# PHỤ NỮ CHÂU Á CÓ TỈ LỆ TĂNG PROGESTERONE SỚM NHIỀU HƠN SO VỚI CÁC CHỦNG TỘC KHÁC KHI KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG LÀM THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM VÀ TÍNH ĐA HÌNH CỦA KIỂU GEN?

**Does elevated progesterone on day of oocyte maturation play a role in the racial disparities in IVF outcomes?**

Hill MJ, Royster GD, Taneja M, Healy MW, Zarek SM, Christy AY, DeCherney AH, Widra E, Devine K

**Bác sĩ Lê Long Hồ**
*Bệnh viện Mỹ Đức*

*Reprod Biomed Online 2017 Feb; 34(2):154-161.*
*doi: 10.1016/j.rbmo.2016.11.002. Epub 2016 Nov 16.*

Các báo cáo trên thế giới cho thấy tỉ lệ có thai và tỉ lệ trẻ sinh sống nhờ kĩ thuật hỗ trợ sinh sản thấp hơn ở nhóm phụ nữ Mỹ gốc Phi, Châu Á và Mỹ Latinh so với nhóm phụ nữ da trắng. Các nguyên nhân có khả năng dẫn đến sự khác biệt này bao gồm: u cơ trơn tử cung, bệnh lí tai vòi, đột biến Fragile X, béo phì, hormone ngoại sinh từ thức ăn, chương trình chăm sóc y tế, thiếu vitamin D, tình trạng xã hội. Điều đáng nói là khi kiểm soát tốt được các yếu tố trên thì kết cục điều trị vẫn không cải thiện. Có thể có nguyên nhân nào đó chưa được ghi nhận.

Tăng progesterone sớm ở ngày kích thích buồng trứng làm giảm tỉ lệ có thai và tỉ lệ trẻ sinh sống khi chuyển phôi tươi đã được báo cáo. Nghiên cứu về biểu hiện gen ở giai đoạn phôi làm tổ cho thấy có sự khác biệt ở trường hợp progesterone tăng sớm. Progesterone tăng sớm ảnh hưởng lên kết quả điều trị là khác nhau, tùy chủng tộc và còn nhiều tranh cãi.

Micah J Hill và cộng sự thực hiện nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu, tiến hành từ năm 2009 đến năm 2013 ở Trung tâm Khoa học Sinh sản Shady Grover, Washington DC, nhằm xác định ảnh hưởng của progesterone ở ngày cuối cùng kích thích buồng trứng lên kết quả điều trị thụ tinh ống nghiệm ở các phụ nữ Mỹ gốc Phi, Châu Á, Mỹ Latinh và phụ nữ da trắng.

Tiêu chuẩn nhận là những phụ nữ điều trị thụ tinh ống nghiệm và chuyển phôi tươi. Tiêu chuẩn loại là chu kì xin - cho trứng, chuyển phôi trữ lạnh, không có phôi để chuyển. Các chu kì có chỉ định chẩn đoán tiền làm tổ cũng loại khỏi nghiên cứu vì phải trữ phôi lại chứ không chuyển phôi tươi. Việc xác định chủng tộc dựa vào kết quả tự khai của bệnh nhân và được đối chiếu theo tiêu chuẩn phân loại chủng tộc của Viện Y học Hoa Kỳ; vì thế, những trường hợp không nằm trong nhóm phụ nữ Mỹ gốc Phi, Châu Á, Mỹ Latinh và da trắng sẽ bị loại. Tất

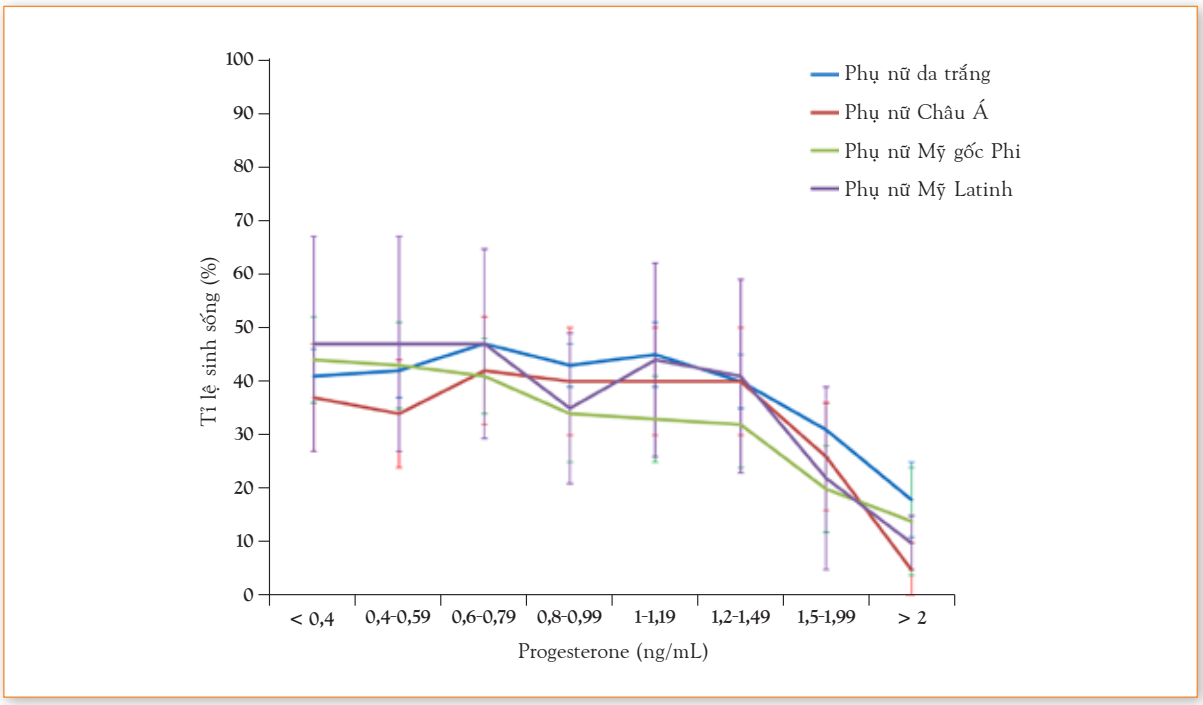
cả sẽ được xét nghiệm nồng độ progesterone vào ngày kích thích buồng trứng cuối cùng. Tổng cộng có 3.289 phụ nữ phù hợp tiêu chuẩn nhận.

