

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA MỘT SỐ YẾU TỐ TIỀN LƯỢNG TRONG KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG THỤ TINH ỔNG NGHIỆM

Hồ Thị Thanh Tâm, Lê Minh Tâm, Trương Quang Vinh, Cao Ngọc Thành

Trường Đại học Y Dược Huế - Đại học Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá giá trị tiên lượng đáp ứng buồng trứng của tuổi, AFC, nội tiết cơ bản và diễn biến nồng độ Estradiol trong chu kỳ kích thích buồng trứng thụ tinh trong ống nghiệm. **Thiết kế nghiên cứu:** Hồi cứu thuần tập. **Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân điều trị thụ tinh trong ống nghiệm, được kích thích buồng trứng bằng phác đồ đối vận, tại Trung tâm Nội tiết sinh sản và Vô sinh - Bệnh viện Đại học Y Dược Huế, từ tháng 9/2013 đến tháng 9/2016. **Kết quả:** Nhóm thu được ≤ 5 trứng có giá trị trung bình của các thông số: AFC $6,0 \pm 3,04$, FSH $9,01 \pm 2,95$ mIU/ml, AMH $1,63 \pm 1,45$ ng/ml, E2N7 là $617,27 \pm 440,84$ pg/ml. Nhóm thu được > 15 : AFC $12,91 \pm 4,52$, FSH $6,06 \pm 2,03$ mIU/ml, AMH $7,37 \pm 15,79$ ng/ml, E2N7 là $1612,11 \pm 612,83$ pg/ml, E2NhCG $2889,62 \pm 1732,98$ pg/ml, số nang noãn ≥ 12 mm ngày 7 là $7,70 \pm 6,35$. Hệ số tương quan giữa số trứng thu được với AFC, AMH và FSH N2-3, tuổi lần lượt là 0,62; 0,48; -0,39; -0,22 và với E2N7, số nang noãn ≥ 12 mm ngày 7, số nang noãn ≥ 14 mm ngày 9 lần lượt là 0,58; 0,3; 0,7. Giá trị ngưỡng E2 ngày 7 ≤ 823 pg/ml giúp tiên lượng thu ≤ 5 trứng với độ nhạy: 78,9%, độ đặc hiệu: 65%. Giá trị ngưỡng E2 ngày 7 > 1098 pg/ml giúp tiên lượng thu > 15 trứng với độ nhạy: 81,0%, độ đặc hiệu: 73,9%. LH và E2 cơ bản không liên quan đến đáp ứng buồng trứng. **Kết luận:** AFC, FSH ngày 2-3 và AMH có giá trị tiên lượng số trứng thu được trong chu kỳ KTBT. Trong đó AFC có giá trị tiên lượng tốt nhất cho chính chu kỳ điều trị đó, tuổi có giá trị thấp hơn các thông số đánh giá dự trữ buồng trứng. E2 ngày 7 tiên lượng được cả thu ít trứng và quá nhiều trứng, số nang noãn ≥ 12 mm ngày 7 tiên lượng được thu quá nhiều trứng nhưng không tiên lượng được thu trứng ít hay trung bình. E2 và số nang noãn ≥ 14 mm ngày 9 tiên lượng tốt được cả ba mức độ thu trứng.

Từ khóa: Số trứng thu được, AFC, AMH, FSH ngày 2-3, estradiol ngày 7, estradiol ngày hCG.

