

## NGHIÊN CỨU CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN NỒNG ĐỘ PROGESTERONE THẤP NGÀY CHUYỂN PHÔI TRỮ ĐÔNG Ở CÁC CHU KỲ CHUẨN BỊ NỘI MẠC TỬ CUNG BẰNG PHÁC ĐỒ NỘI TIẾT NGOẠI SINH

Lê Việt Nguyên Sa<sup>1,2</sup>, Lê Nhật Đình Đoàn<sup>1</sup>, Phan Cảnh Quang Thông<sup>1</sup>, Lê Việt Hùng<sup>1</sup>, Nguyễn Phước Bảo Minh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trung tâm Sản phụ khoa, Bệnh viện Trung Ương Huế, Việt Nam

<sup>2</sup>Bộ môn Sản - Nhi, Khoa Y, Trường Đại học Kỹ thuật Y - Dược Đà Nẵng, Việt Nam

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu các yếu tố có liên quan đến nồng độ progesterone huyết thanh thấp ngày chuyển phôi trữ đông trong các chu kỳ chuẩn bị nội mạc tử cung bằng phác đồ nội tiết ngoại sinh.

**Đối tượng, phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 342 chu kỳ chuyển phôi trữ đông tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản - Trung tâm Sản Phụ Khoa - Bệnh viện Trung Ương Huế từ tháng 06/2023 đến tháng 06/2025.

**Kết quả:** Độ dày nội mạc tử cung trung bình trước khi dùng progesterone là  $9,89 \pm 1,06$ mm. Tỷ lệ chu kỳ chuyển phôi trữ đông có nồng độ progesterone huyết thanh thấp ( $< 10$ ng/mL) vào ngày chuyển phôi là 38,01%, với nồng độ progesterone trung bình là  $11,86 \pm 5,20$  ng/mL (0,50 - 60,0 ng/mL). Phân tích hồi quy GEE đơn biến và đa biến cho thấy không có sự liên quan giữa các đặc điểm chung, tiền sử sản khoa, tiền sử vô sinh cũng như các đặc điểm của chu kỳ chuyển phôi trữ với nồng độ progesterone ngày chuyển phôi trữ của nhóm đối tượng nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

**Kết luận:** Quy trình chuẩn bị nội mạc đóng vai trò quan trọng giúp tối ưu hóa kết quả chuyển phôi trữ đông.

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

### ABSTRACT

#### FACTORS ASSOCIATED WITH LOW SERUM PROGESTERONE LEVELS ON THE DAY OF EMBRYO TRANSFER IN HORMONE REPLACEMENT THERAPY CYCLES

Le Viet Nguyen Sa<sup>1,2</sup>, Le Nhat Dinh Doan<sup>1</sup>, Phan Canh Quang Thong<sup>1</sup>, Le Viet Hung<sup>1</sup>, Nguyen Phuoc Bao Minh<sup>1</sup>

**Objective:** To investigate factors associated with low serum progesterone levels on the day of frozen - thawed embryo transfer (FET) in cycles of endometrial preparation using exogenous hormonal regimens.

**Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 342 FET cycles at the Center for Assisted Reproductive Technology, Center of Obstetrics and Gynecology, Hue Central Hospital, from June 2023 to June 2025.

**Results:** The mean endometrial thickness prior to progesterone administration was  $9,89 \pm 1,06$  mm. The proportion of FET cycles with low serum progesterone levels ( $< 10$  ng/mL) on the day of embryo transfer was 38,01%, with a mean progesterone concentration of  $11,87 \pm 5,20$  ng/mL (range 0,50 - 60,0 ng/mL). Univariate and multivariate GEE regression analyses showed no significant association between general characteristics, obstetric history, infertility history, or FET cycle characteristics and serum progesterone levels on the day of embryo transfer in the study population ( $p > 0,05$ ).

Ngày nhận bài: 06/02/2026. Ngày chỉnh sửa: 02/3/2026. Chấp thuận đăng: 16/3/2026

Tác giả liên hệ: Lê Việt Nguyên Sa. Email: drlevietnguyensa@gmail.com. ĐT: 0935601010

## Nghiên cứu các yếu tố liên quan đến nồng độ progesterone thấp...

**Conclusion:** The endometrial preparation protocol plays a crucial role in optimizing outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles.

**Keywords:** Frozen - thawed embryo transfer, serum progesterone level, endometrial preparation, artificial cycle.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những thập niên gần đây, thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) đã có những bước tiến vượt bậc. Bên cạnh chuyển phôi tươi, chiến lược chuyển phôi trữ đông ngày càng được áp dụng rộng rãi tại Việt Nam cũng như trên thế giới nhờ nhiều ưu điểm trong việc cải thiện tỷ lệ có thai cộng dồn trên một chu kỳ chọc hút trứng, đồng thời hạn chế các biến chứng trầm trọng của kích thích buồng trứng, đặc biệt là hội chứng quá kích buồng trứng ở nhóm bệnh nhân nguy cơ cao [1].