Kích thích buồng trứng phối hợp giữa FSH và LH với GnRH antagonist hoặc agonist. Thuốc viên tránh thai được sử dụng 21 ngày trước khi tiến hành kích thích buồng trứng. Đối với phác đồ antagonist, GnRH antagonist được sử dụng khi có nang trội ≥ 14mm. Khi nang noãn đạt kích thước ≥ 18mm, sẽ tiến hành kích thích trưởng thành noãn bằng hCG 10.000IU hoặc 4mg GnRH agonist. Việc dùng GnRH agonist dựa vào đánh giá lâm sàng về nguy cơ quá kích buồng trứng. Vào ngày trigger, sẽ lấy máu bệnh nhân để định lượng nồng độ progesterone. Chọc hút trứng được thực hiện sau 36 giờ, tính từ lúc tiêm thuốc trưởng thành noãn. Thụ tinh được tiến hành bằng IVF hoặc ICSI, tùy chỉ định lâm sàng. Tinh trùng được lấy từ xuất tinh hoặc từ thủ thuật trích xuất. Nếu có trên 3 phôi hữu dụng ngày 3, sẽ được nuôi và chuyển phôi ngày 5; ngược lại, chỉ chuyển phôi ngày 3. Chất lượng phôi được đánh giá dựa vào hệ thống đánh giá của hội hỗ trợ sinh sản. Hỗ trợ hoàng thể bằng progesterone đặt âm đạo trong trường hợp kích thích buồng trứng bằng hCG hoặc progesterone tiêm bắp với estrogen nếu kích thích buồng trứng bằng GnRH agonist. Thử thai bằng định lượng hCG trong máu sau 4 tuần.

Kết cục chính là tỉ lệ trẻ sinh sống, được định nghĩa là trẻ sinh ra sau 23 tuần và sống được. Tất cả các trường hợp chuyển phôi được theo dõi đến khi có trẻ sinh sống. Kết cục phụ là tỉ lệ tăng progesterone.

Tổng cộng có 4.073 chu kì điều trị. Có 436 chu kì điều trị bị loại do bệnh nhân khai chủng tộc không nằm trong các nhóm cần khảo sát. Có 2.019 chu kì điều trị ở phụ nữ da trắng, 639 chu kì ở phụ nữ Châu Á, 468 chu kì ở phụ nữ Mỹ gốc Phi và 163 chu kì ở phụ nữ Mỹ Latinh. Các đặc điểm dân số học tương tự ở 4 nhóm.

Phụ nữ Châu Á có nồng độ estrogen ngày kích thích buồng trứng cuối cùng cao hơn, ít nang trên siêu âm hơn và ít trứng chọc hút được hơn so với phụ nữ da trắng. Phụ nữ Mỹ gốc Phi dùng thuốc kích thích buồng trứng nhiều hơn. Nồng độ progesterone không có liên quan đến AFC và nồng độ AMH.




*Biểu đồ 1*

Nồng độ progesterone có liên quan đến nồng độ estrogen ngày kích thích buồng trứng, tổng liều gonadotropin được dùng, số nang trên 14mm ngày kích thích buồng trứng và số trứng chọc hút được. Nồng độ progesterone ngày kích thích buồng trứng cuối cùng cao hơn ở phụ nữ Châu Á (1,34 ng/mL) và phụ nữ Mỹ gốc Phi (1,32 ng/mL) so với phụ nữ da trắng (1,18 ng/mL).

