

GIÁ TRỊ TỶ SỐ PROGESTERONE/ESTRADIOL NGÀY TIÊM HCG ĐỐI VỚI TỶ LỆ CÓ THAI LÂM SÀNG CỦA PHÁC ĐỒ DÀI TRONG THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

Hoàng Quốc Huy⁽¹⁾, Nguyễn Xuân Hội⁽²⁾

(1) Đại học Y Dược Thái Nguyên, (2) Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định giá trị tiên lượng của tỷ số progesterone/estradiol ngày tiêm hCG đối với tỷ lệ thai lâm sàng trong phác đồ dài. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu gồm 1171 trường hợp IVF/ICSI thực hiện tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương từ 1/2012 – 6/2014. Tuổi ≤ 35 ; số nang thứ cấp > 4 ; Niêm mạc tử cung ≥ 8 mm; FSH ngày 3 ≤ 10 ; chuyển phôi ngày 3; có ít nhất một phôi tốt; phác đồ KTBT: phác đồ dài. Loại trừ các trường hợp cho nhận noãn; Tử cung có nhân xơ, dị dạng; dính tiểu khung, lao ổ bụng, ú nước vòi tử cung; các trường hợp không có thông tin đầy đủ. **Kết quả:** Tỷ số progesterone/estradiol ngày tiêm hCG được xác nhận là không có liên quan đến tỷ lệ có thai lâm sàng ($p = 0,538$). **Kết luận:** tỷ số progesterone/estradiol ngày tiêm hCG không ảnh hưởng đến tỷ lệ có thai lâm sàng. **Từ khóa:** tỷ số progesterone/estradiol, tỷ lệ có thai lâm sàng.

Abstract

THE VALUE OF PROGESTERONE TO ESTRADIOL RATIO ON THE DAY OF HCG INJECTIONS FOR CLINICAL PREGNANCY RATE OF THE LONG PROTOCOL (LP) IN-VITRO FERTILIZATION (IVF)

Objectives: To determine the prognostic value of the ratio of progesterone to estradiol on day of hCG injections for clinical pregnancy rate in the long protocol (LP). **Materials and Methods:** This is a retrospective study and includes 1171 patients performed IVF/ICSI at National hospital of obstetrics and gynecology (NHOG) from January 2012 to June 2014. Age ≤ 35 ; quantity of secondary ovarian follicles > 4 ; Endometrial thickness ≥ 8 mm; the day 3 FSH Test ≤ 10 ; 3 day embryo transfer with at least one good embryo; ovarian hyperstimulation regimen (COH) with a long protocol (LP). Patients are excluded as ovum recipients such as uterine fibroids, deformed uterus; pelvic adhesions, the abdominal cavity tuberculosis, fluid retention of the fallopian tubes and the absence of sufficient information. **Research results:** It is to confirm that the ratio of progesterone to estradiol on day of hCG injections is not related to the clinical pregnancy rate ($p = 0.538$). **Conclusion:** the ratio of progesterone to estradiol on day of hCG injection does not affect the clinical pregnancy rate. **Keywords:** the ratio of progesterone to estradiol, clinical pregnancy rates.

1. Đặt vấn đề

Thời gian gần đây nhiều nghiên cứu đã chứng minh nồng độ progesterone ngày tiêm hCG tăng có liên quan đến tỷ lệ có thai lâm sàng giảm. Mặt khác một số tác giả cho rằng nồng độ tăng progesterone có liên quan mật thiết với số lượng các nang noãn trưởng thành và với nồng độ estradiol ngày tiêm hCG. Vì vậy từ đây gợi ý rằng tỷ số progesterone/estradiol phản ánh chính xác hơn sự hoàng thể hóa so với các hormone riêng lẻ, làm giảm tỷ lệ có thai lâm sàng. Năm 2011 khi Engindy [1], nghiên cứu theo dõi dọc trên 240 chu kỳ IVF được sử dụng phác đồ dài thấy tỷ lệ có thai lâm sàng giảm có ý nghĩa thống kê với progesterone $> 1,5$ ng/ml và progesterone/estradiol $> 0,55$. Đặc biệt trong tháng 8/2014 có bài phân tích tổng hợp của Sonigo [2] trên 20 nghiên cứu về ảnh hưởng của nồng độ progesterone tăng ở cuối

pha nang noãn đã kết luận là có sự liên quan của tăng progesterone đến kết quả có thai lâm sàng.

Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đánh giá ảnh hưởng của nồng độ progesterone và tỷ số progesterone/ estradiol ngày tiêm hCG đến tỷ lệ có thai lâm sàng trên phác đồ dài. Để làm sáng tỏ vấn đề này chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “Giá trị tỷ số progesterone/ estradiol ngày tiêm hCG đối với tỷ lệ có thai lâm sàng của phác đồ dài trong thụ tinh trong ống nghiệm”.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1 Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu

2.2 Đối tượng nghiên cứu: gồm 1171 trường hợp IVF/ICSI thực hiện tại BV Phụ Sản TW từ 1/2012 – 6/2014.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Tuổi ≤ 35 ; số nang thứ cấp > 4 ; Niêm mạc tử cung ≥ 8 mm; FSH ngày 3 ≤ 10 ;

chuyển phôi ngày 3; có ít nhất một phôi tốt; phác đồ KBTB: phác đồ dài.

Tiêu chuẩn loại trừ: các trường hợp cho nhận noãn; Tử cung có nhân xơ, dị dạng; dính tiểu khung, lao ổ bụng, ứ nước vòi tử cung; các trường hợp không có thông tin đầy đủ.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

• Cách tính đơn vị progesteron: 1 ng/ml = 3,18 nmol/L. Tất cả các số liệu về P đều được quy đổi sang ng/ml.

• Tỷ lệ có thai lâm sàng là tiêu chuẩn cuối cùng của nghiên cứu. Thai lâm sàng được xác định khi có túi thai trong tử cung trên siêu âm 4 tuần sau khi chuyển phôi.

• Phân tích số liệu bằng SPSS và so sánh trung bình, so sánh tỷ lệ và phân tích hồi quy logistic. P < 0,05 được cho là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung của bệnh nhân	Mean/%
Tuổi trung bình	30,03 ± 3,12
Số nang thứ cấp trung bình	11,05 ± 4,59
Số noãn trung bình	11,26 ± 5,27
Niêm mạc tử cung trung bình (mm)	11,65 ± 2,03
Nồng độ FSH ngày 3 trung bình (IU/l)	6,03 ± 1,59
Nồng độ progesterone ngày hCG trung bình (ng/ml)	0,84 ± 0,37
Nồng độ estradiol ngày hCG trung bình (ng/ml)	4,67 ± 2,85
Số phôi	7,54 ± 4,11
Số phôi chuyển	3,18 ± 0,70
Tỷ lệ làm tổ (%)	29,9%
Tỷ lệ có thai lâm sàng (%)	56,02%

Đặc điểm cơ bản của 1171 người tham gia nghiên cứu được trình bày trong bảng 1. Tuổi trung bình của những người tham gia là 30,03 ± 3,12 (từ 19 - 35 tuổi). Số noãn trung bình là 11,26 ± 5,27. Niêm mạc tử cung trung bình là 11,65 ± 2,03. Số phôi thu được trung bình là 7,54 ± 4,11; trong đó số phôi chuyển trung bình là 3,18 ± 0,70 phôi. Nồng độ progesterone ngày hCG trung bình là 0,84 ± 0,37. Nồng độ estradiol ngày hCG trung bình là 4,67 ± 2,85. Nồng độ FSH ngày 3 trung bình là 6,03 ± 1,59.

Tỷ lệ làm tổ đạt 29,9% và tỷ lệ có thai lâm sàng là 56,02%.

3.2. Phân bố về Estradiol ngày hCG (pg/ml)

Từ kết quả nghiên cứu ta thấy nồng độ Estradiol ngày hCG khá cao. Thấp nhất là nhóm dưới 2000 pg/ml chỉ chiếm có 2,22%. Cao nhất là nhóm trên 6000 chiếm 39,88%.