Một trong những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến chuyển phôi trữ đông là tối ưu hóa khả năng chấp nhận của nội mạc tử cung và đồng bộ hóa giữa sự phát triển của phôi và nội mạc [1, 2]. Phác đồ chuẩn bị nội mạc bằng nội tiết ngoại sinh là phương pháp được sử dụng phổ biến nhất tại các trung tâm hỗ trợ sinh sản do đơn giản, thuận tiện, thời gian theo dõi ít và linh động trong việc chọn lựa ngày chuyển phôi. Phương pháp này cũng giúp các bác sĩ lâm sàng kiểm soát chính xác thời gian nội mạc tử cung phối nhiệm với progesterone ngoại sinh - yếu tố được cho là chịu trách nhiệm chính cho sự đồng bộ của phôi và nội mạc tử cung [1-3]. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy việc định lượng progesterone huyết thanh là cần thiết trong các chu kỳ chuyển phôi trữ đông. Phần lớn các nghiên cứu ghi nhận rằng nồng độ progesterone thấp có liên quan đến giảm tỷ lệ có thai lâm sàng và sinh sống, mặc dù ngưỡng cắt được đề xuất còn khác nhau giữa các trung tâm, trong đó đa số thống nhất giá trị dưới khoảng 10 ng/mL có thể liên quan đến giảm tỷ lệ có thai và tỷ lệ thai sinh sống [4, 5]. Chính vì vậy, việc tìm hiểu và xác định các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ progesterone thấp vào ngày chuyển phôi có ý nghĩa quan trọng trong việc tiên lượng và xây dựng các chiến lược điều trị cá thể hóa và tối ưu hóa. Đa số các dữ liệu hiện có đều xuất phát từ các nghiên cứu trên quần thể phương Tây, cho thấy BMI cao, tình trạng sinh con, chủng tộc và hút thuốc lá là các yếu tố liên quan đến nồng độ progesterone thấp ở quần thể này [5]. Tuy nhiên, sự khác biệt về đặc

điểm chủng tộc, chỉ số nhân trắc học và được động học ở phụ nữ Châu Á nói chung và Việt Nam nói riêng có thể dẫn đến những yếu tố nguy cơ khác biệt chưa được nhận diện. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm khảo sát tỷ lệ và các yếu tố liên quan đến nồng độ progesterone thấp tại thời điểm chuyển phôi trữ đông ở các chu kỳ chuẩn bị nội mạc bằng phác đồ sử dụng nội tiết ngoại sinh tại Bệnh viện Trung ương Huế.

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

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các cặp vợ chồng đến thực hiện chuyển phôi trữ đông sau thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản - Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 06/2023 đến tháng 06/2025.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Tuổi vợ dưới 40 tuổi; Chuẩn bị nội mạc để chuyển phôi trữ đông bằng phác đồ nội tiết ngoại sinh, tại thời điểm quyết định chuyển phôi có nội mạc tử cung dày > 7mm; Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: 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, không đúng đường dùng, không đúng giờ); Có bệnh lý tử cung, vòi tử cung: ứ nước vòi tử cung, u xơ lớn tử cung, lạc nội mạc trong cơ tử cung, quá sản nội mạc tử cung, dính buồng tử cung...

#### 2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

#### 2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

$$n = Z^2(1 - \alpha/2) \frac{p(1 - p)}{d^2}$$

Trong đó:

n = cỡ mẫu tối thiểu cần thiết,  $\alpha = 0,05$ .

$Z(1-\alpha/2) = 1,96$  hệ số tin cậy khi mức độ tin cậy là 95%.

p = 71,66% tỷ lệ chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh có nồng độ progesterone huyết thanh thấp (< 10 ng/mL) vào ngày chuyển phôi trong nghiên cứu của tác

## Nghiên cứu các yếu tố liên quan đến nồng độ progesterone thấp...

gia Huỳnh Phúc Khánh Minh [6], có cùng ngưỡng cắt cho nồng độ progesterone thấp ngày chuyển phôi là < 10 ng/mL và cũng sử dụng đường bổ sung progesterone bằng chế phẩm đường âm đạo, và được định lượng nồng độ progesterone huyết thanh vào lúc 8 giờ sáng, gần với thời điểm xét nghiệm với chúng tôi.

d = sự chính xác của nghiên cứu trên mẫu (sai số lựa chọn); chấp nhận d = 0,05

Tính được n = 313. Trong quá trình nghiên cứu chúng tôi đã thực hiện được trên 342 chu kỳ chuyển phôi trữ đông.

