999). Pharmacokinetics of natural progesterone administered in the form of a vaginal tablet. *Hum Reprod*; 14(3): 606-610.

9. González-Foruria I., Gaggiotti-Marre S., Álvarez M. et al. (2020). Factors associated with serum progesterone concentrations the day before cryopreserved embryo transfer in artificial cycles. *Reprod Biomed Online*; 40(6): 797-804.