Abstract

THE VALUE OF PROGNOSTIC FACTORS IN CONTROLLED OVARIAN STIMULATION FOR IVF CYCLES

Hồ Thị Thanh Tâm, Lê Minh Tâm, Trương Quang Vinh, Cao Ngọc Thành

Hue University of Medicine and Pharmacy - Hue University

Objective: To evaluate prognostic values for ovarian response of age, AFC, baseline hormonal profile and Estradiol concentration in ovarian stimulation process for art cycles. **Method:** Retrospective cohort. **Materials:** Patients treated in vitro fertilization, is ovarian stimulated with antagonist protocol, at the Center for Reproductive Endocrinology and Infertility - Hue University Hospital, from 9/2013 to 9/ 2016. **Results:** Women with ≤ 5 oocytes retrieved had the average value of the parameters: AFC 6.0 ± 3.04 , FSH 9.01 ± 2.95 mIU/ml, AMH 1.63 ± 1.45 ng/ml, and E2N7 617.27 ± 440.84 pg/ml. Those with > 15 oocytes retrieved had the average value of the parameters: AFC 12.91 ± 4.52 , FSH 6.06 ± 2.03 mIU/ml, AMH 7.37 ± 15.79 ng/ml, E2N7 1612.11 ± 612.83 pg/ml, E2NhCG 2889.62 ± 1732.98 pg/ml, and average number of follicles ≥ 12 mm on day 7 was 7.70 ± 6.35 . Correlation coefficients between number of oocytes retrieved and AFC, AMH and FSH N2-3, age were 0.62; 0.48; -0.39; -0.22, respectively; and the correlation coefficients between number of oocytes retrieved and E2N7, number of follicles ≥ 12 mm on day 7, number of follicles ≥ 14 mm on day 9 were 0.58; 0.3; 0.7, respectively. Threshold value of E2 on day 7 ≤ 823 pg/ml predicted number of oocytes retrieved ≤ 5 with sensitivity 78.9%, specificity 65%. Threshold value of E2 on day 7 > 1098 pg/ml predicted number of oocytes retrieved > 15 with sensitivity 81.0%, specificity 73.9%. Basal LH, E2 are not related to ovarian response. **Conclusions:** AFC, FSH on days 2-3 and AMH were prognostic values of number of oocytes retrieved in the ovarian stimulation cycle. Of which, AFC was the best prognostic factor in the same treatment cycle; age had lower level of prognosis than parameters evaluating ovarian reserve. E2 on day 7 was able to prognosis few or too many oocytes retrieved, number of follicles ≥ 12 mm on day 7 was able to prognosis too many oocytes

retrieved but not for few or moderate oocytes retrieved. Number of follicle $\geq 14\text{mm}$ and E2 on day 9 were good for prognosing all three levels of oocytes retrieved.

Keywords: Number of oocytes retrieved, AFC, AMH, FSH D2-3, estradiol D7, estradiol DhCG.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kết quả mong đợi của kích thích buồng trứng (KTBT) để hỗ trợ sinh sản là thu được số trứng tối ưu, tăng cơ hội mang thai và hạn chế tác dụng không mong muốn. Trong thụ tinh ống nghiệm, số trứng thu được ≤ 5 được xem là một đáp ứng kém, liên quan đến hủy chu kỳ và giảm tỉ lệ mang thai, ngược lại thu >15 trứng là đáp ứng quá mức, tăng nguy cơ quá kích buồng trứng, một biến chứng nguy hiểm có thể ảnh hưởng đến tính mạng bệnh nhân, kèm nhiều bất lợi khác. Trước điều trị, một số thông số được dùng rộng rãi trong thăm dò cơ bản như tuổi, AFC, AMH, FSH, LH và Estradiol (E2) ngày 2-3 để tiên lượng khả năng đáp ứng buồng trứng (ĐƯBT) với Gonadotropin trong KTBT. Mặc dù vậy, giá trị của các thông số này không tương đồng giữa các nghiên cứu. Trong quá trình KTBT, theo dõi sự phát triển nang noãn và nội mạc tử cung bằng siêu âm và định lượng nội tiết E2, LH, Progesteron được dùng để đánh giá ĐƯBT. Nhưng nghiên cứu về giá trị tiên lượng của các thông số này chưa nhiều, đặc biệt là ở Việt Nam. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu khảo sát mối liên quan và giá trị tiên lượng của tuổi, AFC, AMH, FSH cơ bản và diễn biến nồng độ E2, số lượng nang noãn phát triển trong chu kỳ kích thích buồng trứng với số trứng thu được sau chọc hút.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân điều trị thụ tinh trong ống nghiệm, được KTBT bằng phác đồ đối vận, tại Trung tâm Nội tiết sinh sản và Vô sinh- Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, từ tháng 9/2014 đến tháng 9/2016.

3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Liên quan giữa giá trị trung bình các đặc điểm về tuổi, AFC, AMH, FSH, LH và E2 cơ bản với số trứng thu được

Số trứng thu được		Tuổi	AFC	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	E2 (pg/ml)	AMH (ng/ml)
≤ 5	X (SD)	36,07 (4,71)	6,0 (3,04)	9,01 (2,95)	4,73 (1,76)	43,57 (35,01)	1,63 (1,45)
	Median	37	6	8,20	4,95	31,00	1,35
6-15	X (SD)	35,07 (4,88)	9,21(3,75)	7,32 (2,12)	5,88 (4,94)	44,13 (32,01)	3,44 (2,80)
	Median	35	9,00	7,15	5,00	36,0	2,7

Tiêu chuẩn loại trừ: Hội chứng buồng trứng đa nang, u xơ tử cung, u lạc nội mạc tử cung, tăng prolactin máu $>500\text{ng/ml}$, đã cắt 1 buồng trứng và phác đồ KTBT có dùng kèm thuốc uống để KTBT hoặc trưởng thành nang noãn giai đoạn cuối có dùng GnRHagonist.