### 2.4. Các biến số và quy trình nghiên cứu

- Đặc điểm chung, đặc điểm tiền sử sản khoa và vô sinh của bệnh nhân: Tuổi, địa chỉ, nghề nghiệp, trình độ học vấn, chiều cao, cân nặng, BMI, có hay không có hội chứng buồng trứng đa nang, PARA, tiền sử sảy thai, thai lưu, phân loại vô sinh: nguyên phát, thứ phát, thời gian vô sinh, tiền sử chuyển phôi thất bại, nồng độ AMH huyết thanh.

Chuẩn bị nội mạc tử cung bằng chu kỳ nội tiết ngoại sinh và quy trình thực hiện:

- Tất cả các bệnh nhân được chuẩn bị nội mạc tử cung phác đồ estradiol ngoại sinh, bắt đầu từ ngày 2 - 3 chu kỳ kinh nguyệt với estradiol valierate đường uống, liều 6mg/ngày (Valiera 2mg), sau khi siêu âm loại trừ nang cơ năng. Theo dõi bằng siêu âm đường âm đạo (khảo sát độ dày và hình ảnh của nội mạc tử cung, nếu độ dày chưa đủ, tăng liều estradiol lên 8mg/ngày rồi 12mg/ngày, liều tối đa 16mg/ngày.

- Các bệnh nhân được xem là sẵn sàng chuyển phôi trữ nếu nội mạc tử cung dày từ 7mm trở lên, siêu âm không thấy nang noãn phát triển 2 buồng trứng, nồng độ E2 > 100pg/ml và nồng độ progesterone < 1 ng/ml. Lúc này, progesterone dạng vi hạt đặt âm đạo (Utrogestan 200mg, Besins) liều 400mg/12h được sử dụng trong vòng 3,5 ngày, liều cuối cùng vào 6h sáng, khoảng 3h trước thời điểm chuyển phôi.

- Định lượng nồng độ progesterone huyết thanh vào sáng chuyển phôi trữ lúc 9h sáng (3h sau khi đặt liều progesterone cuối cùng). Progesterone được định lượng tại khoa Hóa Sinh - Bệnh viện Trung ương Huế sử dụng kỹ thuật miễn dịch enzyme (EIA), bằng máy AXSYM, hãng ABBOTT.

- Tiến hành chuyển phôi trữ dưới siêu âm đường bụng. Phôi được trữ và rã đông theo phương pháp thủy tinh hóa.

- Đặc điểm chu kỳ chuyển phôi trữ đông: độ dày nội mạc tử cung lúc bắt đầu sử dụng progesterone, nồng độ progesterone huyết thanh ngày chuyển phôi trữ đông, số phôi chuyển, chất lượng phôi, giai đoạn phôi. Nồng độ progesterone thấp vào ngày chuyển phôi được định nghĩa là < 10ng/mL. Nồng độ progesterone huyết thanh < 10ng/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) [7].

### 2.5. Phương pháp quản lý và xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Phân tích GEE để xác định biến số có liên quan đến nồng độ progesterone huyết thanh thấp.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng cộng có 342 chu kỳ chuyển phôi trữ đông được thực hiện trên 253 bệnh nhân; trong đó, 180 bệnh nhân chỉ thực hiện 1 chu kỳ, 60 bệnh nhân thực hiện 2 chu kỳ, và 13 bệnh nhân thực hiện từ 3 chu kỳ trở lên:

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân tham gia nghiên cứu là 32,45 ± 4,82 tuổi, phần lớn thuộc nhóm dưới 35 tuổi (67,59%). Đa số bệnh nhân có BMI nằm trong khoảng bình thường (67,98%). Vô sinh nhóm I chiếm ưu thế (60,47%). Tỷ lệ mắc PCOS là 26,48% (Bảng 1).

**Bảng 1:** Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (N = 253 bệnh nhân)

Đặc điểm	Giá trị
Tuổi (năm), TB ± ĐLC	32,38 ± 4,81
Phân loại nhóm tuổi, n (%)	
< 35 tuổi	171 (67,59%)
≥ 35 tuổi	82 (32,41%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), TB ± ĐLC	21,32 ± 2,47
Phân nhóm BMI, n (%)	
Nhẹ cân (< 18,5)	24 (9,49%)
Bình thường (18,5 - 22,9)	172 (67,98%)
Thừa cân (23 - 24,9)	37 (14,62%)

*Nghiên cứu các yếu tố liên quan đến nồng độ progesterone thấp...*

Đặc điểm	Giá trị
Béo phì ( $\geq 25$ )	20 (7,91%)
Phân loại vô sinh, n (%)	
Vô sinh I	154 (60,87%)
Vô sinh II	99 (39,13%)
Thời gian vô sinh, n (%)	4,53 $\pm$ 2,73
< 3 năm	69 (27,27%)
$\geq 3$ năm	184 (72,73%)
PCOS, n (%)	74 (29,25%)
Nồng độ AMH (ng/mL), TB $\pm$ ĐLC	5,49 $\pm$ 3,89
Tiền sử sảy thai/thai lưu, n (%)	67 (26,48%)
Tiền sử chuyển phôi thất bại, n (%)	39 (15,42%)
Số chu kỳ chuyển phôi trên mỗi bệnh nhân, n (%)	
1 chu kỳ	180 (71,15%)
2 chu kỳ	60 (23,72%)
$\geq 3$ chu kỳ	13 (5,14%)

