

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

VƯƠNG THỊ NGỌC LAN

**GIÁ TRỊ CÁC XÉT NGHIỆM AMH, FSH VÀ AFC
DỰ ĐOÁN ĐÁP ỨNG BUỒNG TRỨNG
TRONG THỤ TINH ỒNG NGHIỆM**

Chuyên ngành: Sản phụ khoa

Mã số: 62720131

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Thành phố Hồ Chí Minh - Năm 2016

Công trình được hoàn thành tại

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học

PGS. TS. VÕ MINH TUẤN

Phản biện 1. GS. TS. Trần Thị Phương Mai

Trường Đại học Y Hà Nội

Phản biện 2. PGS. TS. Nguyễn Ngọc Thoa

Bệnh viện Bru Điện TP.HCM

Phản biện 3. PGS. TS. Nguyễn Duy Phong

Đại học Y Dược TP.HCM

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Trường họp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

Vào hồi 8 giờ 30 phút, ngày 29 tháng 02 năm 2016.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP.HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP.HCM

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

ĐẶT VẤN ĐỀ

Kích thích buồng trứng (KTBT) là công đoạn quan trọng trong thụ tinh ống nghiệm (TTON). KTBT làm tăng số lượng noãn thu được, là điều kiện cần để chuẩn bị tốt nhất cho các bước tiếp theo như tạo phôi và chọn lựa phôi chuyển vào buồng tử cung nhằm gia tăng cơ hội có thai cho chu kỳ điều trị. Dự đoán đáp ứng của buồng trứng với KTBT có ý nghĩa lớn, là cơ sở để tư vấn trước điều trị cho bệnh nhân về các nguy cơ của KTBT như đáp ứng buồng trứng kém phải hủy chu kỳ điều trị, đáp ứng buồng trứng nhiều và quá kích buồng trứng. Chúng tôi thực hiện luận án: **“Giá trị các xét nghiệm AMH, FSH và AFC dự đoán đáp ứng buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm”** với các mục tiêu nghiên cứu sau:

1. So sánh giá trị của các xét nghiệm AMH, FSH và AFC để dự đoán đáp ứng buồng trứng kém hoặc nhiều trong thụ tinh ống nghiệm.
2. Xác định giá trị ngưỡng của các xét nghiệm AMH, FSH và AFC để dự đoán đáp ứng buồng trứng kém hoặc nhiều ở bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm.
3. Xây dựng mô hình dự đoán đáp ứng buồng trứng kém hoặc nhiều ở bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm.

TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Tại Việt Nam, kỹ thuật thụ tinh ống nghiệm (TTON) ngày càng phổ biến với số chu kỳ điều trị tăng qua từng năm. Dự đoán đáp ứng buồng trứng được thực hiện dựa trên các xét nghiệm AMH, FSH và AFC. Giá trị các xét nghiệm được ghi nhận thay đổi theo chủng tộc và đặc điểm bệnh nhân, tuy nhiên, nghiên cứu về dự đoán đáp ứng buồng trứng ở bệnh nhân người Việt Nam chưa nhiều. Các nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ, điều kiện bảo quản mẫu xét nghiệm chưa đảm bảo và tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng buồng trứng kém hoặc nhiều cũng khác nhau. Chưa có nghiên cứu so sánh giá trị của các xét nghiệm AMH, FSH và AFC để dự đoán đáp ứng buồng trứng.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Nghiên cứu tìm thấy AMH có giá trị tốt nhất, kế đến là AFC và cuối cùng là FSH trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém hoặc nhiều, đồng thời nghiên cứu cũng đưa ra giá trị ngưỡng của các xét nghiệm và mô hình phối hợp 2 xét nghiệm AMH và AFC để dự đoán đáp ứng buồng trứng kém hoặc nhiều. Nghiên cứu này được thực hiện ở người Việt Nam với cỡ mẫu lớn, loại xét nghiệm được sử dụng là loại mới nhất, đang được sử dụng rộng rãi trên thế giới, do đó, kết quả nghiên cứu có thể được áp dụng tại các trung tâm TTON ở Việt Nam, là cơ sở cho các bác sĩ tư vấn trước KTBT cho bệnh nhân.

BỘ CỤC LUẬN ÁN

Luận án dài 124 trang, bao gồm: đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu 4 trang, tổng quan tài liệu 35 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 26 trang, kết quả nghiên cứu 24 trang, bàn luận 33 trang, kết luận và kiến nghị 2 trang. Có 33 bảng, 12 biểu đồ, 6 hình, 3 sơ đồ, 190 tài liệu tham khảo (8 tiếng Việt, 182 tài liệu nước ngoài).