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu thuần tập

Quá trình thực hiện:

Bệnh nhân được đếm số nang noãn thứ cấp (AFC) bằng siêu âm đầu dò âm đạo và xét nghiệm nội tiết: AMH, FSH... vào ngày 2-3 của chu kỳ kinh.

Kích thích buồng trứng được bắt đầu từ ngày 2-3 bằng Gonadotropine tiêm hằng ngày với liều khởi đầu từ 150-300IU/ngày. Theo dõi nang noãn bắt đầu từ ngày 7 và lặp lại sau mỗi 2 ngày: ghi nhận số lượng, kích thước nang noãn phát triển bằng siêu âm đầu dò âm đạo và định lượng nội tiết Estradiol, LH... GnRHantagonist (Cetrotile) được bắt đầu khi nang lớn nhất đạt đường kính $\geq 14\text{mm}$. Trưởng thành nang giai đoạn cuối bằng hCG (Choragon) 10.000IU khi có 1 nang noãn đạt 18mm hoặc 2 nang noãn đạt 17mm. Chọc hút trứng được tiến hành sau tiêm hCG 36-38 giờ.

Phương pháp xử lý số liệu: Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Các thống kê mô tả bằng các trị số trung bình, độ lệch chuẩn, trung vị và tỷ lệ % được sử dụng để mô tả các đặc điểm của biến số nghiên cứu. Kiểm định các giả thuyết nghiên cứu bằng các test phân tích phi tham số Mann-Whitney và Kruskal – Wallis test và test tham số ANOVA. Hệ số tương quan r- Person cho phân phối chuẩn và r-Spearman'rho cho phân phối không chuẩn. Đường cong ROC được dùng để tìm giá trị ngưỡng của các thông số ngày 7 giúp tiên lượng đáp ứng buồng trứng kém và quá mức.

>15	X (SD)	32,74 (4,42)	12,91 (4,52)	6,06 (2,03)	4,24 (1,41)	37,78 (13,40)	7,37 (15,79)
	Median	32	12,00	5,45	4,40	37,00	4
Tổng	X (SD)	35,06 (4,85)	8,90 (4,23)	7,55 (2,51)	5,37 (4,08)	43,12 (30,89)	3,56 (6,52)
	Median	35	8,00	7,3	4,95	35,40	2,25
P1(≤5vs 6-15)		0,25	<0,001	0,001	0,27	0,43	<0,001
P2((≤5 vs >15)		0,01	<0,001	<0,001	0,24	0,61	<0,001
P3(6-15vs>15)		0,04	<0,001	<0,001	0,08	0,94	0,15

Trong thời gian nghiên cứu có 391 chu kỳ làm thụ tinh ống nghiệm được KTBT bằng phác đồ đối vận, lọc ra được 172 chu kỳ thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu, trong đó có 43 chu kỳ chọc hút được ≤5 trứng, 106 chu kỳ thu được 6-15 trứng và 23 chu kỳ thu được >15 trứng. Tỷ lệ đáp ứng kém (≤5 trứng) chiếm 25%, đáp ứng quá mức (>15 trứng) chiếm 13,4%.

Bảng 1 cho thấy giá trị trung bình của tuổi và các thăm dò cơ bản trước khi KTBT. Tuổi trung bình của bệnh nhân đến điều trị thụ tinh ống nghiệm tại Trung tâm Nội tiết sinh sản và vô sinh - Bệnh viện Đại học Y Dược Huế là 35,06±4,85 tuổi.

Bảng 1 cũng cho thấy giá trị trung bình của tuổi,

AFC, FSH, LH, E2 cơ bản và AMH theo từng nhóm đáp ứng buồng trứng (ĐƯBT). Trong đó ĐƯBT giảm dần tương ứng giá trị trung bình của tuổi, FSH tăng dần và AFC, AMH giảm dần, hầu hết đều có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu này, khác biệt về tuổi ở nhóm đáp ứng trung bình với nhóm quá mức có ý nghĩa thống kê nhưng khác biệt giữa nhóm đáp ứng kém và đáp ứng trung bình lại chưa có ý nghĩa thống kê. Trong khi AMH khác biệt giữa nhóm đáp ứng kém và trung bình có ý nghĩa thống kê nhưng khác biệt giữa nhóm đáp ứng trung bình và quá mức chưa có ý nghĩa thống kê. Nồng độ trung bình của LH và E2 cơ bản không khác biệt giữa các nhóm ĐƯBT.