Độ dày nội mạc tử cung trung bình là 9,89  $\pm$  1,06 mm, phần lớn bệnh nhân đạt ngưỡng  $\geq 9$  mm (93,27%). Nồng độ Progesterone trung bình ngày chuyển phôi là 11,86  $\pm$  5,20 ng/mL, với 38,01% chu kỳ có nồng độ dưới 10 ng/mL. Đa số các chu kỳ sử dụng phôi ngày 3 (89,77%), chuyển 2 phôi (91,52%) với chất lượng phôi tốt (87,43%) (Bảng 2).

**Bảng 2:** Đặc điểm các chu kỳ chuyển phôi trữ đông (N = 342 chu kỳ)

Đặc điểm chu kỳ	Giá trị
Độ dày nội mạc tử cung (mm), TB $\pm$ ĐLC	9,89 $\pm$ 1,06
Phân nhóm nội mạc, n (%)	

Đặc điểm chu kỳ	Giá trị
$\geq 9$ mm	319 (93,27%)
< 9 mm	23 (6,73%)
Nồng độ Progesterone (ng/mL), TB $\pm$ ĐLC Min-Max	11,86 $\pm$ 5,20 0,50 - 60,0
Phân tầng Progesterone, n (%)	
< 10 ng/mL	130 (38,01%)
$\geq 10$ ng/mL	212 (61,99%)
Tứ phân vị nồng độ Progesterone, n (%)	
Q1 (< 8,80 ng/mL)	87 (25,44%)
Q2 (8,80 - 11,10 ng/mL)	81 (23,68%)
Q3 (11,10 - 13,60 ng/mL)	87 (25,44%)
Q4 ( $\geq 13,60$ ng/mL)	87 (25,44%)
Tuổi phôi chuyển, n (%)	
Phôi ngày 2	29 (8,48%)
Phôi ngày 3	307 (89,77%)
Phôi ngày 5	6 (1,75%)
Số phôi chuyển, n (%)	
1 phôi	24 (7,02%)
2 phôi	313 (91,52%)
3 phôi	5 (1,46%)
Chất lượng phôi chuyển, n (%)	
Tốt (Độ 1)	299 (87,43%)
Khá (Độ 2)	14 (4,09%)
Kém (Độ 3)	29 (8,48%)

Qua phân tích hồi quy GEE đơn biến, các yếu tố khác như nhóm tuổi, BMI, phân loại vô sinh, thời gian vô sinh, PCOS, AMH và tiền sử chuyển phôi thất bại đều không ghi nhận sự liên quan có ý nghĩa thống kê ( $p > 0.05$ ) (Bảng 3).

*Nghiên cứu các yếu tố liên quan đến nồng độ progesterone thấp...*

**Bảng 3:** Mối liên quan giữa đặc điểm bệnh nhân và nồng độ Progesterone thấp (N = 342 chu kỳ)

<b>Đặc điểm bệnh nhân</b>	<b>Tổng số chu kỳ, n (%)</b>	<b>P4 ≥ 10 (n=212), n (%)</b>	<b>P4 &lt; 10 (n=130), n (%)</b>	<b>KTC 95% CL</b>	<b>p</b>
<b>Nhóm tuổi</b>					
< 35 tuổi	240 (70,2%)	143 (59,6%)	97 (40,4%)	1,00 (TC)	
≥ 35 tuổi	102 (29,8%)	69 (67,6%)	33 (32,4%)	0,68 (0,40-1,15)	0,153
<b>Phân loại BMI</b>					0,754 (overall)
Bình thường (18,5-22,9)	242 (70,8%)	155 (64,0%)	87 (36,0%)	1,00 (TC)	
Nhẹ cân (<18,5)	31 (9,1%)	16 (51,6%)	15 (48,4%)	1,47 (0,65-3,32)	0,352
Thừa cân (23-24,9)	45 (13,2%)	28 (62,2%)	17 (37,8%)	0,96 (0,48-1,93)	0,917
Béo phì (≥ 25)	24 (7,0%)	13 (54,2%)	11 (45,8%)	1,38 (0,54-3,51)	0,504
<b>Phân loại vô sinh</b>					
Vô sinh I	216 (63,2%)	127 (58,8%)	89 (41,2%)	1,00 (TC)	
Vô sinh II	126 (36,8%)	85 (67,5%)	41 (32,5%)	0,73 (0,44-1,19)	0,205
<b>Thời gian vô sinh</b>					
< 3 năm	97 (28,4%)	59 (60,8%)	38 (39,2%)	1,00 (TC)	
≥ 3 năm	245 (71,6%)	153 (62,4%)	92 (37,6%)	0,96 (0,57-1,61)	0,875
<b>Tiền sử sảy thai/thai lưu</b>					
Không	255 (74,6%)	149 (58,4%)	106 (41,6%)	1,00 (TC)	
Có	87 (25,4%)	63 (72,4%)	24 (27,6%)	0,58 (0,33-1,02)	0,057
<b>PCOS</b>					
Không	239 (69,9%)	150 (62,8%)	89 (37,2%)	1,00 (TC)	
Có	103 (30,1%)	62 (60,2%)	41 (39,8%)	1,10 (0,65-1,86)	0,715
AMH (ng/mL)				1,00 (0,94-1,06)	0,936
<b>TS chuyển phôi thất bại</b>					
Không	292 (85,4%)	182 (62,3%)	110 (37,7%)	1,00 (TC)	
Có	50 (14,6%)	30 (60,0%)	20 (40,0%)	1,08 (0,57-2,04)	0,810