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đáp ứng buồng trứng

1.1.1. Đáp ứng buồng trứng kém

Đáp ứng buồng trứng kém được ghi nhận xảy ra trong khoảng 2-30% các chu kỳ điều trị TTON. Đáp ứng buồng trứng kém liên quan với tỉ lệ có thai và trẻ sinh sống thấp. Tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng buồng trứng kém theo đồng thuận Bologna, 2011 như sau: đáp ứng buồng trứng kém được xác nhận khi có 2 trong 3 tiêu chuẩn sau (i) tuổi người phụ nữ lớn (≥ 40 tuổi) hay có bất kỳ nguy cơ nào khác của đáp ứng kém, (ii) tiền sử có đáp ứng kém (≤ 3 noãn với phác đồ kích thích buồng trứng cổ điển), (iii) bất thường xét nghiệm khảo sát dự trữ buồng trứng ($AFC < 5 - 7$ hay $AMH < 0,5 - 1,1$ ng/ml). Ngoài ra, tiền sử có 2 lần đáp ứng ≤ 3 noãn với phác đồ KTBT cổ điển cũng được chẩn đoán là đáp

ứng kém dù không có tiêu chuẩn về tuổi hay bất thường xét nghiệm dự trữ buồng trứng. Bệnh nhân trên 40 tuổi, có bất thường xét nghiệm dự trữ buồng trứng nhưng chưa KTBT được gọi là có khả năng đáp ứng kém.

1.1.2. Đáp ứng buồng trứng nhiều

Đáp ứng buồng trứng nhiều là tình trạng buồng trứng sản xuất nhiều noãn dưới tác động của KTBT. Đáp ứng buồng trứng nhiều là nguy cơ chính của hội chứng quá kích buồng trứng. Tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng nhiều khác nhau trong các nghiên cứu, đa số sử dụng số noãn $> 15 - 20$ để chẩn đoán đáp ứng nhiều.

1.2. Giá trị các xét nghiệm AMH, FSH và AFC trong dự đoán đáp ứng buồng trứng

1.2.1. Xét nghiệm AMH

Anti-Mullerian Hormone (AMH) hiện diện trong các nang noãn nhỏ đang phát triển, nhiều nhất ở các nang tiền hốc và có hốc nhỏ. AMH không còn hoạt động ở các nang noãn thoái hóa và khi nang noãn đã bước vào giai đoạn phát triển phụ thuộc FSH. Phần lớn các nghiên cứu về giá trị dự đoán của AMH đối với đáp ứng buồng trứng kém hoặc nhiều có thiết kế hồi cứu, các nghiên cứu tiền cứu thường có cỡ mẫu nhỏ. Các nghiên cứu sử dụng các loại xét nghiệm để định lượng AMH khác nhau, đa số nghiên cứu sử dụng xét nghiệm DSL hay IOT, chỉ có vài nghiên

cứu sử dụng xét nghiệm AMH Gen II là loại xét nghiệm được thống nhất sử dụng hiện nay trên thế giới. Tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng buồng trứng kém hoặc nhiều cũng khác nhau giữa các nghiên cứu đưa đến khó khăn trong việc tìm ra một giá trị ngưỡng thống nhất để sử dụng trong lâm sàng. Theo kết quả từ các nghiên cứu, AMH trong khoảng 0,7-1,3 ng/ml có thể được xem là chấp nhận được để dự đoán đáp ứng kém và AMH trong khoảng 3,52 – 3,9 ng/ml có giá trị dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều.

1.2.2. Xét nghiệm FSH cơ bản

FSH là một loại glycoprotein được chế tiết từ thùy trước tuyến yên, hoạt động thông qua trục hạ đồi – tuyến yên – buồng trứng. Xét nghiệm FSH cơ bản được thực hiện vào ngày 3 của chu kỳ kinh và được sử dụng từ lâu trong dự đoán đáp ứng buồng trứng. Khi ở nồng độ rất cao, FSH cơ bản có độ chính xác tương đối trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém và ngược lại, FSH không có giá trị dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều. Giá trị ngưỡng của FSH cơ bản trong chẩn đoán đáp ứng buồng trứng kém chưa được thống nhất. Đa số các nghiên cứu sử dụng giá trị ngưỡng $FSH > 10$ IU/L (dao động từ 10 – 20 IU/L) để dự đoán đáp ứng buồng trứng kém.

1.2.3. Chỉ số AFC

Chỉ số AFC được thực hiện bằng cách siêu âm đếm các nang noãn kích thước từ 2-10mm ở ngày 2 đến ngày 5 của chu kỳ

kinh nguyệt. Giá trị ngưỡng của AFC trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém và nhiều rất thay đổi trong các nghiên cứu do không có sự thống nhất trong tiêu chuẩn chẩn đoán và phương pháp thực hiện AFC. Giá trị ngưỡng AFC trong khoảng < 5 đến < 7 có giá trị dự đoán đáp ứng kém và AFC trong khoảng $> 14 - 16$ có giá trị dự đoán đáp ứng nhiều.

1.3. So sánh giá trị dự đoán của AMH, FSH và AFC đối với đáp ứng buồng trứng kém hoặc nhiều

Không có nhiều nghiên cứu so sánh cả 3 loại xét nghiệm dự đoán đáp ứng buồng trứng và được thực hiện trong cùng một dân số nghiên cứu. Kết quả các nghiên cứu ghi nhận cả 3 xét nghiệm AMH, FSH và AFC đều có giá trị dự đoán đáp ứng buồng trứng kém. Tuy nhiên, FSH có giá trị hạn chế trong dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều.

