

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN THÙY ANH

NGHIÊN CỨU CÁC YẾU TỐ TIỀN LĨNH  
SỰ PHÁT TRIỂN CỦA BUÔNG TRỌNG TRONG  
THÂN TINH trong ỀNG NGHIÖM

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**TRẦN THÙY ANH**

**NGHIÊN CỨU CÁC YẾU TỐ TIỀN LÂM  
SỐNG CỦA BUÔNG TRỌNG TRONG  
THÔ TINH trong ỀNG NGHIÖM**

**Chuyên ngành : Sản phụ khoa**

**Mã số : 62720131**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

**GS.TS. Trần Thị Phương Mai**

**HÀ NỘI - 2017**

## LỜI CẢM ƠN

*Để hoàn thành luận án này, tôi đã nhận được sự giúp đỡ to lớn và quý báu của các Thầy, Cô, bạn bè, đồng nghiệp, gia đình.*

*Lời đầu tiên, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn đến Giáo sư, Tiến sĩ Trần Thị Phương Mai, nguyên Phó Vụ trưởng Vụ sức khỏe sinh sản – Bộ Y Tế, nguyên cán bộ giảng dạy Bộ môn Phụ sản Trường Đại học Y Hà nội, Người Thầy đã tận tình dạy bảo, hướng dẫn tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu để hoàn thành bản luận án.*

*Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới Giáo sư, Tiến sĩ Nguyễn Việt Tiến, Thứ trưởng Bộ Y Tế, Chủ nhiệm Bộ môn Phụ sản, Trường Đại học y Hà nội, Người Thầy đã định hướng, dìu dắt tôi đến với lĩnh vực hỗ trợ sinh sản, giúp đỡ, hướng dẫn tôi rất nhiều trong thực hành chuyên môn hàng ngày và cả quá trình thực hiện luận án.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn Giáo sư, Tiến sĩ Cao Ngọc Thành nguyên Hiệu trưởng trường Đại học Y Dược Huế. Phó giáo sư, Tiến sĩ Nguyễn Duy Ánh Giám đốc bệnh viện phụ sản Hà nội, phó chủ nhiệm Bộ môn Phụ sản. Tiến sĩ Nguyễn Mạnh Hà, chủ nhiệm bộ môn Mô Phôi, Phó giáo sư, Tiến sĩ Phạm Thị Thanh Hiền nguyên phó chủ nhiệm Bộ môn Phụ sản. Phó giáo sư, Tiến sĩ Lê Hoàng, Giám đốc Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh. Phó giáo sư, Tiến sĩ Nguyễn Khang Sơn, phó chủ nhiệm Bộ môn Mô Phôi. Phó giáo sư, Tiến sĩ Nguyễn Thị Trang nguyên cán bộ giảng dạy bộ môn Y sinh học, Di truyền. Phó giáo sư, Tiến sĩ Lê Thị Thanh Vân nguyên phó chủ nhiệm Bộ môn Phụ sản. Những người thầy đã tận tình chỉ bảo, đóng góp rất nhiều ý kiến quý báu cho bản luận án được hoàn thiện một cách tốt nhất.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn Các Giáo sư, Phó giáo sư, Tiến sĩ và các thầy trong Hội đồng chấm luận án, Hội đồng chấm đề cương, Hội đồng chấm chuyên đề nghiên cứu sinh, chuyên đề tổng quan đã đóng góp nhiều ý kiến quý báu để bản luận án được hoàn thành.*

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn, tới Đảng ủy, Ban giám hiệu, khoa sau đại học, Bộ môn Phụ sản Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn Đảng ủy, Ban giám đốc bệnh viện Phụ sản Trung ương, phòng kế hoạch tổng hợp, phòng nghiên cứu khoa học, Khoa sinh hoá, Trung tâm hỗ trợ sinh sản, đặc biệt là các anh chị, các bạn đồng nghiệp trong trung tâm đã tạo mọi điều kiện và giúp đỡ tôi trong suốt thời gian học tập, nghiên cứu.*