Bảng 2. Liên quan giữa giá trị trung bình của nồng độ Estradiol ngày 7, ngày 9 và ngày tiêm hCG với số trứng thu được

Số trứng thu được		E2N7(pg/ml)	E2N9(pg/ml)	E2NhCG(pg/ml)
≤ 5	X (SD)	617,27 (440,84)	642,95 (632,79)	1303,14 (774,17)
	Median	526,3	478,80	1088,5
6-15	X (SD)	959,92 (523,09)	1371,60 (982,39)	2008,46 (769,57)
	Median	918,50	1251,50	1926,0
>15	X (SD)	1612,11 (612,83)	2276,24 (1664,13)	2889,62 (1732,98)
	Median	1454,00	2143,50	2517,0
Tổng	X (SD)	964,28 (592,63)	1307,90 (1130,94)	1958,58 (1095,91)
	Median	903,00	1160,0	1777,0
P1(≤5vs 6-15)		0,001	<0,01	0,007
P2((≤5 vs >15)		<0,001	<0,01	<0,001
P3(6-15vs>15)		<0,001	<0,01	0,006

Bảng 2 cho thấy giá trị trung bình của nồng độ E2 huyết thanh ngày 7, ngày 9 và ngày tiêm hCG của chu kỳ KTBT theo từng nhóm ĐƯBT, thường được quan

tâm là E2 ngày 7 và ngày tiêm hCG. E2 tăng dần theo thời gian KTBT và đạt nồng độ đỉnh ngày tiêm hCG. Đáp ứng càng tốt thì E2 càng cao có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. Liên quan giữa giá trị trung bình của số nang noãn phát triển và độ dày nội mạc tử cung ngày 7, ngày 9, ngày hCG với số trứng thu được

Số trứng thu được		Số nang noãn $\geq 12\text{mmN7}^*$	Số nang noãn $\geq 14\text{mmN9}^*$	Độ dày nội mạc N7 (mm)	Độ dày nội mạc N9 (mm)	Độ dày nội mạc ngày hCG
≤ 5	X (SD)	2,21 (1,85)	2,97 (1,90)	6,60 (3,27)	6,55 (4,28)	9,08 (2,39)
	Median	2,0	3,0	6,15	7,15	9,00
6-15	X (SD)	3,19 (3,00)	6,36 (3,81)	7,07 (5,45)	8,99 (8,36)	9,77 (1,95)
	Median	3,0	6,0	6,50	9,00	9,50
>15	X (SD)	7,70 (6,35)	11,17 (3,50)	7,61 (2,22)	8,90 (2,43)	10,12 (1,82)
	Median	7,0	12,00	7,50	9,00	10,00
Tổng	X (SD)	3,54 (3,79)	6,31 (4,20)	7,03 (4,66)	8,37 (7,02)	9,62 (2,08)
	Median	3,00	5,0	7,00	8,50	9,25
P1(≤ 5 vs 6-16)		0,11	$<0,01$	0,69	0,02	0,07
P2(≤ 5 vs >15)		$<0,001$	$<0,01$	0,11	0,018	0,09
P3(6-15 vs >15)		$<0,001$	$<0,01$	0,07	0,55	0,53

Số nang noãn $\geq 12\text{mmN7}^*$: chỉ tính ở nhóm có nang noãn phát triển $\geq 12\text{mm}$ vào ngày 7 của chu kỳ KTBT, chiếm 74,3% (còn lại 25,7% không có nang noãn $\geq 12\text{mm}$)

Số nang noãn $\geq 14\text{mmN9}^*$: chỉ tính ở nhóm có nang noãn phát triển $\geq 14\text{mm}$ vào ngày 9 của chu kỳ KTBT, chiếm 96,1% (còn lại 3,9% không có nang noãn $\geq 14\text{mm}$)

Bảng 3 cho thấy 74,3% chu kỳ có nang noãn $\geq 12\text{mm}$ ngày 7 và 96,1% chu kỳ có nang noãn $\geq 14\text{mm}$ ngày 9. Số nang noãn $\geq 12\text{mm}$ ngày 7 không khác

biệt giữa nhóm thu ≤ 5 trứng và nhóm 6-15 trứng, nhưng cao nhất ở nhóm thu >15 trứng có ý nghĩa thống kê là $7,70 \pm 6,35$. Số nang noãn $\geq 14\text{mm}$ ngày 9 cao hơn ở nhóm thu được nhiều trứng hơn có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3 cũng cho thấy nội mạc dày dần lên đến ngày tiêm hCG thì cả 3 nhóm đáp ứng đều đạt trung bình $>9\text{mm}$, dù nhóm thu ≤ 5 trứng nội mạc có phát triển chậm hơn. Nội mạc ngày hCG có xu hướng dày hơn khi số trứng thu được nhiều hơn nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. Tương quan giữa số trứng thu được với các thông số dùng trong thăm dò cơ bản và theo dõi KTBT