So sánh giá trị dự đoán của cả 3 xét nghiệm ghi nhận AMH có độ chính xác tương đương AFC và tốt hơn FSH trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém hoặc nhiều.

Chưa có nghiên cứu tại Việt Nam so sánh giá trị 3 xét nghiệm AMH, FSH và AFC trong dự đoán đáp ứng buồng trứng.

1.4. Mô hình dự đoán đáp ứng buồng trứng

Mô hình đa biến kết hợp các xét nghiệm có độ chính xác cao hơn mô hình đơn biến chỉ sử dụng một trong 3 xét nghiệm hay tuổi vợ để dự đoán đáp ứng buồng trứng kém hoặc nhiều.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1.1. Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm chẩn đoán dọc tiến cứu.

2.1.2. Cỡ mẫu

Mục tiêu chính của nghiên cứu là so sánh giá trị của AMH, FSH và AFC trong dự đoán đáp ứng buồng trứng, do đó, 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 như công thức (1). Sau đó, cỡ mẫu được hiệu chỉnh cho thiết kế so sánh theo cặp do mỗi bệnh nhân được thực hiện cả 3 xét nghiệm như công thức (2). Cuối cùng, cỡ mẫu được hiệu chỉnh theo tỉ lệ bệnh như công thức (3) với tỉ lệ đáp ứng buồng trứng kém và nhiều theo nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs. (2002) lần lượt là 14,8% và 24,4%.

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha}\sqrt{2V_1} + Z_{\beta}\sqrt{V_1 + V_2}}{\delta} \right]^2 \quad (1)$$

Trong đó, n = số ca bệnh (theo tiêu chuẩn vàng) tối thiểu; $\alpha=0,05$, $Z_{\alpha}=1,645$; $\beta=0,1$, $Z_{\beta}=1,28$; $\delta=\phi_2-\phi_1$ (ϕ_2 : AUC₂; ϕ_1 : AUC₁); V_1 : hàm sai số chuẩn AUC₁; V_2 : hàm sai số chuẩn AUC₂.

$$N_p = (1 - r) * n \quad (2)$$

N_p: số ca bệnh hiệu chỉnh cho thiết kế theo cặp ; r: tương quan giữa 2 xét nghiệm trong từng nhóm bệnh nhân có/không có đáp ứng buồng trứng kém hoặc nhiều, r = 0,4.

$$N = N_p \cdot (1+k) \quad (3)$$

k: là tỉ số nhóm không bệnh/nhóm bệnh ; N: tổng số ca bệnh và không bệnh hiệu chỉnh cho thiết kế theo cặp

Cỡ mẫu cần thiết là 368. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng 2 kiểu liều đầu FSH để KTBT dựa trên tuổi vợ, do đó, với mỗi kiểu liều đầu FSH, chúng tôi thu nhận 368 bệnh nhân. Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu cần thiết là **736** bệnh nhân. Cỡ mẫu tối thiểu được hiệu chỉnh cho tỉ lệ dự đoán mất mẫu do không hoàn thành KTBT là 10% nên cuối cùng số bệnh nhân được thu nhận là 820.

2.1.3. Thời gian nghiên cứu: từ tháng 12/2012 đến 12/2013

2.1.4. Quy trình tiến hành nghiên cứu

2.1.4.1. Bước 1: Khảo sát cơ bản của quy trình TTON

Bệnh nhân đã có chỉ định TTON được thực hiện khảo sát cơ bản gồm: hỏi bệnh sử, khám tổng quát, lấy số đo chiều cao, cân nặng và khám phụ khoa. Đồng thời, bệnh nhân được siêu âm phụ khoa khảo sát tử cung, buồng trứng, xét nghiệm và khám tiền mê và hẹn tái khám vào ngày thứ 2 của chu kỳ kinh.

2.1.4.2. Bước 2: Chọn bệnh nhân vào nghiên cứu

Bác sĩ tham gia nghiên cứu xem xét các tiêu chuẩn nhận loại, giải thích về nghiên cứu và cho bệnh nhân ký cam kết nếu đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.1.4.3. Bước 3: Thực hiện các xét nghiệm AMH, FSH và AFC

Các xét nghiệm được thực hiện vào ngày 2 của chu kỳ kinh. Định lượng AMH được thực hiện bằng phương pháp AMH Gen II Elisa (Beckman Coulter, Mỹ) trên máy tự động Beckman Coulter (Mỹ). Đơn vị đo lường của AMH là ng/ml. Định lượng FSH được thực hiện bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang (Electrochemilumescence) trên máy tự động Cobas e411 (Roche, Đức). Đơn vị đo lường của FSH là IU/L. Xét nghiệm AMH và FSH được thực hiện tại trung tâm chẩn đoán Y khoa Hòa Hảo. Chỉ số AFC được thực hiện bằng siêu âm 2D đầu dò âm đạo với tần số 7,5 MHz, đếm tất cả các nang có kích thước 2-10mm.