*TC: Tham chiếu. OR: Tỷ suất chênh thô (Crude Odds Ratio).*

*Giá trị p cho từng phân nhóm được tính bằng phép kiểm định Wald (Wald test).*

Không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các đặc điểm chu kỳ chuyển phôi (độ dày nội mạc, tuổi phôi, số phôi chuyển, chất lượng phôi) và nồng độ Progesterone thấp ngày chuyển phôi (tất cả p > 0,05). Tuy nhiên, xu hướng cho thấy nhóm nội mạc < 9 mm và nhóm phôi chất lượng kém (Độ 3) có tỷ lệ P4 thấp cao hơn nhẹ (lần lượt 47,8% và 44,8% so với mức nền khoảng 37 - 38%), dù chưa đạt ngưỡng ý nghĩa thống kê, có thể do cỡ mẫu nhỏ ở các phân nhóm này (Bảng 4).

*Nghiên cứu các yếu tố liên quan đến nồng độ progesterone thấp...*

**Bảng 4:** Mối liên quan giữa đặc điểm chu kỳ chuyển phôi và nồng độ Progesterone thấp (N = 342 chu kỳ)

Đặc điểm chu kỳ	Tổng số chu kỳ, n (%)	P4 ≥ 10 (n=212), n (%)	P4 < 10 (n=130), n (%)	OR (95% CI)	p
Độ dày nội mạc (mm)				1,04 (0,85-1,27)	0,703
≥ 9 mm	319 (93,3%)	200 (62,7%)	119 (37,3%)	1,00 (TC)	
< 9 mm	23 (6,7%)	12 (52,2%)	11 (47,8%)	1,47 (0,66-3,31)	0,346
Tuổi phôi chuyển					0,911 (overall)
Phôi ngày 3	307 (89,8%)	189 (61,6%)	118 (38,4%)	1,00 (TC)	
Phôi ngày 2	29 (8,5%)	19 (65,5%)	10 (34,5%)	0,83 (0,35-1,96)	0,667
Phôi ngày 5	6 (1,8%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0,99 (0,16-6,26)	0,989
Số phôi chuyển					0,525 (overall)
2 phôi	313 (91,5%)	192 (61,3%)	121 (38,7%)	1,00 (TC)	
1 phôi	24 (7,0%)	16 (66,7%)	8 (33,3%)	0,74 (0,34-1,61)	0,445
3 phôi	5 (1,5%)	4 (80,0%)	1 (20,0%)	0,44 (0,07-2,89)	0,393
Chất lượng phôi chuyển					0,295 (overall)
Tốt (Độ 1)	299 (87,4%)	186 (62,2%)	113 (37,8%)	1,00 (TC)	
Khá (Độ 2)	14 (4,1%)	10 (71,4%)	4 (28,6%)	0,54 (0,19-1,58)	0,262
Kém (Độ 3)	29 (8,5%)	16 (55,2%)	13 (44,8%)	1,57 (0,66-3,75)	0,307

*TC: Tham chiếu. OR: Tỷ suất chênh thô (Crude Odds Ratio).*

*Giá trị p cho từng phân nhóm được tính bằng phép kiểm định Wald (Wald test).*

Trong mô hình hồi quy GEE đa biến, sau khi đưa các biến số tiềm năng vào hiệu chỉnh đồng thời, không có biến số nào còn giữ được ý nghĩa thống kê. (Bảng 5).