Tăng progesterone sớm ảnh hưởng xấu lên tỉ lệ trẻ sinh sống ở các nhóm phụ nữ khi tiến hành phân tích đa biến, ngoại trừ nhóm phụ nữ Mỹ Latinh. Tỉ lệ trẻ sinh sống ở phụ nữ da trắng là 42,6% so với 34,8% ở nhóm phụ nữ Châu Á, 36,3% ở nhóm phụ nữ Mỹ gốc Phi (khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$) và tương đương với nhóm phụ nữ Mỹ Latinh (40,7%). Ở tất cả các nhóm, tỉ lệ trẻ sinh sống giữ tương đối ổn định cho đến khi nồng độ progesterone tăng trên 1,5 ng/mL. Khi nồng độ progesterone tăng trên 2 ng/mL, tỉ lệ trẻ sinh sống giảm 10% ở nhóm phụ nữ Mỹ Latinh, 5% ở nhóm phụ nữ Châu Á, 14% ở nhóm phụ nữ Mỹ gốc Phi và 18% ở nhóm phụ nữ da trắng. Nhóm nghiên cứu kết luận tác động xấu của tăng progesterone sớm lên các nhóm chủng tộc là như nhau.

Mặc dù tăng progesterone sớm tác động như nhau ở các nhóm chủng tộc; tuy nhiên, P4 > 1,5 ng/mL chỉ xảy ra ở 10,6% chu kì ở nhóm phụ nữ da trắng, 18% chu kì ở nhóm Mỹ Latinh và 20,2% chu kì ở nhóm phụ nữ Châu Á (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$). P4 > 2 ng/mL xảy ra ở 2,3% chu kì ở nhóm phụ nữ da trắng, 6,3% chu kì ở nhóm phụ nữ Mỹ Latinh, 5,9% chu kì ở nhóm phụ nữ Châu Á và 4,4% chu kì ở nhóm phụ nữ Mỹ gốc Phi (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$). Khi P4 ở nồng độ thấp từ 0,8 ng/mL đến 1,2 ng/mL, tất cả các nhóm đều bắt đầu giảm nhẹ tỉ lệ trẻ sinh sống, chỉ có nhóm phụ nữ Châu Á là duy trì cho đến khi nồng độ P4 > 1,5 ng/mL.

Nghiên cứu này cho biết một số kết quả chính: tăng progesterone sớm có ảnh hưởng xấu lên kết quả trẻ sinh sống ở chu kì chuyển phôi tươi ở tất cả 4 nhóm chủng tộc chính. Nồng độ P4 > 1,5 ng/mL được xem là ngưỡng tác động lên tỉ lệ trẻ sinh sống có ý nghĩa ở cả 4 nhóm. Tuy nhiên, có một vài khác biệt nhỏ, phụ nữ Châu Á có tỉ lệ tăng progesterone sớm trên 1,5 ng/mL và trên 2 ng/mL nhiều hơn so với các nhóm còn lại. Tỉ lệ trẻ sinh sống ở nhóm phụ nữ Châu Á ổn định khi P4 tăng từ 0,8 ng/mL đến 1,2 ng/mL và bắt đầu giảm khi P4 trên 1,5 ng/mL; trong khi các nhóm khác bắt đầu giảm nhẹ khi P4 trên 0,8 ng/mL.

Lí giải sự khác biệt này, tác giả cho rằng do sự đa hình của *CYP17*, aromatase, gen qui định thụ thể FSH và LH ảnh hưởng đến các lộ trình tín hiệu tổng hợp steroid. Tính đa hình của *CYP17* ở các chủng tộc có liên quan đến các bệnh lí u cơ trơn tử cung, ung thư vú thông qua các thay đổi trong sự tổng hợp steroid. Tính đa hình của kiểu gen qui định kiểu hình thụ thể FSH và LH giúp tiên lượng kết quả điều trị và xác định lượng thuốc kích thích buồng trứng cần sử dụng. Tính đa hình trong gen biểu hiện aromatase có liên quan đến nồng độ estrogen và sự đáp ứng của nang noãn với kích thích buồng trứng. *CYP17* và thụ thể LH cần cho quá trình tổng hợp androgen từ progesterone, rồi sau đó, sự hoạt động của thụ thể FSH và aromatase cần cho quá trình tổng hợp estrogen từ androgen. Một chuỗi hoạt động liên tục mà ở mỗi khâu đều có sự đa hình trong biểu hiện gen; do đó, đáp ứng với kích thích buồng trứng là khác nhau không chỉ ở từng chủng tộc mà ở từng bệnh nhân.

Điểm mạnh của nghiên cứu là cỡ mẫu lớn, số liệu lấy ở một trung tâm nên thống nhất về đối tượng và phương pháp nghiên cứu. Việc tự đánh giá đối tượng thuộc chủng tộc nào dựa trên tiêu chuẩn phân loại chủng tộc đã được công nhận và được đánh giá lại nhờ viện y học. Tuy nhiên, nghiên cứu có số phụ nữ Mỹ Latinh ít, dẫn đến lực so sánh không đủ mạnh. Chưa loại trừ ảnh hưởng của phác đồ lên kết quả điều trị. Thiết kế hồi cứu yếu hơn so với thiết kế tiến cứu. Định lượng nồng độ progesterone ở nhiều thời điểm khác nhau chứ không chỉ ngày