2.1.4.4. Bước 4: Kích thích buồng trứng

Bệnh nhân được KTBT bằng phác đồ GnRH đối vận. Liều đầu FSH tùy theo tuổi người vợ: < 36 tuổi nhận liều 225 IU/ngày và \geq 36 tuổi nhận liều 300 IU/ngày. Khởi động trưởng thành noãn khi có ít nhất 2 nang \geq 17 mm trên siêu âm.

2.1.4.5. Bước 5: Chọc hút noãn

Chọc hút noãn được tiến hành 36 giờ sau khởi động trứng thành noãn. Người thực hiện đề tài sử dụng kim chọc hút 17G, dài 32cm gắn với bơm tiêm 10ml chọc qua cùng đồ dưới hướng dẫn siêu âm đầu dò âm đạo tần số 7,5MHz để hút dịch nang có chứa noãn, sau đó, chuyển dịch nang cho chuyên viên phôi học tìm noãn.

Đáp ứng buồng trứng kém được chẩn đoán khi số noãn thu được ≤ 3 và đáp ứng buồng trứng nhiều khi số noãn > 15 .

2.1.4.6. Chuyển phôi, hỗ trợ hoàng thể, thử thai và siêu âm thai

Chuyển phôi được thực hiện vào ngày thứ 2 sau chọc hút noãn. Hỗ trợ hoàng thể từ ngày chọc hút noãn bằng progesterone gel bơm âm đạo 2 lần/ngày cho đến ngày thử thai. Thử thai được thực hiện 14 ngày sau chuyển phôi. Nếu thử thai dương tính, bệnh nhân được tiếp tục dùng thuốc như hỗ trợ hoàng thể và siêu âm thai vào 3 tuần sau đó. Thai lâm sàng được xác nhận khi có túi thai có phôi và hoạt động tim thai trong buồng tử cung.

Quy trình thu thập số liệu bắt đầu từ chọn bệnh nhân vào nghiên cứu (bước 2) và kết thúc sau khi chọc hút noãn (bước 5).

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1. Tiêu chuẩn nhận

– Tuổi 18 – 45

- BMI ≤ 25 kg/m²
- Thụ tinh ống nghiệm lần đầu tiên
- Kích thích buồng trứng bằng phác đồ GnRH đối vận
- Đồng ý tham gia vào nghiên cứu

2.2. Tiêu chuẩn loại:

- Không hoàn thành quá trình KTBT, không được tiến hành chọc hút noãn
- Hội chứng buồng trứng đa nang; có u buồng trứng
- Suy buồng trứng do suy hạ đồi – tuyến yên; vô kinh nguyên phát hay thứ phát
- Tăng Prolactin máu; rối loạn nội tiết tuyến giáp
- Có các bệnh lý gan, thận, tim mạch, tiểu đường, trầm cảm
- Có sử dụng thuốc kích thích buồng trứng trong vòng 2 tháng trước lần điều trị này
- Hút thuốc

Chương 3.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM MẪU NGHIÊN CỨU

Có 833 bệnh nhân đến thực hiện thụ tinh ống nghiệm lần đầu tiên tại đơn vị hỗ trợ sinh sản bệnh viện An Sinh thỏa tiêu

chuẩn nhận bệnh trong thời gian nghiên cứu. Sau khi nghe bác sĩ lâm sàng tư vấn, có 13 bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu, chiếm tỉ lệ 1,5%, vì các lý do sau: vợ lớn tuổi nên muốn xin noãn do lo ngại đáp ứng kém và tỉ lệ có thai thấp (5 trường hợp), muốn thực hiện trưởng thành noãn trong ống nghiệm (5 trường hợp) và nhà xa (3 trường hợp). Có 820 bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu và được tiêm thuốc FSH để KTBT. Sau đó, 30 trường hợp bị loại do không hoàn thành kích thích buồng trứng và không chọc hút noãn, chiếm tỉ lệ 3,7%. Như vậy, kết quả nghiên cứu được phân tích trên 790 bệnh nhân.

3.1.1. Đặc điểm dân số - xã hội của đối tượng nghiên cứu

Đa số các bệnh nhân ở trong nhóm tuổi 36-40 tuổi, kể đến là 31 – 35 tuổi. Đa số các đối tượng nghiên cứu có trình độ học vấn từ đại học trở lên, chiếm tỉ lệ 46,1%. Nghề nghiệp công nhân viên chiếm tỉ lệ cao nhất 46,6%. Về tình trạng kinh tế, đa số bệnh nhân đủ ăn (65,6%). Đa số bệnh nhân là người dân tộc Kinh (98,1%) và không theo loại tôn giáo nào (73,5%).