*Luận án được viết trong niềm yêu thương, chia sẻ, giúp đỡ của cha mẹ, chồng, hai con, các em và những người bạn vô cùng yêu quý của tôi.*

*Bản luận án này được hoàn thành với sự nỗ lực hết sức của người viết, chắc chắn sẽ không tránh khỏi nhiều thiếu sót. Tôi rất mong sẽ nhận được những ý kiến chỉ bảo quý báu của các Thầy Cô và đồng nghiệp để bản luận án được hoàn thiện hơn.*

*Xin trân trọng cảm ơn!*

*Trần Thùy Anh*

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Trần Thùy Anh, nghiên cứu sinh khóa 31 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Sản phụ khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy GS.TS. Trần Thị Phương Mai
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày 3 tháng 1 năm 2016*

Người viết cam đoan

***Trần Thùy Anh***

## DANH MỤC THUẬT NGỮ VÀ CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AMH:	Anti – Mullerian hormone ( <i>hormone kháng ống Muller</i> )
AFC:	Antral Follicle Count ( <i>đếm nang thứ cấp</i> )
ASRM:	American Society Reproductive Medicine ( <i>Hội y học sinh sản Mỹ</i> )
AUC:	Area Under Curve ( <i>diện tích dưới đường cong</i> )
BMI:	Body Mass Index ( <i>Chỉ số khối cơ thể</i> )
CI:	Confidence Interval ( <i>Khoảng tin cậy</i> )
E2:	Estradiol
ESHRE:	European Society of Human Reproduction and Embryology ( <i>Hiệp hội sinh sản và phôi người châu Âu</i> )
FSH:	Follicle – Stimulating hormone ( <i>hormone kích thích nang noãn</i> )
FET:	Frozen embryo transfens ( <i>Chuyển phôi trữ lạnh</i> )
GnRH:	Gonadotropin Releasing Hormon ( <i>Hormon giải phóng</i> )
GnRHa:	GnRH agonist- GnRH đồng vận
GnRHantagonist:	GnRH đối vận
hCG:	Human Chorionic Gonadotropin ( <i>Hormon rau thai người</i> )
HTSS:	Hỗ trợ sinh sản
ICSI:	Intra Cytoplasmic Sperm Injection ( <i>Tiêm tinh trùng vào bào tương noãn</i> )
IVF:	In Vitro Fertilisation ( <i>Thụ tinh ống nghiệm</i> )
IVM:	In -Vitro Maturation ( <i>Trưởng thành noãn trong ống nghiệm</i> )
IUI:	Intrauterine Insemination ( <i>Bơm tinh trùng vào buồng tử cung</i> )
IU:	International Unit ( <i>Đơn vị quốc tế</i> )
IOT:	Immunotech (Phương pháp xét nghiệm IOT)
KTBT:	Kích thích buồng trứng
LH:	Luteinizing Hormon ( <i>Hormon hoàng thể hoá</i> )
OR:	Odd Ratio ( <i>Tỷ suất chênh</i> )

PD: Phác đồ

QKBT: Quá kích buồng trứng

ROC: Receiver Operating Characteristic  
*(Đường cong đặc trưng hoạt động bộ thu nhận)*

TTTON: Thụ tinh trong ống nghiệm

VS: Vô sinh

VEGF: Vascular Epthelial Growth Factor  
*(Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu)*

