

GIÁ TRỊ TIỀN LƯỢNG CỦA AMH ĐỐI VỚI ĐÁP ỨNG CỦA BUỒNG TRỨNG TRONG THỤ TINH TRONG ỚNG NGHIỆM BẰNG PHÁC ĐỒ GnRH ANTAGONIST

Nguyễn Xuân Hội⁽¹⁾, Hoàng Văn Hùng⁽²⁾

(1) Bệnh viện Phụ sản Trung ương, (2) Đại học Y Hà Nội

Từ khoá: AMH, đáp ứng buồng trứng, thụ tinh trong ống nghiệm.

Keywords: AMH, ovarian response IVF

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tiên lượng của AMH với đáp ứng của buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu, 600 bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm được kích thích buồng trứng bằng phác đồ GnRH antagonist, sử dụng FSH tái tổ hợp.

Kết quả: Giá trị ngưỡng của AMH trong đáp ứng kém là 1,52 ng/ml với độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 93%, nồng độ AMH \leq 1,52 ng/ml thì nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 7,4 lần khi AMH $>$ 1,52 ng/ml. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Giá trị ngưỡng của AMH trong đáp ứng quá mức là 4,04 ng/ml với độ nhạy 73% và độ đặc hiệu 61%. Nồng độ AMH \geq 4,04 ng/ml thì nguy cơ đáp ứng quá mức cao gấp 2,69 lần khi AMH $<$ 4,04 ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Kết luận: Nghiên cứu cho thấy AMH có giá trị tiên lượng cao đối với đáp ứng của buồng trứng.

Từ khóa: AMH, đáp ứng buồng trứng, thụ tinh trong ống nghiệm.

Abstract

AMH CUT-OFF VALUE FOR PREDICTING OVARIAN STIMULATION IN GnRH ANTAGONIST PROTOCOL IN VITRO FERTILIZATION

Objective: To assess AMH cut-off value for predicting ovarian stimulation in antagonist protocol in vitro fertilization.

Subjects and Methods: A prospective study included 600 patients. Ovarian stimulation protocol was fixed GnRH antagonist and rFSH.

Results: AMH cut-off value for predicting poor ovarian response was 1.52 ng/ml. The sensitivity was 80% and specificity was 93%. The risk for poor ovarian response was higher 7.4 times in patients having AMH \leq 1.52 compared to those who had AMH $>$ 1.52 ng/ml. The difference was significant with $p < 0,001$. AMH cut-off value for predicting hyper ovarian response was 4.04 ng/ml. The sensitivity was 73% and specificity was

Tác giả liên hệ (Corresponding author):

Nguyễn Xuân Hội,
email: doctorhoi@gmail.com

Ngày nhận bài (received): 15/03/2016

Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
10/04/2016

Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 20/04/2016

61%. The risk for hyper ovarian response was higher 2.69 times in patients having AMH ≥ 4.04 ng/ml compared to those who had AMH < 4.04 ng/ml. The difference was significant with $p < 0.001$.

Conclusions: AMH is a good marker for predicting ovarian response.

Key words: AMH, ovarian response IVF

1. Đặt vấn đề

Dự trữ buồng trứng là khái niệm dùng để xác định tiềm năng sinh sản của phụ nữ, cũng như chức năng, số lượng và chất lượng trứng còn lại của mình [1]. Hiện tại, chưa có một yếu tố độc lập nào có độ chính xác cao trong đánh giá dự trữ buồng trứng và tiên đoán đáp ứng buồng trứng trong kích thích buồng trứng. Các bác sĩ thường sử dụng một số yếu tố về lâm sàng, nội tiết hay siêu âm để đánh giá dự trữ buồng trứng, từ đó, tiên đoán đáp ứng của buồng trứng. Các yếu tố thường được sử dụng như tuổi của người phụ nữ, nồng độ FSH, inhibinB vào ngày 3 của chu kỳ kinh và siêu âm đếm số nang noãn thứ cấp ở đầu chu kỳ kinh [2].