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Đa số bệnh nhân có BMI trong khoảng 18,1 – 21 kg/m² với tỉ lệ 46,8%. Về thời gian hiếm muộn, nhóm có thời gian hiếm muộn \geq 73 tháng chiếm tỉ lệ cao nhất là 29,1% và 55,4% bệnh nhân có tình trạng hiếm muộn nguyên phát. Chỉ định thụ tinh ống

nghiệm do nguyên nhân từ chồng có tỉ lệ cao nhất 43,7% và kể đến là do bệnh lý vòi trứng, chiếm tỉ lệ 22,4%.

3.1.3. Đặc điểm kích thích buồng trứng, kết quả chọc hút noãn và tỉ lệ đáp ứng buồng trứng kém và nhiều

Thời gian kích thích buồng trứng trung bình là $8,96 \pm 1,40$ ngày với tổng liều FSH sử dụng là $2344 \pm 513,90$ IU. Số nang ≥ 14 mm trung bình ở các bệnh nhân là $9,13 \pm 6,02$. Số noãn trung bình chọc hút được là $10,48 \pm 6,8$.

Tỉ lệ đáp ứng buồng trứng kém (≤ 3 noãn) là 14,31% và tỉ lệ đáp ứng nhiều (> 15 noãn) là 21,77%.

3.2. GIÁ TRỊ AMH, FSH VÀ AFC DỰ ĐOÁN ĐÁP ỨNG BUỒNG TRỨNG

3.2.1. Dự đoán đáp ứng buồng trứng kém

Xét nghiệm AMH có giá trị rất tốt với $AUC_{AMH} = 0,93$ (95% KTC: 0,90-0,95), AFC có giá trị tốt với $AUC_{AFC} = 0,89$ (95% KTC: 0,86-0,92) và FSH có giá trị trung bình với $AUC_{FSH} = 0,75$ (95% KTC: 0,69-0,81) để dự đoán đáp ứng buồng trứng kém. So sánh diện tích dưới đường cong ROC của các xét nghiệm AMH, FSH và AFC theo từng cặp ghi nhận xét nghiệm AMH có giá trị dự đoán tốt nhất đối với đáp ứng buồng trứng kém, kể đến là AFC và cuối cùng là FSH.

Ở điểm cắt 1,25 ng/ml, AMH có giá trị dự đoán đáp ứng buồng trứng kém với độ nhạy và độ đặc hiệu khá tốt, 86,7% và 84,8%. Ở điểm cắt 8,94 IU/L, FSH có giá trị dự đoán đáp ứng kém với độ đặc hiệu khá tốt 85,4% nhưng độ nhạy thấp, khoảng 57%. Ở điểm cắt là 5, AFC có giá trị dự đoán đáp ứng kém cũng khá tốt với độ đặc hiệu 86%, tuy nhiên, độ nhạy chỉ khoảng 78,8%.

3.2.2. Dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều

Xét nghiệm AMH có giá trị tốt để dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều với $AUC_{AMH} = 0,89$ (95% KTC: 0,87-0,92), AFC cũng có giá trị tốt với $AUC_{AFC} = 0,86$ (95% KTC: 0,83-0,89) và FSH có giá trị trung bình với $AUC_{FSH} = 0,72$ (95% KTC: 0,69-0,76) để dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều. So sánh diện tích dưới đường cong ROC của các xét nghiệm AMH, FSH và AFC theo từng cặp ghi nhận xét nghiệm AMH có giá trị dự đoán tốt nhất đối với đáp ứng buồng trứng nhiều, kế đến là AFC và cuối cùng là FSH.

Ở điểm cắt 3,57 ng/ml, AMH có giá trị dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều với độ nhạy và độ đặc hiệu khá tốt, 83,7% và 79,8%. Ở điểm cắt 7,36 IU/L, FSH có giá trị dự đoán đáp ứng nhiều với độ nhạy khá tốt 88,4% nhưng độ đặc hiệu rất thấp, chỉ có 46,9%. Ở điểm cắt là 12, AFC có giá trị dự đoán đáp ứng nhiều với độ nhạy và độ đặc hiệu cũng khá tốt, 79,2% và 81,7%.

3.3. MÔ HÌNH DỰ ĐOÁN ĐÁP ỨNG BUỒNG TRỨNG

3.3.1. Mô hình dự đoán đáp ứng buồng trứng kém

Phân tích hồi quy đơn biến ghi nhận các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng kém gồm tuổi vợ, BMI, chỉ định TTON với nguyên nhân do chồng, tổng liều FSH sử dụng, giá trị xét nghiệm AMH, FSH và AFC. Để kiểm soát các yếu tố gây nhiễu và đồng tác ảnh hưởng lên đáp ứng kém, chúng tôi đưa vào phân tích hồi quy đa biến các yếu tố độc lập có giá trị $p < 0,25$, tổng cộng có 8 yếu tố được đưa vào phân tích hồi quy đa biến gồm tuổi vợ, BMI, chỉ định TTON do chồng, chỉ định TTON do nguyên nhân vòi trứng, tổng liều FSH sử dụng, AMH, FSH và AFC.