WHO: World Health Organization *(Tổ chức Y tế Thế giới)*

# MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN.....</b>	<b>3</b>
1.1. Sinh lí sinh sản và vai trò của trục dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng ....	3
1.1.1. Vùng dưới đồi .....	3
1.1.2. Tuyến yên.....	5
1.1.3. Buồng trứng .....	7
1.2. Thụ tinh trong ống nghiệm.....	8
1.2.1. Định nghĩa và các chỉ định thụ tinh trong ống nghiệm.....	8
1.2.2. Quy trình thụ tinh trong ống nghiệm .....	9
1.3. Kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm.....	10
1.3.1. Các nguyên lý và cơ sở khoa học của KTBT trong thụ tinh trong ống nghiệm.....	10
1.3.2. Các phác đồ kích thích buồng trứng .....	13
1.4. Đáp ứng buồng trứng .....	15
1.4.1. Đáp ứng buồng trứng bình thường.....	16
1.4.2. Đáp ứng buồng trứng kém .....	17
1.4.3. Đáp ứng buồng trứng cao và hội chứng quá kích buồng trứng .....	18
1.4.4 Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng .....	20
1.5. Các yếu tố tiên lượng đáp ứng buồng trứng.....	21
1.5.1. Tuổi .....	21
1.5.2. Nồng độ FSH.....	22
1.5.3. Đếm nang thứ cấp .....	24
1.5.4 Anti-Mullerian Hormone .....	28
1.6. Nghiên cứu về tiên lượng đáp ứng buồng trứng tại việt nam và thế giới	34
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>39</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	39
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn .....	39



2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	39
2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu .....	40
2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu .....	40
2.4. Phương pháp nghiên cứu.....	40
2.4.1. Thiết kế nghiên cứu.....	40
2.4.2. Quy trình nghiên cứu .....	41
2.4.3. Các thăm khám, xét nghiệm và kỹ thuật thực hiện trong nghiên cứu ..	42
2.5. Các biến số nghiên cứu .....	46
2.5.1. Các biến số về lâm sàng.....	46
2.5.2. Các biến số về cận lâm sàng .....	46
2.6. Các phương tiện và vật liệu sử dụng trong nghiên cứu. ....	47
2.6.1. Các thuốc được sử dụng trong nghiên cứu .....	47
2.6.2. Các phương tiện nghiên cứu .....	48
2.7. Các tiêu chuẩn đánh giá liên quan đến nghiên cứu.....	48
2.7.1 Đánh giá BMI.....	48
2.7.2 Tiêu chuẩn xác định đạt được sự ức chế tuyến yên sau khi tiêm GnRHα .	48
2.7.3. Tiêu chuẩn xác định độ dày NMTC.....	49
2.7.4. Tiêu chuẩn để chẩn đoán đáp ứng buồng trứng.....	49
2.8. Xử lý và phân tích số liệu .....	49
2.9. Đạo đức nghiên cứu .....	50
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>51</b>
3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu .....	51
3.1.1. Các đặc điểm lâm sàng .....	51
3.1.2. Các đặc điểm cận lâm sàng .....	54
3.2. Kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm.....	56
3.2.1 Đặc điểm và kết quả KTBT của đối tượng nghiên cứu .....	56
3.2.2. Đặc điểm và kết quả kích thích buồng trứng theo nhóm tuổi.....	60
3.2.3. Đặc điểm và kết quả kích thích buồng trứng theo phác đồ điều trị ..	62

3.2.4	Nồng độ progesterone ngày tiêm hCG.....	64
3.2.5.	Khả năng chuyển phôi tươi của chu kỳ có kích thích buồng trứng ..	66
3.3.	Đáp ứng của buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm.....	67
3.3.1.	Mức độ đáp ứng buồng trứng.....	67
3.3.2	Giá trị trung bình của tuổi, AMH, FSH, AFC theo mức độ đáp ứng	69
3.3.3	Một số đặc điểm và kết quả KTBT theo mức độ đáp ứng buồng trứng..	70
3.4.	Phân tích giá trị tiên lượng của các yếu tố dự báo đối với sự đáp ứng của buồng trứng .....	75
3.4.1.	Giá trị tiên lượng của các yếu tố dự báo trong nhóm đáp ứng kém với kích thích buồng trứng .....	75
3.4.2.	Giá trị tiên lượng của các yếu tố dự báo trong nhóm đáp ứng cao với kích thích buồng trứng. ....	81
<b>Chương 4:</b>	<b>BÀN LUẬN.....</b>	<b>87</b>
4.1.	Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu .....	87
4.1.1.	Nguyên nhân vô sinh.....	87
4.1.2.	Tuổi vợ .....	89
4.1.3.	Thời gian vô sinh .....	89
4.1.4.	Chỉ số BMI.....	90
4.1.5.	Vòng kinh.....	91
4.1.6.	Các đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu. ....	91
4.2.	Kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm.....	95
4.2.1.	Các phác đồ điều trị trong thụ tinh trong ống nghiệm.....	95
4.2.2.	Liều FSH khởi đầu .....	98
4.2.3.	Số ngày dùng thuốc FSH .....	99
4.2.4.	Kết quả kích thích buồng trứng.....	99
4.3	Phân tích giá trị của các yếu tố tiên lượng đáp ứng buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm .....	106