	Số trứng thu được	
	r	p
Tuổi	-0,22**	0,004
AFC	0,62	$<0,001$
AMH	0,48	$<0,001$
FSH N2-3	-0,39	$<0,001$
E2 N7	0,58	$<0,001$
E2 N9	0,44	$<0,001$
E2 NhCG	0,49	$<0,001$

Số nang noãn $\geq 12\text{mm}$ N7	0,30	< 0,001
Số nang noãn $\geq 14\text{mm}$ N9	0,70	< 0,001

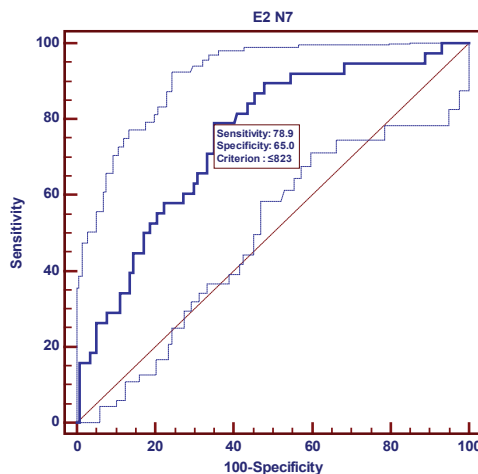
Tuổi và số trứng thu được có phân phối chuẩn: $\rightarrow$ hệ số r pearson

Số còn lại r –spearman's rho

Bảng 4 về tương quan với số trứng thu được, thì các thông số trong thăm dò cơ bản, AFC có tương quan tốt nhất, thuận chặt với $r=0,62$, sau đó lần lượt là

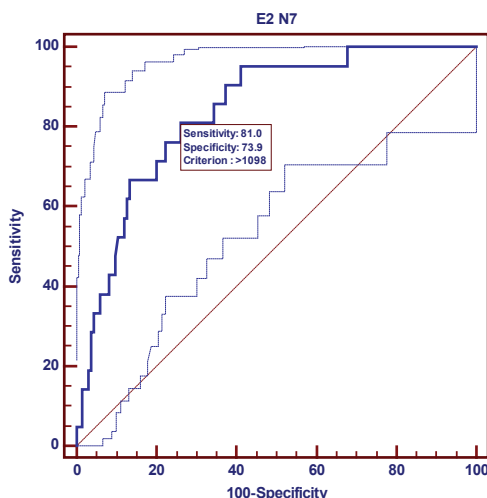
AMH tương quan thuận khá chặt, FSH ngày 2-3 tương quan nghịch khá chặt và tuổi có tương quan nghịch yếu, về các thông số theo dõi KTBT thì E2 ngày 7 có tương quan thuận chặt, $r=0,58$, số nang noãn $\geq 12\text{mm}$ ngày 7 có tương quan thuận yếu nhưng số nang noãn $\geq 14\text{mm}$ ngày 9 có tương quan thuận rất chặt, $r=0,7$.

Biểu đồ 1. Đường cong ROC về giá trị tiên lượng số trứng thu được ≤ 5 của nồng độ E2 ngày 7



Biểu đồ 1 về tiên lượng thu ≤ 5 trứng của nồng độ E2 ngày 7, có AUC 0,750 (95%CI: 0,675-0,816, $p<0,0001$), và giá trị ngưỡng E2 ngày 7 ≤ 823 pg/ml (độ nhạy: 78,9%, độ đặc hiệu: 65%).

Biểu đồ 2. Đường cong ROC về giá trị tiên lượng số trứng thu được >15 của nồng độ E2 ngày 7



Biểu đồ 2 về tiên lượng thu >15 trứng của nồng độ E2 ngày 7, có AUC 0,838 (95%CI: 0,771-0,893, $p<0,0001$), và giá trị ngưỡng E2 ngày 7 >1098 pg/ml (độ nhạy: 81,0%, độ đặc hiệu: 73,9%).

Nồng độ LH và Progesteron trong quá trình KTBT không khác biệt giữa các nhóm thu trứng.

4. BÀN LUẬN

Tỉ lệ đáp ứng kém trong nghiên cứu này là 25%, Từ Dũ là 22% và các báo cáo trên thế giới từ 9-24%[3]. Chúng tôi chọn ngưỡng đáp ứng kém là ≤ 5 trứng, trong khi một số nghiên cứu là dưới 3-5 trứng, gây ra các kết quả không tương đồng.

Tỉ lệ đáp ứng quá mức là 13,4% tương đương tác giả Nguyễn Sa 13,2% (7/53) cũng sử dụng phác đồ đối vận [5]. Tỉ lệ quá kích trên thế giới là 25%[4], khá cao, có khả năng đó là hiệu quả của các phác đồ như Down-GnRHagonist, phác đồ Flare up...