3.3 Liên quan giữa progesterone/estradiol với tỷ lệ có thai lâm sàng

Bảng 2. Phân bố nồng độ estradiol ngày hCG (pg/ml)

E2 ngày hCG (pg/ml)	Số lượng	Tỷ lệ %
≤ 2000	26	2,22
2000-3000	169	14,43
3000-4000	258	22,03
4000-5000	169	14,43
5000-6000	82	7,00
> 6000	467	39,88
Tổng	1171	100

Bảng 3. Phân bố tỷ lệ có thai lâm sàng với progesterone/estradiol

P/E2 (ng/ml)	Số lượng	Tỷ lệ thai lâm sàng (%)
<0,13	156	56,93% (156/274)
0,13 - 0,18	148	59,68% (148/248)
0,18 - 0,23	99	54,10% (99/183)
0,23 - 0,28	80	55,56% (80/144)
0,28 - 0,33	58	59,79% (58/97)
0,33 - 0,43	59	53,64% (59/110)
≥ 0,43	56	48,7% (56/115)

Qua bảng 3. cho ta thấy khi chia nhóm thành 7 khoảng như trên thì sự phân bố tỷ lệ phần trăm của các mức ngưỡng là gần tương đương nhau, dao động từ (48,70%-59,79%).

3.4. Liên quan giữa tỷ lệ có thai lâm sàng với tỷ số progesterone/estradiol ngày hCG

Bảng 4. Liên quan giữa tỷ lệ có thai lâm sàng với tỷ số progesterone/estradiol ngày hCG

Ngưỡng cắt P/E2 (ng/ml)	Có thai	Không có thai	OR/ 95%CI
<0,13	56,93% (156/274)	43,07% (118/274)	OR=1,04 95%CI(0,8 - 1,38)
	≥ 0,13	44,26% (397/897)	
<0,18	58,24% (304/522)	40,32% (218/522)	OR=1,18 95%CI(0,93 - 1,38)
	≥ 0,18	45,76% (297/649)	
<0,23	57,16% (403/705)	42,84% (302/705)	OR=1,05 95%CI(0,7 - 1,37)
	≥ 0,23	45,71% (253/466)	
<0,28	56,89% (483/849)	43,11% (366/849)	OR=1,13 95%CI(0,88 - 1,47)
	≥ 0,28	46,27% (173/322)	
<0,33	57,19% (541/946)	42,81% (405/946)	OR=1,28 95%CI(0,95 - 1,71)
	≥ 0,33	48,89% (115/225)	
<0,43	56,82% (600/1056)	43,18% (456/1056)	OR=1,39 95%CI(0,94 - 2,04)
	≥ 0,43	51,3% (59/115)	

Qua bảng trên ta thấy không có sự liên quan giữa tỷ số progesterone/estradiol đến tỉ lệ có thai lâm sàng ở các mức ngưỡng khác nhau.

4. Bàn luận

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên 1171 trường hợp thụ tinh trong ống nghiệm cho thấy tỷ lệ có thai lâm sàng đối với P/E2 dao động trong khoảng 54%-58% không có sự khác biệt giữa các nhóm khác nhau đồng thời cũng không có ý nghĩa thống kê với $p=0,538$ (Bảng 4). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với một số tác giả như:

Tsung – Hsuan Lai năm 2009[3], nghiên cứu trên tổng số 139 trường hợp vô sinh với đáp ứng kích thích buồng trứng bình thường được sử dụng phác đồ dài sử dụng phân tích hồi quy logistic thì tỷ số P/E2 >1,2 không ảnh hưởng đến tỷ lệ có thai lâm sàng thấp.

Lee năm 2009[4] đã chứng minh rằng việc sử dụng chỉ số progesterone/estradiol ngày tiêm hCG chỉ có thể thực hiện về mặt lý thuyết, nhưng giá trị của độ nhạy và độ đặc hiệu thì hầu như không thể đạt được về mặt lâm sàng.

Wu năm 2012[5] thì đã chứng minh rằng ảnh hưởng của tăng nồng độ progesterone mạnh hơn ảnh hưởng của estradiol, thực vậy tỷ lệ có thai lâm sàng giảm chỉ khi nồng độ progesterone vượt qua ngưỡng 1,04 ng/ml còn với estradiol thì với bất kỳ ngưỡng nào.