4.3.1 Phân tích giá trị của các yếu tố tiên lượng đối với đáp ứng bùồng trúng kém .....	106
4.3.2 Phân tích giá trị của các yếu tố tiên lượng đối với đáp ứng bùồng trúng cao.....	116
4.3.3 Sử dụng giá trị ngưỡng của các yếu tố tiên lượng đáp ứng bùồng trúng trong thụ tinh trong ống nghiệm.....	124
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>127</b>
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>129</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Tương quan giữa AFC và kết quả thụ tinh trong ống nghiệm .....	27
Bảng 3.1:	Tuổi, chiều cao, cân nặng của đối tượng nghiên cứu .....	51
Bảng 3.2:	Đặc điểm nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu.....	52
Bảng 3.3:	Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu .....	53
Bảng 3.4:	Các thông số cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu .....	55
Bảng 3.5:	Một số đặc điểm cận lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi .....	56
Bảng 3.6:	Đặc điểm và kết quả KTBT của đối tượng nghiên cứu.....	57
Bảng 3.7:	Sự thay đổi liều thuốc FSH trong kích thích buồng trứng. ....	59
Bảng 3.8:	Đặc điểm KTBT theo nhóm tuổi .....	60
Bảng 3.9:	Kết quả KTBT theo nhóm tuổi .....	61
Bảng 3.10:	Phân bố tuổi, BMI và các thông số cận lâm sàng theo từng phác đồ điều trị.....	63
Bảng 3.11:	Phân bố liều dùng, thời gian dùng thuốc kích thích buồng trứng và kết quả thu được theo phác đồ KTBT.....	63
Bảng 3.12:	Nồng độ progesterone ngày tiêm hCG .....	64
Bảng 3.13:	Khả năng chuyển phôi tươi ở từng nhóm phác đồ KTBT .....	66
Bảng 3.14:	Giá trị trung bình của tuổi, AMH, FSH, AFC theo mức độ đáp ứng .....	69
Bảng 3.15:	Phân bố liều dùng, thời gian dùng thuốc và kết quả KTBT theo mức độ đáp ứng.....	70
Bảng 3.16:	Phân bố liều dùng, thời gian dùng thuốc và kết quả KTBT theo mức độ đáp ứng trên nhóm phác đồ dài.....	71
Bảng 3.17:	Phân bố liều dùng, thời gian dùng thuốc và kết quả KTBT theo mức độ đáp ứng ở nhóm phác đồ đối vận.....	72
Bảng 3.18:	Phân bố liều dùng, thời gian dùng thuốc và kết quả KTBT theo mức độ đáp ứng trên nhóm phác đồ ngắn.....	73