Phân tích đa biến cho thấy chỉ có 2 xét nghiệm AMH và AFC là các yếu tố tiên lượng độc lập đối với đáp ứng buồng trứng kém. Kiểm định đồng tác của 2 yếu tố được thực hiện bằng kiểm định tương quan, ghi nhận hệ số tương quan Pearson là 0,44 ($r < 0,7$), do đó, 2 yếu tố này độc lập với nhau trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém. Chúng tôi xây dựng mô hình dự đoán đáp ứng buồng trứng kém gồm 2 yếu tố này. Mô hình kết hợp AMH+AFC có giá trị AIC nhỏ nhất và $AUC_{AMH+AFC} = 0,93$ (95% KTC: 0,91-0,96) lớn nhất so với mô hình đơn biến chỉ có AMH hoặc AFC để dự đoán đáp ứng buồng trứng kém. Phương trình hồi quy của mô

hình dự đoán đáp ứng buồng trứng kém gồm cả 2 yếu tố AMH và AFC được viết như sau:

$$\text{Logit} = 2,01 - 1,55*AMH - 0,24*AFC$$

3.3.2. Mô hình dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều

Phân tích hồi quy đơn biến ghi nhận các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng nhiều gồm tuổi vợ, BMI, thời gian hiếm muộn, loại hiếm muộn, chỉ định thụ tinh ống nghiệm với nguyên nhân do chồng và nguyên nhân khác, tổng liều FSH sử dụng, giá trị xét nghiệm AMH, FSH và AFC. Để kiểm soát các yếu tố gây nhiễu và đồng tác ảnh hưởng lên đáp ứng kém, chúng tôi đưa vào phân tích hồi quy đa biến các yếu tố độc lập có giá trị $p < 0,25$, như vậy tổng cộng có 10 yếu tố được đưa vào phân tích hồi quy đa biến gồm tuổi vợ, BMI, thời gian hiếm muộn, loại hiếm muộn, chỉ định TTON do chồng, chỉ định TTON do nguyên nhân khác, tổng liều FSH sử dụng, AMH, FSH và AFC.

Phân tích đa biến cho thấy chỉ có 2 xét nghiệm AMH và AFC là các yếu tố tiên lượng độc lập đối với đáp ứng buồng trứng nhiều. Kiểm định đồng tác của 2 yếu tố này ghi nhận hệ số tương quan Pearson là 0,51. Chúng tôi xây dựng mô hình dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều gồm 2 yếu tố này. Mô hình kết hợp AMH+AFC có giá trị AIC nhỏ nhất và $AUC_{AMH+AFC} = 0,90$ (95% KTC: 0,88-0,92) lớn nhất so với mô hình đơn biến chỉ có AMH hay AFC để dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều. Phương

trình hồi quy của mô hình dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều gồm cả 2 yếu tố AMH và AFC như sau:

$$\text{Logit} = -4,67 + 0,53 * \text{AMH} + 0,11 * \text{AFC}$$

Chương 4.

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Các bệnh nhân TTON trong nghiên cứu này có độ tuổi trung bình 34, BMI trung bình 20,9 kg/m², thời gian hiếm muộn trung bình là 5 năm và có chỉ định TTON chủ yếu là do chồng. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu trong nghiên cứu này cũng khá tương đồng với các nghiên cứu khác trong nước của Lê Viết Nguyên Sa và cs (2013) và Vương Thị Ngọc Lan và cs. (2012). Dân số bệnh nhân TTON người phương Tây trong các nghiên cứu của Arce và cs (2013), Broer và cs (2013) và Polyzos và cs (2013) có độ tuổi trung bình trẻ hơn (31 – 34 tuổi), BMI cao hơn (22 – 24 kg/m²), thời gian hiếm muộn ngắn hơn (3 – 4 năm) và có chỉ định chủ yếu do chồng hoặc chưa rõ nguyên nhân.

4.2. KẾT QUẢ CHỌC HÚT NOÃN VÀ TỈ LỆ ĐÁP ỨNG BUỒNG TRỨNG KÉM HOẶC NHIỀU

Số noãn chọc hút được trong nghiên cứu này tương đương với nghiên cứu của Lê Viết Nguyên Sa và cs. (2013), và của Arce và cs. (2013a). Nghiên cứu của Polyzos và cs. (2013) có số noãn

thấp hơn có thể do sự khác biệt về loại FSH sử dụng là FSH tái tổ hợp tác dụng dài, trong khi đó, nghiên cứu này và các nghiên cứu khác sử dụng FSH tái tổ hợp hàng ngày.

Tỉ lệ đáp ứng kém trong các nghiên cứu này là 14,31%, nằm trong khoảng dao động chung của các nghiên cứu khác là 9,6 – 34,4%. Cũng như vậy, tỉ lệ đáp ứng nhiều trong nghiên cứu này là 21,77%, nằm trong khoảng dao động chung của các nghiên cứu là 18,8 – 24,4%. Nghiên cứu của Lê Việt Nguyên Sa và cs. (2013) có tỉ lệ đáp ứng nhiều khá thấp là 13,2% nhưng cỡ mẫu của nghiên cứu nhỏ (chỉ có 53 trường hợp) nên độ tin cậy của tỉ lệ này không cao.