Gần đây, anti-Mullerian hormone (AMH) được chuyên gia thụ tinh trong ống nghiệm tập trung nghiên cứu như là một chỉ điểm của chức năng buồng trứng. AMH là một glycoprotein của buồng trứng được sản xuất từ các tế bào hạt của nang noãn sơ cấp, tiền hốc và có hốc ở giai đoạn sớm nhưng không có ở các nang noãn thoái hóa hay đang phát triển [3]. Nồng độ AMH trong máu được ghi nhận tùy thuộc vào số lượng và hoạt động của các nang noãn nhỏ [4],[5], giảm trong suốt cuộc đời người phụ nữ và không còn ở tuổi mãn kinh [6]. Ngoài ra, định lượng AMH có khả năng ứng dụng lâm sàng cao do nồng độ AMH được ghi nhận không thay đổi trong chu kỳ kinh nguyệt [7], khi người phụ nữ đang mang thai [8], đang điều trị với GnRH đồng vận hay dùng thuốc ngừa thai ngắn hạn [9], vì vậy, bệnh nhân có thể thực hiện xét nghiệm AMH ở bất kỳ thời điểm nào của chu kỳ kinh nguyệt.

Nhiều kết quả từ các nghiên cứu tìm mối tương quan giữa AMH và đáp ứng buồng trứng cho thấy giá trị ngưỡng của AMH để tiên đoán đáp ứng buồng trứng kém hay nguy cơ quá kích buồng trứng vẫn còn rất khác biệt. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với 2 mục tiêu:

1. Giá trị tiên lượng của AMH đối với đáp ứng kém của buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm bằng phác đồ GnRH antagonist.
2. Giá trị tiên lượng của AMH đối với đáp ứng quá mức của buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm bằng phác đồ GnRH antagonist.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

Gồm các bệnh nhân làm điều trị vô sinh tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 10/2014 đến tháng 6/2015 phù hợp tiêu chuẩn lựa chọn và đồng thuận tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bao gồm tất cả các bệnh nhân được chọn hút noãn kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist, tuổi 18-45, kích thích buồng trứng bằng FSH tái tổ hợp.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các bệnh nhân kích thích buồng trứng bằng các phác đồ khác như phác đồ dài và agonist, các trường hợp cho nhận noãn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu theo phương pháp mô tả tiến cứu.

Thời gian nghiên cứu từ tháng 10/2014 đến tháng 6/2015 có 600 bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm được kích thích buồng trứng bằng phác đồ GnRH antagonist, sử dụng FSH tái tổ hợp, liều FSH ban đầu được xác định dựa trên tuổi bệnh nhân, AMH, AFC... khi có ít nhất 2 nang noãn ≥ 18 mm, hCG được sử dụng để gây trưởng thành nang noãn. Chọc hút nang được tiến hành 36h sau tiêm hCG.

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng của buồng trứng theo số noãn thu được:

- Đáp ứng kém khi số noãn thu được < 4 noãn (Đồng thuận Bologna, ferreretti, 2011) [10].

- Đáp ứng quá mức khi số noãn thu được là >15 noãn (Sunkara, 2011) [11].

- Đáp ứng tốt khi số noãn thu được từ 4-15 noãn.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Các đối tượng tham gia nghiên cứu đều tự nguyện, đồng ý tham gia nghiên cứu. Danh sách và thông tin bệnh nhân được bảo mật, được Giám đốc trung tâm Hỗ trợ sinh sản cho phép thực hiện, nghiên cứu theo đề cương đã được phê duyệt.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân và kết quả kích thích buồng trứng.

Nghiên cứu được thực hiện trên 600 bệnh , kết quả nghiên cứu cho thấy :

Tuổi trung bình $31,7 \pm 5,2$, nhóm tuổi 30-34 chiếm tỷ lệ cao nhất là 42%, tuổi nhỏ nhất là 18 và lớn nhất là 45 tuổi.

Nhóm vô sinh I hay gặp nhất chiếm 54,7%, vô sinh II chiếm 45,3%. Thời gian vô sinh trung bình là $5,0 \pm 3,2$, thời gian vô sinh hay gặp nhất dưới 5 năm chiếm 52,2%. Có 33 đối tượng thời gian vô sinh lâu nhất là trên 10 năm.

Bệnh nhân vô sinh chưa rõ nguyên nhân chiếm tỷ lệ cao nhất 44,2%.

Số nang AFC thấp nhất là 1; cao nhất là 30. Trung bình là $13,0 \pm 10,8$.