Bảng 3.19:	Xác định điểm cắt tối ưu của các yếu tố dự báo trong nhóm đáp ứng kém.....	77
Bảng 3.20:	Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng trong nhóm đáp ứng kém.....	78
Bảng 3.21:	Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng trong nhóm đáp ứng kém...	80
Bảng 3.22:	Xác định điểm cắt tối ưu của các yếu tố dự báo trong nhóm đáp ứng cao với KTBT .....	83
Bảng 3.23:	Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng trong nhóm đáp ứng cao ..	84
Bảng 3.24:	Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng trong nhóm đáp ứng cao	86
Bảng 4.1:	Nguyên nhân vô sinh của các nghiên cứu .....	88
Bảng 4.2:	Kết quả kích thích buồng trứng của một số nghiên cứu.....	103
Bảng 4.3	Giá trị ngưỡng nồng độ AMH trong dự báo đáp ứng kém của các nghiên cứu.....	110
Bảng 4.4	Giá trị ngưỡng AFC trong dự báo đáp ứng kém của các nghiên cứu	113
Bảng 4.5.	Giá trị ngưỡng nồng độ AMH trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao của các nghiên cứu.....	120
Bảng 4.6.	Giá trị ngưỡng AFC trong dự đoán đáp ứng buồng trứng cao của các nghiên cứu. ....	122

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1.	So sánh giữa AFC và AMH về dự báo đáp ứng kém và dự báo không có thai.....	35
Biểu đồ 1.2.	Giá trị AMH, AFC, FSH và inhibin trong dự đoán đáp ứng kém và đáp ứng cao ở nhóm bệnh nhân sử dụng HP –hMG và rFSH .....	37
Biểu đồ 1.3.	So sánh khả năng dự báo đáp ứng cao giữa AMH & AFC .....	38
Biểu đồ 3.1:	Nguyên nhân vô sinh .....	54
Biểu đồ 3.2:	Số ngày dùng thuốc kích thích buồng trứng.....	58
Biểu đồ 3.3:	Phác đồ điều trị được sử dụng để kích thích buồng trứng.....	62
Biểu đồ 3.4:	Nồng độ progesterone ngày tiêm hCG trung bình theo nhóm phác đồ KTBT. ....	65
Biểu đồ 3.5:	Mức độ đáp ứng buồng trứng .....	67
Biểu đồ 3.6:	Mức độ đáp ứng buồng trứng theo từng phác đồ .....	68
Biểu đồ 3.7:	Số nang noãn $\geq 14$ mm ngày tiêm hCG và số noãn thu được theo đáp ứng buồng trứng.....	74
Biểu đồ 3.8:	Đường cong ROC của AMH, AFC, FSH và tuổi trong dự báo đáp ứng buồng trứng kém.....	75
Biểu đồ 3.9:	Đường cong ROC của AMH, AFC, E2, FSH và tuổi trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao .....	81

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1	Hoạt động của trục Vùng dưới đồi - Tuyến yên - Buồng trứng .....	4
Hình 1.2:	Chu kỳ kinh nguyệt .....	6
Hình 1.3:	Sự phát triển của nang noãn .....	8
Hình 1.4.	Thuyết hai tế bào, hai gonadotropin trong quá trình phát triển nang noãn .....	11

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Louise Brown - đứa trẻ đầu tiên trên thế giới ra đời từ kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm tại Anh năm 1978 đã đánh dấu một bước đột phá trong điều trị vô sinh, mang lại niềm hy vọng được làm cha, làm mẹ cho hàng triệu cặp vợ chồng. Thành tựu này ngày càng phát triển nhanh chóng và không ngừng được hoàn thiện ở nhiều nước trên thế giới.

Kích thích buồng trứng - một trong những tiến bộ chính trong điều trị vô sinh ở nửa sau thế kỷ 20, là quy trình cơ bản và đóng vai trò quan trọng mang tính quyết định đến sự thành công của thụ tinh trong ống nghiệm. Với sự phát triển của thuốc KTBT và các phác đồ KTBT, kết quả của thụ tinh trong ống nghiệm ngày càng được cải thiện.

Mục đích của KTBT là đạt được số lượng noãn và số phôi phù hợp nhằm tăng tỉ lệ thành công. Số lượng noãn thu được trong khoảng 5-15 được cho là phù hợp vì với số lượng noãn này quy trình nuôi cấy phôi có thể tạo ra một số lượng phôi tốt, cho phép chọn lựa 1-3 phôi tốt để chuyển vào buồng tử cung nhằm đạt được cơ hội có thai cao mà tỉ lệ quá kích buồng trứng thấp [2], [3]. Ngoài ra, số lượng phôi thừa còn có thể được trữ lạnh để sử dụng cho các lần chuyển phôi sau, giúp tăng tỉ lệ có thai cộng dồn của một chu kỳ KTBT [4].