Kết quả của chúng tôi cũng trái ngược với một số tác giả như:

Younis năm 1998 và 2001[6] đã chỉ ra rằng tỷ số P/E2 >1 như một sự phản ánh gián tiếp của hoàng thể hóa sớm và nó cũng chứng minh một điều rằng với

tỷ số P/E2 >1 thì có liên quan đến số noãn thu được ít hơn và tỷ lệ có thai lâm sàng thấp hơn.

Nghiên cứu của Elgindy năm 2011[7] nghiên cứu trên 240 chu kỳ sử dụng phác đồ dài có sử dụng đường cong ROC (Receive Operating Characteristic), để phân tích thì tìm ra ngưỡng cắt mà tại đó ghi nhận tác động không tốt đến tỷ lệ có thai lâm sàng đó là P/E2 > 0,55, tỷ lệ có thai lâm sàng giảm có ý nghĩa thống kê giữa P/E2 > 0,55 và P/E2 ≤ 0,55 là (24,3% với 57,8%, $p=0,001$). Tuy nhiên nghiên cứu trên là để so sánh giữa tác động không tốt của sự gia tăng nồng độ progesterone và progesterone/estradiol giữa chuyển phôi ngày 3 và chuyển phôi ngày 5, với cùng ngưỡng cắt như vậy thì lại không có sự khác biệt đối với chuyển phôi ngày 5 có thể là do ngày 5 thì chất lượng phôi đã tốt hơn hay sự thay đổi hình thái niêm mạc tử cung đã phù hợp cho việc làm tổ.

Tóm lại có thể khác nhau về đối tượng và phương pháp phân tích bởi vậy nghiên cứu của chúng tôi không tìm ra mức ngưỡng của P/E2 mà tại đó ghi nhận ảnh hưởng không tốt đến tỷ lệ có thai lâm sàng. Tuy nhiên đây cũng là bước đi táo bạo, mở đầu cho việc tìm hiểu ảnh hưởng của tỷ số P/E2 ngày tiêm hCG đến kết quả có thai lâm sàng trong TTTON tại Việt Nam.

5. Kết luận

Tỷ số progesterone/estradiol ngày tiêm hCG được xác nhận là không có liên quan đến tỷ lệ có thai lâm sàng ($p = 0,538$).

Tài liệu tham khảo

1. Bosch E., Labarta E., Crespo J., and et al, Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. Hum Reprod 2010. 25: 2092-2100.
2. Sonigo C., Dray G., Roche C., Cédric D., and Hugues J., Impact of high serum progesterone during the late follicular phase on IVF outcome. Reproductive BioMedicine Online. 29(2): 177-186.
3. Lai T. H., Lee F. K., Lin T. K., Horng S. G., Chen S. C., Chen Y. H., and Wang P. C., An increased serum progesterone-to-estradiol ratio on the day of human chorionic gonadotropin administration does not have a negative impact on clinical pregnancy rate in women with normal ovarian reserve treated with a long gonadotropin releasing hormone agonist protocol. Fertility and Sterility. 92(2): 508-514.
4. Lee F. K., Lai T. H., Lin T. K., Horng S. G., and Chen S. C.,

Relationship of progesterone/estradiol ratio on day of hCG administration and pregnancy outcomes in high responders undergoing in vitro fertilization. Fertility and Sterility. 92(4): 1284-1289.

5. Wu Z., Li R., Ma Y., Deng B., Zhang X., Meng Y., Chen X., Liu P., and Qiao J., Effect of HCG-day serum progesterone and estradiol concentrations on pregnancy outcomes in GnRH agonist cycles. Reprod Biomed Online. 2012. 24(5): 511-20.

6. Younis J. S., Haddad S., Matilsky M., and Ben-Ami M., Premature luteinization: could it be an early manifestation of low ovarian reserve? Fertil Steril. 1998. 69(3): 461-5.

7. Elgindy E. A., Abou-Setta A. M., and Mostafa M. I., Blastocyst-stage versus cleavage-stage embryo transfer in women with high oestradiol concentrations: randomized controlled trial. Reprod Biomed Online. 2011. 23(6): 789-798.