**Bảng 5:** Phân tích hồi quy GEE đa biến dự đoán nồng độ Progesterone thấp ngày chuyển phôi trữ đông

Yếu tố liên quan	aOR	95% CI	p
Nhóm tuổi			
< 35 tuổi	1,00 (TC)		
≥ 35 tuổi	0,68	0,38 - 1,21	0,189
Phân loại BMI			0,754 (overall)
Bình thường (18,5-22,9)	1,00 (TC)		
Nhẹ cân (<18,5)	1,30	0,57 - 2,99	0,531
Thừa cân (23-24,9)	1,03	0,49 - 2,18	0,934
Béo phì (≥ 25)	1,58	0,62 - 4,00	0,339

#### Nghiên cứu các yếu tố liên quan đến nồng độ progesterone thấp...

Yếu tố liên quan	aOR	95% CI	p
Tiền sử sảy thai/thai lưu			
Không	1,00 (TC)		
Có	0,50	0,21 - 1,18	0,112
Phân loại vô sinh			
Vô sinh I	1,00 (TC)		
Vô sinh II	1,29	0,59 - 2,85	0,526
Chất lượng phôi chuyển			0,283 (overall)
Tốt (Độ 1)	1,00 (TC)		
Khá (Độ 2)	0,54	0,16 - 1,77	0,305
Kém (Độ 3)	1,69	0,70 - 4,07	0,240

TC: Tham chiếu. aOR: Tỷ suất chênh hiệu chỉnh (Adjusted Odds Ratio).

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tuổi người phụ nữ chuyển phôi trữ đông đa số là dưới 35 tuổi (67,59%), độ tuổi trung bình là  $32,38 \pm 4,81$  tuổi. BMI trung bình là  $21,32 \pm 2,47$ , kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu như của Nguyễn Thị Thái Thanh (2021) với độ tuổi trung bình là  $32,3 \pm 4,7$  tuổi [8], của Bạch Thị Hà Thu (2023) là  $21,84 \pm 4,08$  tuổi [9] và của Nguyễn Xuân Hợi với mức BMI trung bình là  $20,5 \pm 2,3$  [10]. Thời gian vô sinh  $\geq 3$  năm trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ cao 72,73%, và thời gian vô sinh trung bình là  $4,53 \pm 2,73$  năm, khá cao so với nghiên cứu của Hoàng Thị Thu Hà (2023) là  $3,39 \pm 2,61$  năm [6]. Đáng chú ý, có 28,85% bệnh nhân thực hiện nhiều hơn 1 chu kỳ chuyển phôi, khẳng định sự cần thiết phải áp dụng mô hình GEE trong phân tích hồi quy. Độ dày nội mạc tử cung trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $9,89 \pm 1,06$ mm, gần tương đồng với nghiên cứu của Lê Việt Hùng là  $10,5 \pm 1,6$ mm [11] của Nguyễn Thị Thái Thanh là  $9,3 \pm 1,2$ mm [8] và của Boynukalin là 9,1mm [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ độ dày NMTC  $\geq 9$  mm chiếm đa số (93,27%).

Nồng độ progesterone ngày chuyển phôi  $\geq 10$ ng/mL trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm ưu thế (61,99%). Việc lựa chọn ngưỡng cắt phân chia nồng độ progesterone 10 ng/mL là vì đa số các trung tâm

TTTON và nhiều nghiên cứu thống nhất giá trị dưới khoảng 10 ng/mL liên quan có ý nghĩa thống kê đến giảm tỷ lệ có thai và tỷ lệ thai sinh sống. Nồng độ progesterone ngày chuyển phôi trung bình là  $11,87 \pm 5,2$  ng/mL; tương đồng với nghiên cứu Volvosky là  $12,3 \pm 6,7$  ng/mL [13], tuy nhiên cao hơn nghiên cứu của Cedrin-Durnerin là 11,4 ng/ml [7]. Sự khác biệt này được giải thích là do sự khác biệt giữa các nghiên cứu về liều dùng, đường dùng progesterone và thời điểm định lượng [14]. Giai đoạn phôi được lựa chọn trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm phần lớn là phôi ngày 3 (89,77%), chuyển 2 phôi (91,52%), và chủ yếu là phôi tốt (87,43%), kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu như của Nguyễn Xuân Hợi (2023) [10], Lê Việt Hùng [11].

Về mối liên quan giữa các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu và nồng độ progesterone thấp ngày chuyển phôi trữ đông, khi phân tích theo mô hình GEE đơn biến, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ progesterone ngày chuyển phôi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm đặc điểm chung, tiền sử sản khoa, tiền sử vô sinh cũng như các đặc điểm của chu kỳ chuyển phôi trữ của nhóm đối tượng nghiên cứu (với  $p > 0,05$ ). Tương tự chúng tôi, nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hợi (2023) và của Jose Metello (2022) cũng chỉ ra rằng không có sự liên quan giữa các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu (tuổi, BMI, thời gian vô sinh, độ dày nội mạc

## *Nghiên cứu các yếu tố liên quan đến nồng độ progesterone thấp...*

tử cung, AMH, số phôi chuyển, giai đoạn phôi hay chất lượng phôi,...) với nồng độ progesterone ngày chuyển phôi [15] [16]. Việc không ghi nhận sự khác biệt về nồng độ progesterone giữa các nhóm cũng cho thấy rằng trong điều kiện kiểm soát tốt phác đồ điều trị, sự khác biệt về nồng độ progesterone giữa các nhóm đối tượng có thể không rõ rệt.

