

SO SÁNH GIÁ TRỊ DỰ ĐOÁN CỦA AMH, FSH VÀ AFC ĐỐI VỚI ĐÁP ỨNG KÉM VÀ HỦY CHU KỲ DO KHÔNG NANG PHÁT TRIỂN Ở BỆNH NHÂN THỤ TINH ỚNG NGHIỆM

Vương Thị Ngọc Lan, Võ Minh Tuấn
 Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

Tóm tắt

Giới thiệu: Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng (KTBT) có liên quan với số noãn thu được ít và tỉ lệ có thai thấp. Dự đoán đáp ứng kém trước điều trị có ý nghĩa quan trọng trong tư vấn và điều trị cho bệnh nhân, giảm gánh nặng tâm lý, thể chất và chi phí cho họ khi điều trị thụ tinh trong ống nghiệm.

Mục tiêu: So sánh giá trị của AMH, FSH, AFC và xác định giá trị ngưỡng của các xét nghiệm này trong dự đoán đáp ứng kém với KTBT.

Phương pháp: Nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu trên 820 bệnh nhân. Mỗi bệnh nhân được thực hiện cả 3 xét nghiệm AMH, FSH và AFC vào ngày thứ 2 của chu kỳ kinh. Đáp ứng kém được chẩn đoán ở 2 mức độ: ≤ 3 noãn chọc hút được và hủy chu kỳ do không nang noãn phát triển.

Kết quả: Tỉ lệ đáp ứng kém (≤ 3 noãn) là 13,8% và hủy chu kỳ là 3,4%. AMH có giá trị dự đoán tốt nhất, kế đến là AFC và sau cùng là FSH. AMH $\leq 1,25$ ng/ml (độ nhạy 86,7%, độ đặc hiệu 84,8%) dự đoán đáp ứng kém; AMH $\leq 0,77$ ng/ml (độ nhạy 96,4%, độ đặc hiệu 84,4%) dự đoán hủy chu kỳ.

Kết luận: AMH có giá trị tốt nhất trong dự đoán đáp ứng kém và hủy chu kỳ. Việc áp dụng kết quả nghiên cứu và giá trị ngưỡng của xét nghiệm vào thực hành lâm sàng cần xem xét thêm điều kiện của trung tâm và các dữ kiện lâm sàng khác của bệnh nhân.

Từ khóa: Giá trị dự đoán, AMH, FSH, AFC, đáp ứng kém với kích thích buồng trứng

Abstract

A COMPARISON OF THE ACCURACY OF AMH, FSH, AND AFC FOR PREDICTING POOR OVARIAN RESPONSE AND CYCLE CANCELLATION IN IN-VITRO FERTILIZATION

Introduction: Poor ovarian response to controlled ovarian stimulation is associated with low numbers of oocytes retrieved and low pregnancy rate. Prediction of ovarian response is vital for the pre-treatment counseling and management of these patients, reducing their psychological, physical and financial burden.

Objectives: To compare the accuracy of AMH, FSH, and AFC and to identify their cut-offs for predicting ovarian response.

Methods: A prospective cohort study was conducted on 820 patients. Each patient had AMH, FSH and AFC measured on cycle day 2. Poor ovarian response was diagnosed when patients had ≤ 3 oocytes retrieved or had the cycle cancelled due to no follicular development.

Results: The rate of poor response was 13.8% and cycle cancellation was 3.4%. The AMH test was the most accurate in predicting poor ovarian response, followed by AFC, and the least accurate predictive test was the FSH. AMH ≤ 1.25 ng/ml predicted poor ovarian response of ≤ 3 oocytes with a sensitivity of 86.7% and specificity of 84.8%; AMH ≤ 0.77 ng/ml predicted cycle cancellation with a sensitivity of 96.4% and specificity of 84.5%.

Conclusion: AMH has the highest accuracy in predicting poor ovarian response. Clinicians who adopt the study results and cut-off values into clinical practice should further consider the capability of the center and other patients' information in order to counsel the patients about the possibility of being poor responders, their success rate, their choice of treatment methods, and the appropriate protocol and dosage of FSH for ovarian stimulation.