Nồng độ AMH thấp nhất là 0,2; cao nhất là 23,6. Trung bình là $4,57 \pm 3,25$.

Nồng độ FSH thấp nhất là 0,09; cao nhất là 15,00. Trung bình là $5,97 \pm 4,56$.

Nồng độ E2 thấp nhất là 1,54; cao nhất là 174,00. Trung bình là $36,22 \pm 19,00$.

Tổng liều rFSH trung bình là $1971,2 \pm 753,4$. Tổng liều thấp nhất 400, cao nhất là 6750.

Số ngày kích thích buồng trứng trung bình $9,84 \pm 1,16$. Thấp nhất là 8 ngày, nhiều nhất là 15 ngày.

Số nang noãn ≥ 14 mm trung bình $12,09 \pm 5,74$. Thấp nhất 3 nang, nhiều nhất 30 nang.

Số noãn chọc hút được trung bình $13,21 \pm 6,66$. Thấp nhất 0 noãn (có 6 bệnh nhân), nhiều nhất

30 noãn. Số noãn thu được < 4 chiếm 4,7 % (28 bệnh nhân), từ 4-15 noãn chiếm 62,3 % (374 bệnh nhân), trên 15 noãn chiếm 33% (198 bệnh nhân).

Tỷ lệ đáp ứng kém là 4,7%, đáp ứng tốt là 62,3%, đáp ứng quá mức là 33%.

3.2. Giá trị trung bình của AMH đối với đáp ứng buồng trứng

Tỷ lệ đáp ứng kém là 4,7% (28 bệnh nhân) , đáp ứng tốt là 62,3% (374 bệnh nhân) , đáp ứng quá mức là 33% (198 bệnh nhân) .

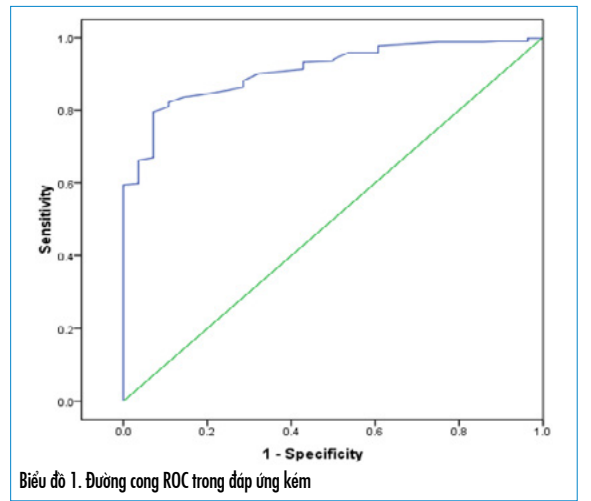
Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của nồng độ AMH giữa các nhóm đáp ứng. Nồng độ AMH rất thấp ở nhóm đáp ứng kém, cao hơn ở nhóm đáp ứng tốt và rất cao ở nhóm đáp ứng quá mức với $p < 0,001$.

3.3. Giá trị tiên lượng của AMH với đáp ứng kém

Bảng 2. Giá trị tiên lượng của AMH với đáp ứng kém

Xét nghiệm	Dự đoán đáp ứng kém (< 4 noãn)		
	Giá trị	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
AMH(ng/ml)	0,90	50 %	50 %
	1,13	88%	71%
	1,25	85%	75%
	1,36	84%	85%
	1,47	81%	89%
	1,52	80%	93%
	1,58	79%	92%
	1,63	73%	92%
	1,69	74%	92%
	1,75	73%	92%

Giá trị ngưỡng của AMH đối với đáp ứng kém là 1,52 ng/ml với độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 93%.



Diện tích dưới đường cong của AFC trong đáp ứng kém là 91%, $p < 0,01$. Khoảng tin cậy 87% - 95%.