Khi tiến hành phân tích hồi quy GEE đơn biến nhằm đánh giá mối liên quan giữa các đặc điểm của bệnh nhân và nồng độ progesterone thấp ( $< 10$  ng/mL) ngày chuyển phôi trữ đông, các biến số có  $p < 0,25$  ở phân tích đơn biến hoặc có ý nghĩa lý thuyết y khoa được đưa vào mô hình đa biến: Nhóm tuổi, Tiền sử sảy thai/lưu, Loại vô sinh, Phân loại BMI, Chất lượng phôi; kết quả cho thấy không có yếu tố nào còn giữ được mối liên quan độc lập với nồng độ progesterone thấp ngày chuyển phôi trữ ( $p > 0,05$ ).

Kết quả này cho thấy trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi, các đặc điểm nền của bệnh nhân như tuổi, tiền sử sản khoa, các đặc điểm vô sinh và thậm chí các đặc điểm của chu kỳ chuyển phôi trữ đông dường như không phải là những yếu tố quyết định đến nồng độ progesterone huyết thanh tại thời điểm chuyển phôi. Tuy nhiên, điều này khác biệt so với nghiên cứu của Maignien (2022) trên quần thể châu Âu với nhiều yếu tố liên quan độc lập đến nồng độ progesterone huyết thanh thấp ngày chuyển phôi như BMI cao (aOR:1,06; 95%CI:1,02-1,11;  $p = 0,002$ ), tình trạng sinh con (aOR:1,32; 95%CI:1,04 - 1,66;  $p = 0,022$ ), chủng tộc không phải châu Âu (aOR:1,70; 95%CI:1,21 - 2,39;  $p = 0,002$ ) và hút thuốc lá (aOR:0,43; 95%CI:0,22 - 0,87;  $p = 0,018$ ) [5]. Huỳnh Phúc Khánh Minh (2023) ghi nhận cân nặng làm tăng nguy cơ progesterone huyết thanh thấp ngày chuyển phôi (aOR = 1,04; 95%CI:1,0006 - 1,07;  $p = 0,05$ ), khoảng thời gian kéo dài từ liều progesterone cuối cùng đến thời điểm lấy máu xét nghiệm làm tăng nguy cơ progesterone thấp (aOR = 1,11; 95%CI:1,03 - 1,19;  $p = 0,04$ ) [4]. Sự khác biệt này có thể được giải thích một phần bởi đặc điểm quần thể nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cân nặng và BMI của bệnh nhân nhìn chung thấp hơn, độ phân tán không lớn và ít trường hợp thừa cân-béo phì, do đó khó quan sát được ảnh hưởng của cân nặng, BMI lên nồng độ progesterone huyết thanh. Hơn nữa, thời điểm sử dụng liều progesterone

cuối cùng và thời điểm lấy máu xét nghiệm trong nghiên cứu của chúng tôi được chuẩn hóa chặt chẽ: tất cả bệnh nhân đều dùng liều progesterone cuối vào lúc 6 giờ sáng và được lấy máu xét nghiệm sau đó 3 giờ (lúc 9 giờ sáng), phù hợp với thời gian để progesterone đạt nồng độ huyết thanh đỉnh trong máu sau khi đặt thuốc progesterone dạng vi hạt. Điều này giúp hạn chế tối đa sự dao động nồng độ progesterone do khác biệt về thời gian lấy mẫu, vốn được chứng minh là một yếu tố ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ progesterone huyết thanh trong nghiên cứu của tác giả Khánh Minh. Ngoài ra, trong nghiên cứu chúng tôi, loại thuốc progesterone cũng được kiểm soát chặt chẽ bằng một chế phẩm progesterone vi hạt duy nhất (Utrogestan 200mg, Besins) cũng giúp kiểm soát yếu tố nhiễu về dược động học của các thuốc khác nhau ảnh hưởng đến kết quả định lượng progesterone. Đây là điểm mà hầu hết các nghiên cứu hiện có không thực hiện.

Nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu tương đối lớn với 342 chu kỳ chuyển phôi trữ đông, góp phần nâng cao độ tin cậy và giá trị thống kê của các phân tích. Bên cạnh đó, quy trình chuẩn bị nội mạc, bổ sung và theo dõi progesterone được kiểm soát và chuẩn hóa chặt chẽ, giúp hạn chế sai lệch trong đo lường và can thiệp. Tuy nhiên, thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang đơn trung tâm, nên kết quả chỉ phản ánh đặc điểm của một quần thể bệnh nhân nhất định, khả năng khái quát hóa còn hạn chế. Do đó, các nghiên cứu đa trung tâm và có thiết kế can thiệp trong tương lai là cần thiết để xác nhận kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