Keywords: predictive value, AMH, FSH, AFC, poor ovarian response

Đặt vấn đề

Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng (KTBT) xảy ra trong khoảng 10-20% chu kỳ điều trị thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) [3]. Đáp ứng kém là từ dùng để chỉ nhóm bệnh nhân có ít nang noãn phát triển, có ít noãn chọc hút được, và do đó, cơ hội có

thai từ chu kỳ điều trị rất thấp. Tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng kém rất thay đổi tùy theo nghiên cứu. Gần đây, Hiệp hội Sinh sản người và Phôi học Châu Âu đã thống nhất tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng kém nhằm tạo sự đồng thuận giữa các nghiên cứu, từ đó, có thể sử dụng và so sánh kết quả của các nghiên

cứu để tìm ra chiến lược điều trị thích hợp cho các bệnh nhân này [3].

Đáp ứng buồng trứng kém đưa đến kết quả có thai thấp, là một nguyên nhân chính gây bỏ dở điều trị, tác động sâu sắc đến tâm lý và tổn kém chi phí điều trị cho bệnh nhân. Dự đoán đáp ứng kém với kích thích buồng trứng có vai trò quan trọng trong việc tư vấn cho bệnh nhân trước điều trị thụ tinh ống nghiệm về cơ hội có thai của họ, về khả năng xin trứng nhằm cải thiện số lượng trứng, số phôi và cơ hội có thai, từ đó, giảm gánh nặng về vật chất và tinh thần cho bệnh nhân cũng như giảm tỉ lệ bỏ dở điều trị của thụ tinh ống nghiệm. Có khá nhiều nghiên cứu về dự đoán đáp ứng kém với kích thích buồng trứng, tuy nhiên, việc ứng dụng các kết quả nghiên cứu vào thực hành lâm sàng còn khó khăn do sự khác biệt về tiêu chuẩn chẩn đoán, các bộ kit xét nghiệm được sử dụng khác nhau, cỡ mẫu của nghiên cứu khá nhỏ và các giá trị ngưỡng được xác định để chẩn đoán đáp ứng kém cũng rất khác nhau.

Tại Việt Nam, thụ tinh ống nghiệm ngày càng phát triển. Nhu cầu dự đoán đáp ứng buồng trứng, từ đó, cá thể hóa từng bệnh nhân khi kích thích buồng trứng là cần thiết nhằm giảm gánh nặng điều trị, tăng hiệu quả và giảm biến chứng cho bệnh nhân. Các khảo sát thường được các trung tâm thụ tinh trong ống nghiệm ở Việt Nam sử dụng để dự đoán đáp ứng buồng trứng gồm: FSH, AFC và gần đây là AMH. Số lượng nghiên cứu dự đoán đáp ứng kém với kích thích buồng trứng ở Việt Nam còn rất hạn chế. Một số nghiên cứu về vấn đề này ghi nhận AMH, FSH và AFC trước điều trị [7,11] là các yếu tố liên quan và dự đoán đáp ứng kém. Chưa có nghiên cứu nào so sánh giá trị dự đoán của 3 xét nghiệm FSH, AMH và AFC đối với đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm so sánh giá trị dự đoán đáp ứng kém với kích thích buồng trứng và xác định các giá trị ngưỡng chẩn đoán đáp ứng kém của các xét nghiệm FSH, AMH và AFC. Mục tiêu của nghiên cứu là:

1. So sánh giá trị dự đoán của các xét nghiệm AMH, FSH và AFC đối với đáp ứng kém với kích thích buồng trứng thụ tinh ống nghiệm.

2. Xác định giá trị ngưỡng của các xét nghiệm AMH, FSH và AFC trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém.

Phương pháp nghiên cứu

1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu.

2. Đối tượng nghiên cứu:

Tiêu chuẩn nhận:

• Tuổi ≤ 45 , BMI ≤ 25 kg/m²

• Kích thích buồng trứng thụ tinh ống nghiệm lần đầu bằng phác đồ GnRH đối vận

• Đồng ý tham gia vào nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại

• Có sử dụng thuốc kích thích buồng trứng trong vòng 2 tháng trước lần điều trị này

• Rối loạn nội tiết như tăng Prolactin máu, bệnh lý tuyến giáp, suy tuyến yên, hội chứng buồng trứng đa nang

• Các bệnh nhân không hoàn thành kích thích buồng trứng ví lý do cá nhân mà không vì lý do đáp ứng kém với KBTB

3. Địa điểm và thời gian tiến hành nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại đơn vị Hỗ trợ Sinh sản Bệnh viện An Sinh từ tháng 12/2012 đến tháng 12/2013.