Để KTBT thành công đạt được số lượng noãn phù hợp, tránh được các bất lợi và biến chứng của KTBT thì việc tiên lượng đáp ứng buồng trứng của một người phụ nữ có ý nghĩa rất lớn. Đánh giá dự trữ buồng trứng, tạo cơ sở cho việc xác định liều FSH phù hợp để KTBT thành công.

Trên thế giới và Việt Nam đa số các trung tâm thụ tinh trong ống nghiệm chọn tuổi, nồng độ Follicle Stimulating hormone (FSH), đếm nang thứ cấp (AFC) đầu kỳ kinh và 5 năm gần đây mới có thêm xét nghiệm nồng độ Anti - Mullerian hormone (AMH) là các yếu tố đánh giá dự trữ buồng trứng và tiên lượng đáp ứng buồng trứng. Với các đặc thù riêng của mình, chưa có yếu tố tiên lượng độc lập nào có ưu thế tuyệt đối trong đánh giá dự trữ buồng trứng. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã được thực hiện nhằm xác định giá trị của các yếu tố AMH, FSH, AFC và tuổi để tiên lượng đáp ứng buồng trứng. Tuy nhiên, đa số các nghiên cứu đánh giá một yếu tố hoặc tối đa hai yếu tố tiên lượng chủ yếu là so sánh AMH và AFC, AMH và FSH. Một số nghiên cứu phân tích giá trị các



yếu tố tiên lượng nhưng tiêu chuẩn chẩn đoán phân loại mức độ đáp ứng của buồng trứng chưa đồng nhất giữa các nghiên cứu, các loại xét nghiệm với phương pháp đo lường và đơn vị khác nhau. Một số nghiên cứu trên thế giới đã phân tích gộp nhằm so sánh đánh giá vai trò của AMH, AFC, FSH trong dự đoán đáp ứng buồng trứng, tuy nhiên vì các nghiên cứu được chọn vào để phân tích không đồng nhất nên giá trị ngưỡng đưa ra chưa được thống nhất và mức độ tin cậy chưa cao [9], [10].

Tại Việt Nam các nghiên cứu về đánh giá dự trữ buồng trứng chưa nhiều, một nghiên cứu có cỡ mẫu lớn phân tích 3 yếu tố AMH, AFC, FSH [40] và một nghiên cứu 4 yếu tố AMH, AFC, FSH và E 2 [120]. Chưa có nghiên cứu đánh giá vai trò dự báo của cả 4 yếu tố tiên lượng xuất hiện trước khi kích thích buồng trứng là tuổi, nồng độ FSH, AMH và AFC. Việc tiên lượng đáp ứng của buồng trứng và định liều thuốc vẫn chưa có sự phối hợp của các yếu tố dự báo mà chủ yếu vẫn từng yếu tố riêng rẽ và còn phụ thuộc phần lớn vào kinh nghiệm của người chỉ định liều. Vì vậy vẫn còn một tỉ lệ quá kích buồng trứng bệnh nhân phải nằm viện và trì hoãn chuyển phôi, giảm cơ hội mang thai, hay vẫn có một tỉ lệ bệnh nhân phải ngừng điều trị do buồng trứng không đáp ứng với thuốc mà nếu tiên lượng được trước khi điều trị sẽ giảm được thời gian và chi phí điều trị.

Hơn nữa, giá trị AMH và đáp ứng buồng trứng được ghi nhận khác nhau giữa các chủng tộc, nên việc sử dụng kết quả nghiên cứu thực hiện trên người phương tây cho người Việt Nam có thể không phù hợp.