Bảng 1. Đáp ứng của buồng trứng

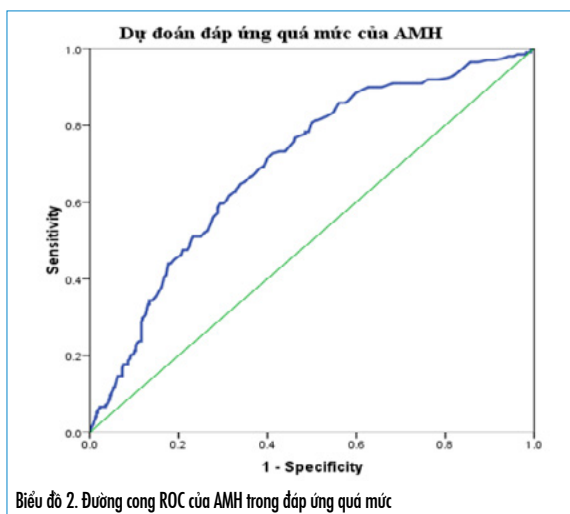
Đáp ứng của buồng trứng	Số lượng	Tỷ lệ
Đáp ứng kém	28	4,7
Đáp ứng tốt	374	62,3
Đáp ứng quá mức	198	33
Tổng	600	100%

3.4. Giá trị tiên lượng của AMH với đáp ứng quá mức

Bảng 3. Giá trị tiên lượng của AMH với đáp ứng quá mức

Xét nghiệm	Dự đoán đáp ứng quá mức (>15 noãn)		
	Giá trị	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
AMH(ng/ml)	3,125	85%	45%
	3,49	81%	51%
	3,54	80%	52%
	3,62	78%	54%
	3,87	73%	58%
	3,95	73%	59%
	4,04	73%	61%
	4,12	72%	61%
	4,21	71%	61%
	4,25	69%	62%

Giá trị ngưỡng của AMH trong đáp ứng quá mức là 4,04 ng/ml với độ nhạy 73% và độ đặc hiệu 61%.



Diện tích dưới đường cong của AMH trong đáp ứng quá mức là 71%, $p < 0,01$. Khoảng tin cậy 67% - 75%.

Hệ số tương quan của AMH với đáp ứng buồng trứng

Bảng 4. Tương quan giữa nồng độ AMH và số noãn

Chỉ số	Hệ số r	Phương trình tương quan	p
Chung	0,436	Số noãn = $0,772 \times \text{AMH} + 1,539$	<0,01
Đáp ứng kém	0,512	Số noãn = $0,534 \times \text{AMH} + 1,904$	<0,01
Đáp ứng tốt	0,414	Số noãn = $0,453 \times \text{AMH} + 7,354$	<0,01
Đáp ứng quá mức	0,338	Số noãn = $0,382 \times \text{AMH} + 17,336$	<0,01

Giữa nồng độ AMH và số noãn bào có sự tương quan chặt ($r=0,436$, $p < 0,01$). AMH có sự tương quan ở cả 3 nhóm đáp ứng kém, tốt và quá mức với $p < 0,01$. Trong đó AMH có sự tương quan chặt chẽ nhất trong nhóm đáp ứng kém.

4. Bàn luận

Nghiên cứu 600 bệnh nhân được kích thích buồng trứng bằng phác đồ GnRH antagonist cho thấy bệnh nhân có hàm lượng AMH từ 2- < 6 ng/ml là 279 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ cao nhất 46,5%. Nồng độ thấp nhất 0,2 ng/ml, cao nhất 23,5 ng/ml. Trung bình $4,57 \pm 3,25$ ng/ml. Nghiên cứu của Lê Viết Nguyên Sa (2013) [12], khi nghiên cứu trên 53 bệnh nhân vô sinh, nồng độ AMH trung bình là $3,53 \pm 2,21$ ng/ml.

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi nồng độ AMH trung bình cao hơn tác giả trên. Điều này có thể giải thích do tỷ lệ đáp ứng kém (4,7%) trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn tác giả Lê Viết Nguyên Sa (13,2%). Mặt khác trong nghiên cứu của Lê Viết Nguyên Sa (2013) [12], tiêu chuẩn loại trừ không lấy bệnh nhân có buồng trứng đa nang còn nghiên cứu của chúng tôi không loại trừ. Theo Lie Fong và cộng sự (2011), thấy rằng nồng độ AMH ở bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang cao gấp 2-4 lần phụ nữ bình thường.

Nồng độ AMH trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi thấp ở nhóm đáp ứng kém là $1,04 \pm 0,52$; cao hơn ở nhóm đáp ứng tốt là $3,52 \pm 2,17$ và rất cao ở nhóm đáp ứng quá mức là $7,02 \pm 3,73$. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Kết quả này cũng tương tự như kết quả của một số nghiên cứu trong và ngoài nước.