4. Phương pháp tiến hành

• **Định lượng AMH, FSH và AFC:** được thực hiện vào ngày 2 của chu kỳ kinh. Bệnh nhân được rút 3 ml máu cho vào ống nghiệm không có chất chống đông, sau đó, tách huyết thanh trong vòng 1 giờ sau khi lấy máu để định lượng FSH và AMH. Mẫu huyết thanh sau đó được trữ lạnh ở -20°C . Xét nghiệm được thực hiện trong vòng 24 giờ sau khi lấy máu. Định lượng FSH được thực hiện bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang (Electrochemiluminescence, Roche, Đức). Định lượng AMH trong máu được thực hiện sử dụng AMH Gen II Elisa assay (Beckman Coulter, Mỹ). Đếm AFC được thực hiện bằng siêu âm đầu dò âm đạo với tần số 7,5 MHz (Capasee II, Toshiba, Nhật).

• **Kích thích buồng trứng:** Kích thích buồng trứng được thực hiện với phác đồ GnRH đối vận. Bệnh nhân được tiêm FSH tái tổ hợp (Gonal F, Merck-Serono, Mỹ) dưới da bụng từ ngày thứ 2 của chu kỳ kinh. GnRH đối vận (Cetrotide, Merck-Serono, Mỹ) được bắt đầu tiêm dưới da bụng từ ngày 5 của FSH với liều 0,25mg/ngày cho đến ngày khởi động trưởng thành noãn. Liều đầu FSH: được xác định dựa trên tuổi của bệnh nhân. Nếu bệnh nhân < 36 tuổi, liều đầu 225 IU/ngày; bệnh nhân ≥ 36 tuổi thì sử dụng liều đầu 300 IU/ngày [8]

• **Chọc hút noãn, thụ tinh và chuyển phôi:** Chọc hút noãn được tiến hành 36 giờ sau tiêm thuốc gây trưởng thành noãn. Thụ tinh được thực hiện bằng phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI). Chuyển phôi được thực hiện 2 ngày sau chọc hút noãn. Thử thai được thực hiện 14 ngày sau chuyển phôi. Thai lâm sàng được xác nhận khi có túi thai có phôi và hoạt động tim thai trong buồng tử cung.

5. Cỡ mẫu

Với mục tiêu chính là so sánh giá trị của AMH, FSH và AFC trong dự đoán đáp ứng kém với buồng trứng,

cỡ mẫu được tính theo công thức so sánh độ chính xác của 2 xét nghiệm bằng cách so sánh diện tích dưới đường cong (AUC) của hai đường cong ROC. Trước tiên, cỡ mẫu được tính theo công thức tính cỡ mẫu để so sánh 2 diện tích dưới đường cong ROC dành cho thiết kế không bắt cặp, sau đó được hiệu chỉnh cho thiết kế bắt cặp vì các xét nghiệm được thực hiện trên cùng một bệnh nhân. Cỡ mẫu cuối cùng được hiệu chỉnh cho tỉ lệ mất mẫu dự đoán là 10%.

Tỉ lệ đáp ứng buồng trứng kém là 14,8% [11]. Các diện tích dưới đường cong của các xét nghiệm dự đoán đáp ứng kém với KTBT là: của AMH là 0,97 [11], của FSH là 0,83 [5] và của AFC là 0,83 [5]. Thay vào các công thức trên, cỡ mẫu tính được là 162 bệnh nhân. Cỡ mẫu sau khi hiệu chỉnh mất mẫu 10% là 180 bệnh nhân. Ngoài ra, để khử yếu tố gây nhiễu kết quả đáp ứng buồng trứng là liều đầu FSH, cỡ mẫu tối thiểu cuối cùng cần thu thập là 360 (gồm 180 bệnh nhân cho nhóm bệnh nhân < 36 tuổi được dùng liều đầu FSH là 225 IU/ngày và 180 bệnh nhân cho nhóm bệnh nhân ≥ 36 tuổi được dùng liều đầu FSH là 300 IU/ngày).