Trong nghiên cứu này, tuổi, AFC, FSH và AMH có giá trị tiên lượng ĐƯBT, trong đó tuổi có giá trị tiên lượng đáp ứng quá mức tốt hơn là đáp ứng kém và AMH lại có giá trị tiên lượng đáp ứng kém tốt hơn đáp ứng quá mức. Hệ số tương quan với số trứng thu được giảm dần theo thứ tự: AFC, AMH, FSH và tuổi. Hầu hết đều công nhận rằng khả năng sinh sản giảm dần theo tuổi vì số lượng nang noãn ở hai buồng trứng không hề tăng thêm mà chỉ ngày càng giảm đi. Khả năng sinh sản bắt đầu giảm đi khi gần 30 tuổi, giảm rõ rệt khi quá 35 tuổi. Tuy nhiên có sự dao động lớn giữa các cá thể trong cùng một độ tuổi. Một vài giá trị ngưỡng thường được đề xuất để tiên lượng giảm khả năng sinh sản là ≥ 38 tuổi và ≥ 40 tuổi. Lớn tuổi thường giảm cả đáp ứng buồng trứng và chất lượng trứng [7],[15],[16]. So sánh giá trị tiên lượng ĐƯBT giữa tuổi với các thông số đánh giá dự trữ buồng trứng có kết quả rất khác biệt.

AFC là thăm dò đếm số nang noãn thứ cấp đầu mỗi chu kỳ KTBT qua siêu âm đầu dò âm đạo. AFC có liên quan chặt đến số trứng thu được là tương đồng với nhiều nghiên cứu [11],[17], tuy nhiên so sánh giữa giá trị tiên lượng của AFC so với các thông số khác thì không có sự đồng thuận: một số nghiên cứu cho thấy AFC có giá trị tiên lượng hơn FSH và được lý giải vì AFC là một sự phản ánh trực tiếp dự trữ buồng trứng của chính chu kỳ đang điều trị, còn FSH là phản ánh gián tiếp và chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố [14], một số nghiên cứu cũng cho thấy giá trị của AFC cao hơn cả AMH[8], ngược lại cũng có những nghiên cứu thấy rằng giá trị của AFC kém hơn FSH và AMH [9] hay giá trị của chúng không khác biệt[6]

AFC không phản ánh được nang noãn đang phát triển hay thoái triển, có sai số nhiều ở người có chỉ số này cao và bị ảnh hưởng nhiều bởi người thực hiện siêu âm. Trong nghiên cứu của chúng tôi AFC có giá trị tiên đoán cao nhất, thể hiện kỹ năng siêu âm tốt tại Trung Tâm, điều này một phần là nhờ hầu như chỉ cùng một người làm siêu âm nên đã có sự thống nhất cao.

FSH ngày 2-3 là thăm dò kinh điển về dự trữ buồng trứng, FSH tăng khi DTBT giảm, do số nang

noãn được chiêu mộ ít, ức chế tuyến yên kém nên FSH được tiết ra nhiều hơn. Ngưỡng FSH được đồng thuận cao để tiên lượng DTBT giảm là $>10\text{mIU/ml}$. FSH cơ bản thay đổi nhiều giữa các chu kỳ và giá trị tiên lượng của nó so với các thông số khác cũng không có sự đồng thuận.

AMH là thông số được ứng dụng gần đây, AMH được các tế bào hạt của các nang noãn sơ cấp, tiền hốc và có hốc nhỏ tiết ra, được đồng thuận cao là có tương quan chặt với số trứng thu được, ổn định và không phụ thuộc vào ngày chu kỳ nên AMH đang được chú ý đặc biệt [1],[10]. Giá trị AMH thường được đánh giá cao hơn các thông số khác, tuy nhiên cũng có nghiên cứu thấy tương đồng hoặc thấp hơn AFC [12][13].