Nghiên cứu của Himabindu và cộng sự (2013) [13], nồng độ AMH giữa các nhóm đáp ứng (AMH trung bình trong nhóm đáp ứng kém, tốt lần lượt là $1,22 \pm 1,55$; $2,19 \pm 1,74$) khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Tác giả Lê Viết Nguyên Sa (2013) [12], nghiên cứu trên 53 bệnh nhân khi tìm mối liên quan giữa AMH, AFC, FSH và E2 trong đáp ứng của buồng trứng ở bệnh nhân TTON cũng cho kết quả AMH trung bình giữa các nhóm đáp ứng buồng trứng là: nhóm đáp ứng kém là $1,19 \pm 0,39$; nhóm đáp ứng tốt là $3,41 \pm 1,82$; nhóm đáp ứng quá mức là $6,55 \pm 2,07$. Với $p < 0,01$ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu 600 bệnh nhân có đủ xét nghiệm AMH có 28 bệnh nhân có số noãn thu được < 4 noãn chiếm tỉ lệ 4,7%. Nồng độ trung bình của AMH trong nhóm đáp ứng kém là $1,04 \pm 0,52$.

Khác biệt có ý nghĩa thống kê với hai nhóm còn lại, $p < 0,001$. Điểm cắt của chúng tôi cho AMH trong dự báo đáp ứng kém và tốt trong kích thích buồng trứng là 1,52ng/ml với độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 93%. Nghĩa là, nồng độ AMH của một bệnh nhân $\leq 1,52$ ng/ml thì bệnh nhân này có khả năng xảy ra đáp ứng kém trong kích thích buồng trứng với độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 93%.

Giá trị tiên lượng của AMH trong đáp ứng kém được thể hiện qua tương quan giữa nồng độ AMH với số noãn và độ nhạy và độ đặc hiệu qua diện tích dưới đường cong ROC.

Biểu đồ 1.1 cho thấy diện tích dưới đường cong (AUC) ROC của AMH với đáp ứng kém là 91%, khoảng tin cậy 87%-95%. Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Như vậy, AMH có nồng độ $\leq 1,52$ tiên lượng xảy ra đáp ứng kém theo diện tích dưới đường cong ROC là rất cao.

Kết quả của chúng tôi tương đồng với khoảng kết quả của một số nghiên cứu khác như nghiên cứu của Kwee và cộng sự (2008) [14] với ngưỡng nồng độ AMH $\leq 1,3$ $\mu\text{g/ml}$ tiên lượng xảy ra với đáp ứng kém với độ nhạy 76%, độ đặc hiệu là 86%, Lê Viết Nguyên Sa (2013) [12] với ngưỡng nồng độ AMH $\leq 1,51$ $\mu\text{g/ml}$ tiên lượng xảy ra với đáp ứng kém với độ nhạy 91%, độ đặc hiệu là 92%.

Bảng 4 cho thấy AMH tương quan đồng biến chặt với số noãn có ý nghĩa thống kê ($r = 0,512$, $p < 0,01$). Khi AMH càng tăng số lượng noãn thu được càng tăng. Như vậy AMH là yếu tố tiên đoán tốt đáp ứng kém buồng trứng. Kết quả hồi qui đa biến khi AMH $\leq 1,52$ ng/ml thì nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 7,47 lần khi AMH $> 1,52$ ng/ml.

600 bệnh nhân nghiên cứu có 198 bệnh nhân chọc hút noãn có >15 noãn chiếm tỷ lệ 33%. Nồng độ trung bình của AMH trong nhóm đáp ứng quá mức là $7,02 \pm 3,73$. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với hai nhóm còn lại, $p < 0,001$. Điểm cắt của chúng tôi cho AMH trong dự báo

đáp ứng quá mức trong kích thích buồng trứng là 4,04 với độ nhạy 73% và độ đặc hiệu 61%.

Biểu đồ 1.2 cho kết quả diện tích dưới đường cong của AMH là 71%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Khoảng tin cậy 67%-75%. Như vậy, AUC của AMH trong nghiên cứu này thể hiện AMH có giá trị tiên lượng tốt đáp ứng quá mức.

Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cộng sự với điểm cắt 3,97 ng/ml có độ nhạy 82%, độ đặc hiệu 81% [2].

Nghiên cứu của Ebner và cộng sự (2006) [16], trên 141 bệnh nhân kết quả ngưỡng đáp ứng quá mức là 4,52 ng/ml với độ nhạy 78% và độ đặc hiệu 65%.

Bảng 4 cho thấy có mối tương quan thuận chặt giữa AMH với số noãn bào chọc hút được ($r = 0,338$), với $p < 0,01$. Như vậy AMH là yếu tố tiên đoán được số noãn thu được. Khi AMH càng tăng số lượng noãn thu được càng tăng. Khi AMH $\geq 4,04$ ng/ml thì nguy cơ đáp ứng quá mức cao gấp 2,69 lần khi AMH $< 4,04$ ng/ml. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 600 bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm được kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist, sử dụng FSH tái tổ hợp. Chúng tôi rút ra được một số kết luận sau:

- Giá trị ngưỡng của AMH trong đáp ứng kém là 1,52 ng/ml; độ nhạy 80%; độ đặc hiệu 93%. Nồng độ AMH $\leq 1,52$ ng/ml thì nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 7,4 lần khi AMH $> 1,52$ ng/ml. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- Giá trị ngưỡng của AMH trong đáp ứng quá mức là 4,04 ng/ml; độ nhạy 73%; độ đặc hiệu 61%. Nồng độ AMH $\geq 4,04$ ng/ml thì nguy cơ đáp ứng quá mức cao gấp 2,69 lần khi AMH $< 4,04$ ng/ml. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Tài liệu tham khảo

1. Testing and interpreting measures of ovarian reserve. a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril.* 2012;98:1407-15.
2. Vương Thị Ngọc Lan, Giang Huỳnh Như và Hồ Mạnh Tường. Tương quan giữa nồng độ anti-mullerian hormone và đáp ứng buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm, *Tạp chí Y học TPHCM.* 2012; Tập 16, phụ bản số 1, chuyên đề Sức khỏe Sinh sản và Bà mẹ - Trẻ em, 201 - 210.
3. Jayaprakasan K., Walker K. F., Clewes J. S. et al. The interobserver reliability of off-line antral follicle counts made from stored three-dimensional ultrasound data: a comparative study of different measurement techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29(3), 335-41.
4. Weenen C., Laven J. S., Von Bergh A. R. et al. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment, *Mol Hum Reprod.* 2004; 10(2), 77-83.
5. La Marca A., Broekmans F. J., Volpe A. et al. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know?. *Hum Reprod.* 2009; 24(9), 2264-75.
6. Shin S. Y., Lee J. R., Noh G. W. et al. Analysis of serum levels of anti-Mullerian hormone, inhibin B, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and follicle-stimulating hormone with respect to age and menopausal status, *J Korean Med Sci.* 2008; 23(1), 104-10.
7. Seifer D. B., Baker V. L., Leader B. Age-specific serum anti-Mullerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States, *Fertil Steril.* 2011; 95(2), 747-50.
8. La Marca A., Giulini S., Orvieto R. et al. Anti-Mullerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy, *Hum Reprod.* 2005; 20(6), 1569-72.
9. Somunkiran A., Yavuz T., Yucel O. et al. Anti-Mullerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007; 134(2), 196-201.
10. Ferraretti, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. EHSRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011; 26(7):1616-1624.
11. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400135 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1768-1774.
12. Lê Viết Nguyên Sa, Cao Ngọc Thành. 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.* 2013; 11(4):20-25.
13. Himabindu Y., Sriharibaru M., Gopinathan K. et al. Anti-Mullerian hormone and antral follicle count as predictors of ovarian response in assisted reproduction, *J Hum Reprod Sci.* 2013;6, 27-31.
14. Kwee J., Schats R., McDonnell J. et al. Evaluation of anti-mullerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve, *Fertility and Sterility.* 2008; 90(3),737-743.
15. Nardo LG, Gelbaya TA et al. Circulating basal anti-mullerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2009; 92(5):1586-93.
16. Ebner T, Moser M et al (2010). Basal level of anti-Mullerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod.* 2010;21:2022-2026.