6. Các biến số cần nghiên cứu

- Biến số nền: tuổi, BMI, thời gian vô sinh, loại vô sinh, chỉ định TTTON
- Biến số độc lập: AMH, FSH, AFC, tổng liều FSH, thời gian KTBT
- Biến số phụ thuộc: tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém (ở 2 mức độ gồm ≤ 3 noãn chọc hút được và không có nang phát triển ở N5 của KTBT phải hủy chu kỳ điều trị), tỉ lệ thai lâm sàng, tỉ lệ quá kích buồng trứng

7. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

Số liệu được thu thập thông qua bảng thu thập số liệu và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 19.0 và MedCalc 12.0. Số liệu được trình bày bằng các bảng, biểu phù hợp. Giá trị p < 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

Kết quả

Từ tháng 12/2012 đến 12/2013, có 820 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu. Có 2 bệnh nhân hủy chu kỳ do lý do cá nhân (0,2%). Có 790 bệnh nhân được chọc hút noãn và 719 bệnh nhân có chuyển phôi. Có 28 bệnh nhân hủy chu kỳ do không có nang noãn phát triển, chiếm tỉ lệ 3,4%. Số bệnh nhân đáp ứng kém (≤ 3 noãn chọc hút được) là 113, chiếm tỉ lệ 13,8%.

1. Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu này là 35,03 ± 5 với BMI (kg/m²) 20,96 ± 1,94. Thời gian vô sinh trung bình là 48 tháng. Chỉ định TTTON gồm

tai vôi (22%), do chồng (43,2%), chưa rõ nguyên nhân (15,8%), lớn tuổi (10,4%) và khác (8,7%). Trung vị và khoảng tứ phân vị của các xét nghiệm dự đoán đáp ứng buồng trứng trước KTBT như sau: AMH 2,37ng/ml (1,11-4,34), FSH 6,89 IU/L (5,82-8,62) và AFC 9 (5-14).

2. Kết quả kích thích buồng trứng

Kết quả kích thích buồng trứng và tạo phôi được phân tích trên các bệnh nhân hoàn thành kích thích buồng trứng và có chọc hút noãn, gồm 790 bệnh nhân. Thời gian kích thích buồng trứng trung bình là 8,96 ± 1,4 ngày với tổng liều FSH sử dụng trung bình là 2346 ± 516 IU. Nồng độ estradiol ở ngày khởi động trưởng thành noãn có trung vị là 2668 pg/ml (Khoảng tứ phân vị: 1328 – 6621). Số noãn chọc hút được là 10,5 ± 6,8, số noãn trưởng thành là 8,8 ± 5,7 và số phôi tạo được là 6,3 ± 4,5.

3. Kết quả chuyển phôi

Có 719 trường hợp được chuyển phôi. Số phôi chuyển trung bình là 3,02 ± 0,9 (1 – 5). Số phôi dư được trữ lạnh trung bình là 1,6 ± 2,7 (0 – 16).

Tỉ lệ thai lâm sàng chung tính trên số chu kỳ nhận vào nghiên cứu là 31,3% (256/818), tính trên số trường hợp có chuyển phôi là 35,6% (256/719). Tỉ lệ đa thai (≥ 2 thai), thai lưu, thai ngoài tử cung lần lượt là 7,5%, 2% và 1%. Tỉ lệ làm tổ của phôi (được tính bằng tổng số túi thai trên siêu âm/tổng số phôi chuyển) là 15,6% (339/2171). Có 4 trường hợp quá kích buồng trứng được ghi nhận, chiếm tỉ lệ 0,5%, trong đó 2 trường hợp mức độ trung bình và 2 trường hợp nhẹ.

Có 113 trường hợp đáp ứng kém ≤ 3 noãn chọc hút được, tỉ lệ 13,8%. Tỉ lệ có thai ở nhóm đáp ứng kém là 8% (9/113), trong khi đó, ở nhóm không đáp ứng kém là 36,5% (247/677).

4. So sánh giá trị của AMH, FSH và AFC trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém

Đáp ứng kém trong nghiên cứu này được chúng tôi đánh giá ở 2 mức độ gồm (1) các bệnh nhân đáp ứng kém trầm trọng, không có nang phát triển khi tiêm thuốc kích thích buồng trứng, nhóm này được gọi là nhóm hủy chu kỳ do không nang phát triển và (2) các bệnh nhân có nang phát triển ít, được thực hiện chọc hút noãn nhưng có ≤ 3 noãn thu được.