Về các thông số theo dõi KTBT, trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ E2 tại tất cả các thời điểm định lượng trong quá trình KTBT đều khác biệt giữa các nhóm đáp ứng, đáp ứng càng kém thì nồng độ E2 càng thấp. Nồng độ E2 tăng dần theo thời gian KTBT và đạt nồng độ đỉnh vào ngày tiêm hCG, chính là tăng dần theo sự phát triển nang noãn. E2 được tế bào hạt của nang noãn tiết ra, nang càng phát triển thì tiết E2 càng nhiều, càng nhiều nang noãn phát triển thì nồng độ E2 huyết thanh càng cao. Nồng độ E2 ngày 7 tương quan chặt với số trứng thu được, $r = 0,58$, vì vậy E2 ngày 7 rất có giá trị để tiên lượng ĐƯBT. Đặc biệt thời điểm này vẫn còn nằm trong “cửa sổ FSH” nên rất có giá trị trong chỉnh liều Gonadotropin khi có tiên lượng đáp ứng kém hay quá mức. Chính vì vậy, từ lâu nồng độ E2 ngày 6-7 đặc biệt được quan tâm và ứng dụng trong theo dõi KTBT. Trong nghiên cứu của chúng tôi, E2 ngày 7 trung bình của nhóm thu ≤ 5 trứng là: $617,27 \pm 440,84 \text{ pg/ml}$, ngưỡng E2 ngày 7 tiên lượng thu ≤ 5 trứng là $\leq 823 \text{ pg/ml}$ (độ nhạy: 78,9%, độ đặc hiệu: 65%). Có một số tài liệu đề cập về nồng độ E2 vào khoảng thời gian này: E2 ngày 6 $< 500 \text{ pg/ml}$ ở phác đồ Down-GnRHagonist nên được bổ sung LH để cải thiện khả năng thu trứng, E2 ngày 6 $< 200 \text{ pg/ml}$ tiên lượng đáp ứng kém[3]. E2 ngày 7 cũng có giá trị tiên lượng đáp ứng quá mức với giá trị trung bình và giá trị ngưỡng được trình bày trong phần kết quả. E2 ngày hCG (E2 đỉnh) cũng rất được quan tâm vì góp phần đánh giá chất lượng trứng và tiên lượng quá kích buồng trứng. E2 đỉnh trung bình của nhóm thu ≤ 5 trứng là $1303,14 \pm 774,17 \text{ pg/ml}$, nhóm thu 6-15 trứng là $2008,46 \pm 769,57 \text{ pg/ml}$, nhóm thu >15 trứng là $2889,62 \pm 1732,98 \text{ pg/ml}$. Một số tác giả khác nêu E2 đỉnh $< 500 \text{ pg/ml}$ là đáp ứng kém[3], lý tưởng là $1000-1500 \text{ pg/ml}$, $>2000 \text{ pg/ml}$ tăng nguy cơ quá kích [2], nhưng cũng có tài liệu đưa ra ngưỡng $>6000 \text{ pg/ml}$ để cảnh báo quá

kích buồng trứng [4]. Giá trị E2 được đưa ra từ các nghiên cứu chênh lệch nhau rất nhiều là do các phác đồ KTBT khác nhau, tiêu chuẩn đáp ứng kém, trung bình và quá mức cũng khác nhau. Phác đồ Down-GnRHagonist nguy cơ quá kích cao và thường quá kích buồng trứng nặng với nồng độ E2 đỉnh rất cao, hệ quả của rất nhiều nang noãn với rất nhiều giai đoạn phát triển tiết ra. E2 đỉnh của nhóm đáp ứng quá mức của chúng tôi vẫn không quá cao, đó là ưu điểm của phác đồ đối vận và khả năng kiểm soát, cá nhân hóa KTBT hợp lý. Về sự phát triển nang noãn, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số chu kỳ có nang noãn phát triển tăng lên từ 74,3% ở ngày 7 đến 96,1% ở ngày 9. Số nang noãn ≥ 12 mm ngày 7 không khác biệt giữa nhóm đáp ứng kém và trung bình, nhưng đến ngày 9 thì số nang noãn ≥ 14 mm khác biệt giữa 2 nhóm này. Điều này chứng tỏ một số nang noãn của nhóm đáp ứng trung bình đã được chiêu mộ, chọn lọc nhưng chưa vượt trội và quan sát được về hình thái trên siêu âm ở ngày 7, và đến ngày 9 thì đã quan sát được rõ ràng. Đáp ứng trung bình có thể chưa thể hiện hình thái trên siêu âm nhưng số nang noãn được chiêu mộ, chọn lọc nhiều hơn so với nhóm đáp ứng kém vẫn đang góp phần tiết ra một lượng E2 đáng kể nên nồng độ E2 ngày 7 đã khác biệt giữa các nhóm đáp ứng. Như vậy ngày 7 có ít nang noãn ≥ 12 mm chưa hẳn là dấu hiệu của đáp ứng kém, cần được phối hợp với nồng độ E2 vào ngày này. Và vì vậy số nang noãn ≥ 12 mm ngày 7 không tiên lượng tốt số trứng thu

được, thể hiện qua hệ số tương quan $r = 0,3$.