### **V. KẾT LUẬN**

Nghiên cứu cho thấy không ghi nhận mối liên quan giữa các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu và nồng độ progesterone thấp ngày chuyển phôi trữ. Kết quả này phản ánh tính đồng nhất của quần thể đối tượng nghiên cứu cũng như mức độ chuẩn hóa quy trình về chế phẩm, liều lượng hay đường dùng khi bổ sung progesterone trước khi chuyển phôi trữ đông. Trong bối cảnh thực hành lâm sàng được kiểm soát chặt chẽ, nồng độ progesterone vào ngày chuyển phôi trữ đông có thể ít chịu ảnh hưởng bởi các yếu tố nền của bệnh nhân, từ đó cũng đồng thời nhấn mạnh vai trò quan trọng của quy trình chuẩn bị nội mạc tử cung để chuyển phôi trữ đông.

## *Nghiên cứu các yếu tố liên quan đến nồng độ progesterone thấp...*

### **Tuyên bố về xung đột lợi ích**

Tất cả tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích đối với các nghiên cứu, tác giả, và xuất bản bài báo.

### **Tuyên bố về y đức**

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng y đức và duyệt đề cương đề tài cấp cơ sở Bệnh viện Trung Ương Huế theo quyết định số 02 cấp ngày 30 tháng 05 năm 2023. Người bệnh đồng ý tham gia vào nghiên cứu và ký vào bản cam kết đồng thuận làm thụ tinh trong ống nghiệm. Các thông tin về người bệnh được giữ bí mật, chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu mà không sử dụng vào bất cứ mục đích nào khác.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Khai NTM, Đánh giá hiệu quả chuyển phôi trữ đông cho bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương giai đoạn 2012-2014. 2017, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
2. Thành CN, Sự thụ tinh và phát triển của phôi trước làm tổ, in Nội tiết phụ khoa và Y học sinh sản. 2017. p. 225-237.
3. Elder K. In vitro fertilization. Preimplantation Genetic Diagnosis. 2001; 53-78.
4. Minh HPK, Lộc LT, Ngọc NÁ, Vân Trâm LT, Lan VTN. 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. Tạp chí Phụ sản. 2023; 21(3): 74-79.
5. Maignien C, Bourdon M, Marcellin L, Guibourdenche J, Chargui A, Patrat C, et al. Clinical factors associated with low serum progesterone levels on the day of frozen blastocyst transfer in hormonal replacement therapy cycles. Human Reproduction. 2022; 37(11): 2570-2577.
6. Hà HTT, Tùng DT, Anh TP, Linh TK, Đào NA, Dung LN, et al. So sánh hiệu quả của chu kỳ chuyển phôi đông lạnh chuẩn bị bằng phác đồ tự nhiên và phác đồ ngoại sinh. Tạp chí Y học Việt Nam. 2023; 528(1).
7. 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. Reproductive biomedicine online. 2019; 38(3): 472-480.
8. Thanh NTT, Trung NV, Nhật ĐTH, Tâm LM. Nghiên cứu hiệu quả chuyển phôi nang từ phôi rã đông giai đoạn phân cắt. Tạp chí Phụ sản. 2021; 19(1): 61-66.
9. Thu BTH, Hằng TTT, Minh HN, Thuý ĐTT, Vân NTH, Hùng HS. 33. Kết quả có thai sau chuẩn bị niêm mạc tử cung chuyển phôi trữ bằng chu kỳ tự nhiên và chu kỳ nhân tạo. Tạp chí Nghiên cứu Y học. 2023; 170(9): 295-302.
10. Hợi NX, Nghiên cứu hiệu quả của GnRH agonist đơn liều thấp phối hợp với FSH tái tổ hợp để kích thích buồng trứng trong điều trị vô sinh bằng thụ tinh trong ống nghiệm. 2011, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
11. Hùng LV, Nghiên cứu hiệu quả của khởi động trưởng thành noãn bằng GnRH Agonist trong thụ tinh trong ống nghiệm 2021, Luận văn chuyên khoa cấp II, Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế.
12. Boynukalin FK, Gultomruk M, Turgut E, Demir B, Findikli N, Serdarogullari M, et al. 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. Reproductive Biology and Endocrinology. 2019; 17(1): 102.
13. Volovsky M, Pakes C, Rozen G, Polyakov A. Do serum progesterone levels on day of embryo transfer influence pregnancy outcomes in artificial frozen-thaw cycles? Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2020; 37(5): 1129-1135.
14. Kofinas JD, Blakemore J, McCulloh DH, Grifo J. 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): 1395-1399.
15. Nguyễn XH, Vũ VT, Trần TH. Nhận xét nồng độ Progesterone với tỷ lệ thai lâm sàng trong chuyển phôi đông lạnh. 2023.
16. Metello J, Tomas C, Ferreira P, Santos-Ribeiro S. Uso adicional de didrogesterona após transferência de blastocisto em ciclos substituídos com valores baixos de progesterona. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2022; 44: 930-937.