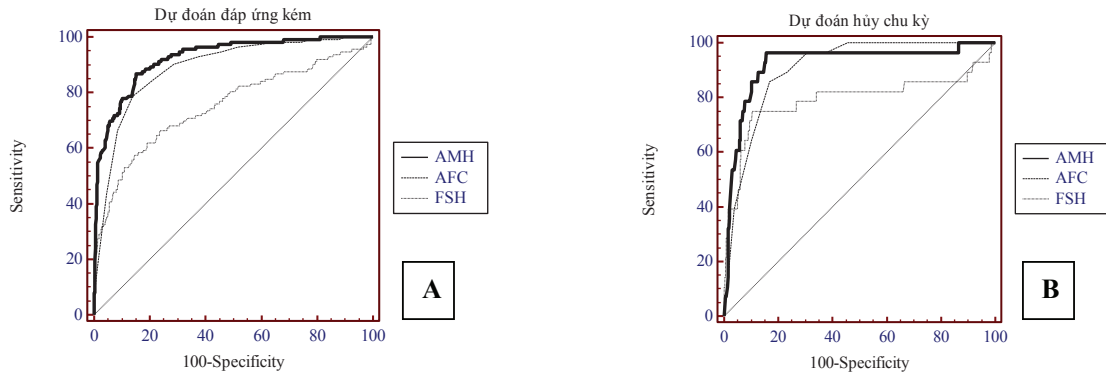
Bảng 1. Diện tích dưới đường cong ROC của các xét nghiệm AMH, FSH và AFC dự đoán đáp ứng buồng trứng kém (≤ 3 noãn) và hủy chu kỳ do không nang phát triển

Xét nghiệm	Dự đoán đáp ứng kém (≤ 3 noãn)			Dự đoán hủy chu kỳ do không nang phát triển		
	AUC	95% KTC	p	AUC	95% KTC	p
AMH	0,92	0,90-0,95	<0,01	0,92	0,86-0,98	<0,01
FSH	0,75	0,69-0,80	<0,01	0,79	0,67-0,91	<0,01
AFC	0,88	0,85-0,92	<0,01	0,91	0,87-0,94	<0,01

Bảng 2. Giá trị ngưỡng các xét nghiệm AMH, FSH và AFC dự đoán đáp ứng buồng trứng kém (≤ 3 noãn) và hủy chu kỳ do không nang phát triển

Xét nghiệm	Dự đoán đáp ứng kém (≤ 3 noãn)					Dự đoán hủy chu kỳ do không nang phát triển				
	Giá trị ngưỡng	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV	Giá trị ngưỡng	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV
AMH (ng/ml)	$\leq 1,25$	86,7%	84,8%	48,8	97,5	$\leq 0,77$	96,4%	84,4%	18,0	99,9
FSH (IU/L)	$> 8,94$	57,5%	85,4%	39,6	92,3	$> 10,7$	75%	89,6%	20,4	99,0
AFC	≤ 5	78,7%	85,9%	48,4	96,0	≤ 4	85,7%	83,1%	15,3	99,4

PPV: giá trị dự đoán dương; NPV: giá trị dự đoán âm



Biểu đồ 1. So sánh diện tích dưới đường cong ROC (AUC) của AMH, FSH và AFC trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém (≤ 3 noãn) (A) và trong dự đoán hủy chu kỳ do không nang phát triển (B)

Khi so sánh sự khác biệt giữa các diện tích dưới đường cong (AUC) của AMH, FSH và AFC trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém (≤ 3 noãn), kết quả cho thấy AMH có độ chính xác cao nhất, kế đến là AFC và cuối cùng là FSH ($p < 0,001$) (biểu đồ 1A) (phương pháp Hanley & McNeil). Với dự đoán khả năng hủy chu kỳ do không nang phát triển, AUC của AMH lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với FSH, nhưng không khác so với AFC, đồng thời AUC của AFC cũng không khác biệt so với FSH (biểu đồ 1B). Như vậy có thể nói AMH có độ chính xác cao nhất trong dự đoán đáp ứng kém và hủy chu kỳ, tiếp theo là AFC và cuối cùng là FSH.