4.3. SO SÁNH GIÁ TRỊ AMH, FSH VÀ AFC DỰ ĐOÁN ĐÁP ỨNG BUỒNG TRỨNG

4.3.1. Dự đoán đáp ứng buồng trứng kém

Nghiên cứu này ghi nhận AMH có giá trị dự đoán tốt nhất, kế tiếp là AFC và cuối cùng là FSH ($p < 0,05$) đối với đáp ứng buồng trứng kém. Chưa có nghiên cứu nào trong nước thực hiện so sánh giá trị các xét nghiệm AMH, FSH và AFC để dự đoán đáp ứng buồng trứng kém. So sánh với các nghiên cứu nước ngoài sử dụng cùng tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng kém với nghiên cứu này gồm Arce và cs (2013), Barad và cs (2009), Hendriks và cs (2005) và Polyzos và cs (2013), chúng tôi cũng

ghi nhận kết quả nghiên cứu này tương tự với đa số các nghiên cứu khác.

Diện tích dưới đường cong ROC của các xét nghiệm trong nghiên cứu của chúng tôi để dự đoán đáp ứng buồng trứng kém đều cao hơn các nghiên cứu khác có thể vì nghiên cứu khác có cỡ mẫu nhỏ, thiết kế hồi cứu và nghiên cứu thực hiện lấy mẫu ở nhiều trung tâm nên khó kiểm soát hoàn toàn các yếu tố gây nhiễu. Các phân tích gộp tuy có cỡ mẫu lớn nhưng các nghiên cứu được gộp vào không đồng chất nên có thể tác động làm giảm diện tích dưới đường cong ROC chung.

So sánh giá trị ngưỡng của các xét nghiệm dự đoán đáp ứng buồng trứng kém trong nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu khác có cùng tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng kém, chúng tôi ghi nhận giá trị ngưỡng của AMH và FSH cao hơn và AFC thấp hơn trong các nghiên cứu khác nhưng có độ nhạy và độ đặc hiệu kém hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác biệt về giá trị ngưỡng giữa các nghiên cứu phản ánh sự khác biệt về đặc điểm dân số nghiên cứu và hơn nữa, như đã trình bày ở trên, giá trị xét nghiệm AMH, FSH có thể thay đổi theo chủng tộc. Ngoài ra, về phương pháp thực hiện AFC, mặc dù đã có hướng dẫn chung, sự dao động giữa các người thực hiện và nhất là giữa các trung tâm khác nhau là khá lớn.

4.3.2. Dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều

Không có nghiên cứu trong nước nào so sánh giá trị các xét nghiệm AMH, FSH và AFC để dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều được tìm thấy. Có nhiều nghiên cứu ngoài nước so sánh AMH và AFC dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều, nhưng rất ít nghiên cứu khảo sát giá trị của FSH hay so sánh giá trị xét nghiệm FSH với các xét nghiệm khác để dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều. Phân tích gộp của Broekmans và cs. (2006) và hướng dẫn lâm sàng của Hiệp hội Y học sinh sản Hoa kỳ (2012) đều ghi nhận giá trị của FSH là rất hạn chế trong dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều. Khác với Broekmans và cs. (2006), nghiên cứu của chúng tôi tìm thấy FSH có tương quan nghịch với các mức độ đáp ứng buồng trứng và có giá trị dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều, điều này do chúng tôi đã loại nhóm bệnh nhân bị suy buồng trứng do suy hạ đồi – tuyến yên ra khỏi nghiên cứu. Cũng như kết quả nghiên cứu này, nghiên cứu của Arce và cs. (2013a) ghi nhận AMH có giá trị dự đoán tốt nhất đối với đáp ứng nhiều nhưng FSH có giá trị tốt hơn AFC trong dự đoán đáp ứng nhiều. Phân tích gộp của Broer và cs. (2011) ghi nhận AMH có giá trị tương đương AFC trong dự đoán đáp ứng nhiều.

Không có nghiên cứu nào ghi nhận giá trị ngưỡng của FSH để dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều. Ngoài ra, chúng tôi cũng không tìm thấy nghiên cứu nào có tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng nhiều và cách thực hiện AFC phù hợp với nghiên cứu này để so

sánh giá trị ngưỡng của AFC. Giá trị ngưỡng của AMH dự đoán đáp ứng nhiều trong nghiên cứu này tương đương với nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2012), thấp hơn trong nghiên cứu của Arce và cs. (2013a) nhưng cao hơn trong nghiên cứu của Hamdine và cs. (2015). Sự khác biệt về giá trị ngưỡng trong nghiên cứu này so với các nghiên cứu nước ngoài có thể do đặc điểm dân số nghiên cứu khác nhau.