Số nang noãn ≥ 12 mm ngày 7 ở nhóm đáp ứng quá mức đã cao hơn nhóm trung bình có ý nghĩa thống kê. Như vậy thông số nang noãn phát triển có giá trị tiên lượng đáp ứng quá mức từ ngày 7. Số nang noãn ≥ 14 mm ngày 9 tương quan rất chặt với số trứng thu được, $r = 0,7$. Những chu kỳ chưa có tiên lượng được ĐƯBT ở siêu âm ngày 7, sẽ tiên lượng được rõ ràng vào ngày 9.

Về phát triển độ dày nội mạc tử cung, đều đạt > 9 mm ngày tiêm hCG, kể cả nhóm đáp ứng kém, dù nhóm này tốc độ gia tăng độ dày niêm mạc tử cung có chậm hơn. Điều này có thể được lý giải nội mạc là cơ quan đích chịu tác dụng của Estradiol, Estradiol càng cao nội mạc càng dễ phát triển. Tuy nhiên trong chu kỳ tự nhiên, dù chỉ 1 nang noãn phát triển cũng đã có thể đạt được độ dày niêm mạc tối ưu.

5. KẾT LUẬN

Tuổi, AFC, FSH ngày 2-3 và AMH có giá trị tiên lượng số trứng thu được trong chu kỳ KTBT. Trong đó AFC có giá trị tiên lượng tốt nhất cho chính chu kỳ điều trị đó, tuổi có giá trị thấp hơn các thông số đánh giá dự trữ buồng trứng. E2 ngày 7 tiên lượng được cả thu ít trứng và quá nhiều trứng, số nang noãn ≥ 12 mm ngày 7 tiên lượng được thu quá nhiều trứng nhưng không tiên lượng được thu trứng ít hay trung bình. E2 và số nang noãn ≥ 14 mm ngày 9 tiên lượng tốt được cả ba mức độ thu trứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Ngọc Phượng (2012), "Nội tiết sinh sản nữ: cơ chế tác động và điều hòa", "Anti-Mullerian Hormone và các ứng dụng trong sức khỏe sinh sản", *Nội ti t sinh sản*, Nhà xuất bản Y học, tr 21-44.
2. Cao Ngọc Thành, Lê Minh Tâm (2011), "Kích thích buồng trứng", *Nội ti t phụ khoa và y học sinh sản*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr 136-162.
3. Cao Ngọc Thành, Lê Minh Tâm (2011), "Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng", *Nội ti t phụ khoa và y học sinh sản*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr 155-161.
4. Cao Ngọc Thành, Lê Minh Tâm (2011), "Các biến chứng trong điều trị vô sinh", *Nội ti t phụ khoa và y học sinh sản*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr 301-313.
5. Lê Viết Nguyễn Sa, Cao Ngọc Thành (2013) "Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ FSH, E2, AMH huyết thanh và chỉ số AFC với đáp ứng kích thích buồng trứng ở bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm", *Tạp chí Phụ Sản, tập 11(04)*, tr. 20-25.
6. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*. 2009;91 (3):705-14.
7. Browne H.N, Amstrong A., DeCherney A. Infertility treatment in perimenopausal women: ethical considerations, In Rizk B. (eds), *Infertility and Assisted Reproduction*, Cambridge University Press 2008; Chapter 72, 723-727.
8. Eldar-Geva et al (2005), "Dynamic assays of inhibin B, anti-mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome", *Human Reproduction* 20 (11): 3178-3183.
9. Ficioglu C. et al (2005), "Early follicular anti-mullerian hormone as an indicator of ovarian reserve", *Fertility and Sterility* 85 (3):592-596, March 2006.
10. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. Anti-Mullerian

hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin endocrinol Metab.* 2006;91(10):4057–63.

11. Himabindu Y. et al (2013), “Anti-Mullerian hormone and antral count as predictors of ovarian response in assisted reproduction”, *J Hum ReprodSci* 2013; 6: 27-31.

12. Kwee J. et al (2006), “Evaluation of anti-mullerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve”, *Fertility and Sterility* 90 (3):737-743.

13. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS. ESHRE Special Interest Group for Reproductive Endocrinology - AMH Round Table: Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod.* 2009;24(9):2264–75.

14. Nahum R, Shifren JL, Chang YC, Leykin L, Isaacson

K, Toth TL. Antral follicle assessment as a tool for predicting outcome in IVF - is it a better predictor than age and FSH? *J Assist Reprod Genet.* 2001;18(3):151–5.

15. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *JAMA* 1992; 268:1275.

16. Van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, et al. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 79:482.

17. Wu Cheng Hsuan et al. (2009), “Serum anti-Mullerian hormone predicts ovarian response and cycle outcome in IVF patients”, *J Assist Reprod Gene* 2009 July; 26 (7): 383-389.