Bàn luận

Tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng kém

Tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng kém là rất khác nhau giữa các trung tâm, có nơi dựa trên số noãn thu được, có nơi chọn số nang phát triển hay tỉ lệ hủy chu kỳ điều trị... Do đó, việc sử dụng kết quả của các nghiên cứu vào thực hành lâm sàng gặp nhiều khó khăn. Gần đây, Hiệp hội Sinh sản người và Phôi học Châu Âu đã họp tại Bologna năm 2011 và đưa ra đồng thuận về tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng kém (tiêu chuẩn Bologna) dựa trên các xét nghiệm khảo sát dự trữ buồng trứng và các yếu tố tiên lượng đáp ứng buồng trứng [3]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn tiêu chuẩn đáp ứng kém theo Bologna để thống nhất với các trung tâm khác về tiêu chuẩn chẩn đoán và có thể so sánh kết quả của nghiên cứu này với

các nghiên cứu khác. Ngoài ra, chúng tôi cũng phân tích thêm trên nhóm bệnh nhân đáp ứng kém trầm trọng, phải hủy chu kỳ vì không có nang phát triển với mong muốn có thể tiên lượng những bệnh nhân nào thuộc nhóm này từ trước khi KTBT để tư vấn họ về việc hủy chu kỳ có thể xảy ra, xem xét khả năng xin hoãn hơn là KTBT, giảm chi phí sử dụng thuốc KTBT cho bệnh nhân.

Giá trị AMH, FSH và AFC trong dự đoán đáp ứng kém và hủy chu kỳ do không nang phát triển

Nghiên cứu này ghi nhận cả 3 xét nghiệm AMH, FSH và AFC đều có giá trị dự đoán đáp ứng kém và hủy chu kỳ. Trong cả 3 xét nghiệm này, AMH có giá trị tốt nhất, kế đến là AFC và cuối cùng là FSH. Trong một phân tích gộp được thực hiện bởi Broer và cs. (2009) [1], tác giả so sánh giá trị của AMH và AFC trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém, ghi nhận AMH và AFC có độ chính xác tương đương nhau. Tuy nhiên, các nghiên cứu được chọn vào phân tích gộp sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán kém lại không thống nhất. Một nghiên cứu khác tại Việt Nam cũng ghi nhận AMH có liên quan chặt chẽ nhất với số noãn thu được so với AFC và FSH, tuy nhiên, nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ (53 bệnh nhân) và tiêu chuẩn chẩn đoán khác với chúng tôi (< 5 noãn) [5].

Giá trị ngưỡng của các xét nghiệm AMH, FSH và AFC trong nghiên cứu này khác với các giá trị ngưỡng tìm được từ các nghiên cứu khác trên thế giới. Thật ra, vẫn chưa có giá trị ngưỡng chung của các xét nghiệm này trên thế giới trong dự đoán đáp ứng kém, nguyên

nhân chủ yếu do các nghiên cứu sử dụng các bộ kit xét nghiệm AMH và FSH, kỹ thuật thực hiện AFC và tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng kém cũng khác nhau. Ngoài ra, giá trị AMH còn có thể thay đổi theo chủng tộc và đặc điểm bệnh nhân [9]. Nghiên cứu này thực hiện trên cỡ mẫu lớn 820 bệnh nhân, ghi nhận AMH $\leq 1,25$ ng/ml (Gen II assay) dự đoán đáp ứng kém ≤ 3 noãn (độ nhạy 86,7%, độ đặc hiệu 84,8%). Theo La Marca 2013, tổng hợp từ các nghiên cứu đã đăng tải, giá trị ngưỡng của AMH trong khoảng từ $< 0,7-1,3$ ng/ml có thể chấp nhận được trong dự đoán đáp ứng kém [6].

Giá trị ngưỡng của AFC cũng thay đổi rất nhiều giữa các nghiên cứu, thay đổi từ < 5 đến < 7 [6]. Sự khác biệt này liên quan chủ yếu đến kỹ thuật thực hiện AFC. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận giá trị ngưỡng AFC dự đoán đáp ứng kém là ≤ 5 (độ nhạy 78,7%, đặc hiệu 85,9%), cũng khá giống với kết quả các nghiên cứu trên.

Theo Esposito 2002, FSH $> 11,4$ IU/L có giá trị dự đoán ≤ 4 noãn chọc hút được [2]. Nghiên cứu của chúng tôi có giá trị ngưỡng của FSH thấp hơn, có thể do tiêu chuẩn chẩn đoán khác với Esposito. Ngoài ra, FSH được đánh giá là có độ chính xác không cao trong dự đoán đáp ứng buồng trứng [2]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận FSH có giá trị dự đoán thấp nhất.