4.4. MÔ HÌNH DỰ ĐOÁN ĐÁP ỨNG BUỒNG TRỨNG

Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng đáp ứng buồng trứng kém hoặc nhiều ghi nhận chỉ có AMH và AFC là 2 yếu tố tiên lượng độc lập đối với đáp ứng buồng trứng kém hoặc nhiều. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Polyzos và cs. 2013 và Broer và cs. (2013). Xem xét các nghiên cứu có xây dựng mô hình dự đoán đáp ứng buồng trứng kém hoặc nhiều, chúng tôi ghi nhận xu hướng tăng diện tích dưới đường cong ROC khi kết hợp nhiều yếu tố tiên lượng đối với đáp ứng buồng trứng kém hoặc nhiều trong các mô hình đa biến. Điều này có thể do đáp ứng buồng trứng chịu tác động của nhiều yếu tố, do đó, mô hình đa biến sẽ phù hợp hơn để dự đoán đáp ứng buồng trứng.

4.5. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Hạn chế của nghiên cứu này liên quan đến tiêu chuẩn vàng được sử dụng 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 đã thực hiện phân tích đa biến và ghi nhận tổng liều FSH không ảnh hưởng lên tình trạng đáp ứng kém hoặc nhiều của bệnh nhân. 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 giá trị của các xét nghiệm vì các xét nghiệm được thực hiện trên cùng một bệnh nhân.

Nghiên cứu này loại các bệnh nhân có BMI cao, các bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang, có u buồng trứng với lý do kiểm soát tác động của các yếu tố gây nhiễu lên kết quả đáp ứng buồng trứng. Do đó, kết quả nghiên cứu không thể áp dụng cho các bệnh nhân có các điều kiện trên. Trong tương lai, cần thực hiện thêm các nghiên cứu tương tự nghiên cứu này trên các đối tượng này để có cơ sở tư vấn trước điều trị cho họ.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 820 bệnh nhân từ tháng 12/2012 đến tháng 12/2013 tại đơn vị hỗ trợ sinh sản bệnh viện An Sinh, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Xét nghiệm AMH có giá trị dự đoán tốt nhất đối với đáp ứng kém hoặc nhiều, kế tiếp là chỉ số AFC và kém nhất là xét nghiệm FSH.

2. Giá trị ngưỡng của các xét nghiệm AMH, FSH và AFC để dự đoán đáp ứng buồng trứng kém hoặc nhiều như sau:

- Dự đoán đáp ứng buồng trứng kém (≤ 3 noãn):
 - AMH $\leq 1,25$ ng/ml có độ nhạy 86,7% và độ đặc hiệu 84,8%.
 - FSH $> 8,94$ IU/L có độ nhạy 57,5% và độ đặc hiệu 85,4%.
 - AFC ≤ 5 có độ nhạy 78,8% và độ đặc hiệu 86,0%.
- Dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều (> 15 noãn):
 - AMH $> 3,57$ ng/ml có độ nhạy 83,7% và độ đặc hiệu 79,8%.
 - FSH $\leq 7,36$ IU/L có độ nhạy 88,4% và độ đặc hiệu 46,9%.
 - AFC > 12 có độ nhạy 79,2% và độ đặc hiệu 81,7%.

3. Mô hình dự đoán đáp ứng buồng trứng:

- Dự đoán đáp ứng buồng trứng kém: Mô hình đa biến AMH+AFC có giá trị dự đoán tốt nhất, mô hình đơn biến AMH có giá trị dự đoán không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với mô hình AMH+AFC

nhưng tốt hơn mô hình đơn biến AFC. Phương trình hồi quy của mô hình dự đoán đáp ứng buồng trứng kém AMH+AFC là:

$$\text{Logit} = 2,01 - 1,55 * \text{AMH} - 0,24 * \text{AFC}$$

- Dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều: Mô hình đa biến AMH+AFC có giá trị dự đoán tốt nhất, kế đến là mô hình đơn biến AMH và cuối cùng là mô hình đơn biến AFC. Phương trình hồi quy của mô hình dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều AMH+AFC là:

$$\text{Logit} = -4,67 + 0,53 * \text{AMH} + 0,11 * \text{AFC}$$

KIẾN NGHỊ

1. Giảm số xét nghiệm cần thực hiện, cụ thể là FSH để dự đoán đáp ứng buồng trứng.
2. Đưa các xét nghiệm AMH và chỉ số AFC vào danh mục các khảo sát thường quy cho bệnh nhân trước thực hiện KTBT làm TTON.
3. Sử dụng mô hình đa biến phối hợp kết quả AMH và AFC để dự đoán và tư vấn trước KTBT cho bệnh nhân về nguy cơ đáp ứng buồng trứng bất thường.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Vương Thị Ngọc Lan, Võ Minh Tuấn (2014). “So sánh giá trị dự đoán và độ tin cậy của các xét nghiệm AMH, FSH và AFC đối với đáp ứng nhiều ở bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm”. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, tập 18, số 2, tr.16-21.
2. Vương Thị Ngọc Lan, Võ Minh Tuấn (2014). “Giá trị của AMH, FSH và AFC trong dự đoán đáp ứng kém với kích thích buồng trứng thụ tinh trong ống nghiệm”. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, tập 87, số 2, tr.15-19.