Điểm mạnh và yếu của nghiên cứu

Điểm mạnh của nghiên cứu là chúng tôi thực hiện trên cỡ mẫu lớn, 820 bệnh nhân. Mặc dù cỡ mẫu tối thiểu cần thiết chỉ là 360, nhưng nghiên cứu này trong khuôn khổ của nghiên cứu dự đoán đáp ứng buồng trứng chung, gồm cả đáp ứng kém và nhiều, do đó, số bệnh nhân thu nhận vào nghiên cứu lớn hơn. Thiết kế nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu đem lại tính khách quan cho kết quả và các phân tích, hơn nữa tỉ lệ mất mẫu của nghiên cứu này rất thấp (ngưng điều trị do nguyên nhân không liên quan đến đáp ứng buồng trứng) là 0,2%.

Quy trình thực hiện xét nghiệm trong nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện nghiêm ngặt do đó, kết quả đáng tin cậy. Một số báo cáo gần đây ghi nhận, giá trị xét nghiệm AMH không ổn định khi các điều kiện sau đây không được đảm bảo: (i) mẫu máu phải được tách huyết thanh trong vòng 8 tiếng ở nhiệt độ phòng, (ii) nếu xét nghiệm không được thực hiện ngay thì mẫu huyết thanh phải được trữ lạnh ở nhiệt độ phù hợp từ -20°C đến -80°C , (iii) xét nghiệm nên được thực hiện trong vòng 1 tuần sau khi thu nhận mẫu [4].

Hạn chế của nghiên cứu này liên quan đến việc chọn “tiêu chuẩn vàng” để so sánh giá trị dự đoán của các xét nghiệm. Tiêu chuẩn vàng trong nghiên cứu này là số noãn chọc hút được mà số noãn lại bị tác động bởi các

yếu tố gây nhiễu chính là liều thuốc FSH sử dụng để KTBT và kỹ thuật chọc hút noãn. Chúng tôi chọn số noãn vì các lý do (i) theo nhiều nghiên cứu, số noãn được xem là một kết cục gián tiếp (kết cục thay thế) của thai lâm sàng [10] bởi vì thai lâm sàng còn chịu nhiều tác động khác nữa như chất lượng tinh trùng, chất lượng phôi,... nên khó tìm được yếu tố dự đoán trực tiếp tỉ lệ thai lâm sàng từ trước khi bắt đầu điều trị, (ii) tiêu chuẩn đáp ứng kém được sử dụng hiện nay dựa trên số noãn chọc hút được, (iii) đa số các nghiên cứu về lĩnh vực này đều sử dụng số noãn chọc hút được, do đó, nghiên cứu của chúng tôi sẽ dễ dàng so sánh kết quả với các nghiên cứu khác.

Để loại yếu tố gây nhiễu là liều FSH sử dụng KTBT, chúng tôi tăng cỡ mẫu lên gấp đôi, thực hiện lấy mẫu ở cả 2 nhóm nhận liều FSH khác nhau (225 IU và 300 IU). Về tác động của kỹ thuật chọc hút noãn trên số noãn thu được, thật ra, yếu tố gây nhiễu này không tác động lên kết quả so sánh giữa các xét nghiệm vì các xét nghiệm được thực hiện trên cùng một bệnh nhân. Tuy nhiên, kỹ thuật chọc hút noãn có thể tác động lên số noãn thu được, làm thay đổi tỉ lệ đáp ứng kém. Để hạn chế tác động của yếu tố gây nhiễu này, tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu này đều được thực hiện chọc hút noãn bởi một người (người thực hiện đề tài), có kinh nghiệm chọc hút noãn trên 15 năm với số ca thực hiện trên 15.000 trường hợp.

Ứng dụng kết quả nghiên cứu vào lâm sàng

Nghiên cứu tìm thấy AMH có giá trị dự đoán tốt nhất, kế đến là AFC và cuối cùng là FSH trong dự đoán đáp ứng buồng trứng. Do đó, các trung tâm TTTON chỉ cần thực hiện AMH để dự đoán đáp ứng kém, nếu không có điều kiện xét nghiệm AMH, có thể chỉ thực hiện AFC, nhằm giảm chi phí xét nghiệm cho bệnh nhân. Trong thực tế lâm sàng, đôi khi giá trị của các xét nghiệm khảo sát dự trữ buồng trứng không tương đồng với nhau như một số trường hợp AMH thấp nhưng FSH bình thường,... Áp dụng kết quả của nghiên cứu này, các bác sĩ sẽ dựa vào kết quả của xét nghiệm nào có giá trị dự đoán tốt nhất để sử dụng.

Tỉ lệ thai lâm sàng của nhóm đáp ứng kém (≤ 3 noãn) trong nghiên cứu này là thấp, khoảng 8%, so với không đáp ứng kém là 36,5%. Như vậy, việc dự đoán đáp ứng kém trước khi điều trị là hết sức có ý nghĩa trong tư vấn chiến lược điều trị, sử dụng phác đồ và liều thuốc KTBT phù hợp cũng như chuẩn bị tâm lý cho bệnh nhân, cho họ biết về cơ hội thành công của mình. Ngoài ra, nghiên cứu này cũng dự đoán tình trạng đáp ứng kém trầm trọng, phải hủy chu kỳ do không nang phát triển. Các bệnh nhân có AMH $\leq 0,77$ ng/ml, AFC ≤ 4 hay FSH $> 10,7$ IU/L nên

được tư vấn biện pháp xin noãn để cải thiện kết quả. Các giá trị ngưỡng của các xét nghiệm AMH, FSH và AFC trong nghiên cứu này được thực hiện trên một cỡ mẫu lớn người Việt Nam, có các đặc điểm nhân chủng học của người Việt Nam và bộ kit xét nghiệm được sử dụng là loại mới nhất (AMH Gen II assay), do đó, có thể áp dụng để dự đoán đáp ứng kém cho bệnh nhân người Việt Nam. Một vấn đề của các giá trị ngưỡng của các xét nghiệm là giá trị dự đoán dương khá thấp, trong khi giá trị dự đoán âm khá cao. Như vậy, khi sử dụng các xét nghiệm và giá trị ngưỡng để tư vấn cho bệnh nhân trước điều trị, cần xem xét thêm các dữ kiện lâm sàng khác của bệnh nhân.

Tài liệu tham khảo

1. Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJM (2011). AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 17 (1):46-54.
2. Esposito MA, Coutifaris C, Barnhart KT (2002). A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. *Hum Reprod* 17(1):118-123.
3. Ferraretti, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L (2011). EHSRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 26(7):1616-1624.
4. Han X, McShane M, Sahertian R, White C, Ledger W (2013). Pre-mixing samples Pre-mixing samples with assay buffer is an essential pre-requisite for reproducible Antimüllerian Hormone (AMH) measurement using the Beckman Coulter Gen II assay (Gen II). *Hum. Reprod.* 28 (suppl 1): i176-i178, doi:10.1093/humrep/det181.
5. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, de Jong F, Lambalk C (2008). Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril* 90(3):737-43.
6. La Marca A and Sunkara SK (2013). Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update*, 20:124-40.

Kết luận

- AMH có giá trị dự đoán đáp ứng kém với KTBT tốt nhất, kế đến là AFC và cuối cùng là FSH. - - AMH $\leq 1,25$ ng/ml dự đoán đáp ứng kém (≤ 3 noãn) với độ nhạy 86,7% và độ đặc hiệu 84,8%. - AMH $\leq 0,77$ ng/ml dự đoán hủy chu kỳ với độ nhạy 96,4% và độ đặc hiệu 84,4%. Khi áp dụng kết quả nghiên cứu với các giá trị ngưỡng được xác định vào thực hành lâm sàng, cần lưu ý xem xét thêm điều kiện của trung tâm và các dữ kiện lâm sàng khác của bệnh nhân để tư vấn cho họ về khả năng đáp ứng kém, cơ hội thành công, chọn lựa biện pháp điều trị, sử dụng phác đồ và liều thuốc FSH phù hợp để KTBT.

7. Lê Viết Nguyên 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* 11(4):20-25.

8. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles—implications for individualization of therapy. *Hum Reprod* 2007;22:2414–2421.

9. Seifer DB, Golub ET, Lambert-Messerlian G, Benning L, Anastos K, Watts DH, Cohen MH, Karim R, Young MA, Minkoff H et al (2008). Variations in serum müllerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women. *Fertil Steril* 92(5):1674-8.

10. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A (2011). Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400135 treatment cycles. *Hum Reprod* 26(7):1768-1774.

11. Vương Thị Ngọc Lan, Giang Huỳnh Nhu, Hồ Mạnh Tường (2012). Tương quan giữa nồng độ anti-müllerian hormone và đáp ứng buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm. *Tạp chí Y học TPHCM*, tập 16, phụ bản số 1, chuyên đề Sức khỏe Sinh sản và Bà mẹ - Trẻ em, 201 – 210.