Chính vì những vấn đề trên đây, chúng tôi thực hiện đề tài “**Nghiên cứu một số yếu tố tiên lượng đáp ứng của buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm**” với hai mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả kích thích buồng trứng của bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản quốc gia – Bệnh viện phụ sản trung ương trong thời gian từ 1/2014 - 6/2015.
2. Phân tích giá trị tiên lượng của 4 yếu tố: Tuổi, AMH, FSH, AFC đối với sự đáp ứng của buồng trứng.

# Chương 1

## TỔNG QUAN

### 1.1. Sinh lí sinh sản và vai trò của trục dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng

Chức năng của buồng trứng, có liên quan mật thiết với hoạt động của trục vùng dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng. Trong mối liên quan của các hormon được chế tiết tại mỗi tầng, sự đồng bộ nhịp điệu chế tiết được thực hiện hài hoà nhờ cơ chế hồi tác.

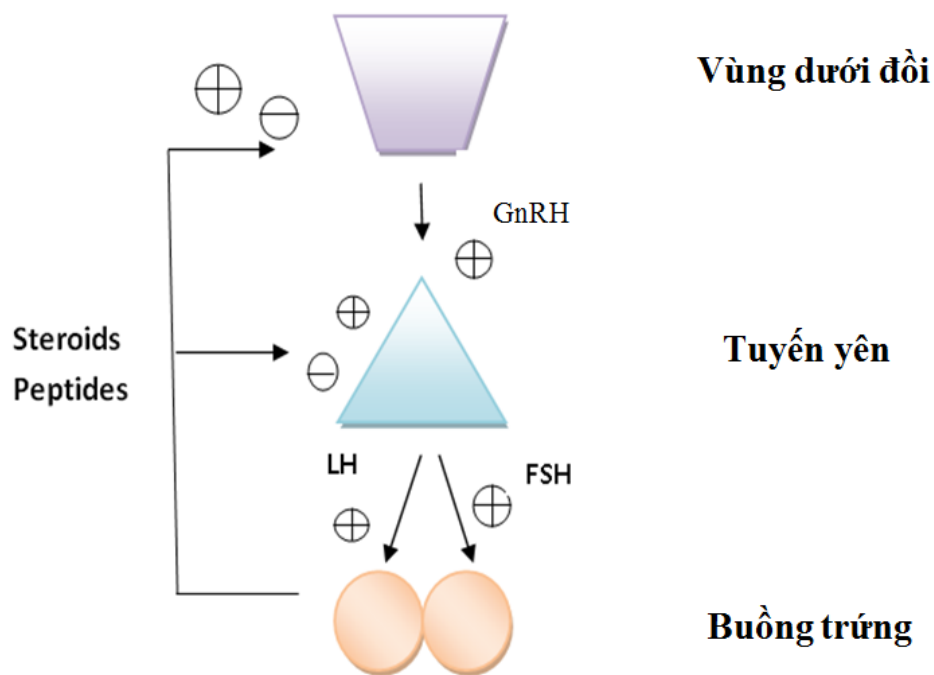
#### 1.1.1. Vùng dưới đồi

Trung khu sinh dục của vùng dưới đồi nằm ở nền của trung não phía trên giao thoa thị giác gồm một nhóm các nhân thần kinh giàu mạch máu, có khả năng tiết hormon. Nhân trên thị chế tiết vasopressin, nhân bên thất chế tiết oxytocin, các chất này được các sợi thần kinh dẫn xuống thùy sau tuyến yên.

Củ xám, nhân bụng giữa, nhân lưng giữa và nhân cung tiết ra các hormon giải phóng. Các hormon này được chuyển xuống thùy trước tuyến yên còn gọi là tuyến yên tuyến, theo một hệ tĩnh mạch gọi là hệ tĩnh mạch gánh của Popa và Fielding. Trong số các hormon giải phóng nói trên có các hormon giải phóng sinh dục gọi là Gn-RH. Gn-RH là hormon đầu tiên khởi nguồn cho cả hệ thống trục vùng dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng, nó đóng vai trò quan trọng trong một chu kỳ kinh nguyệt và ảnh hưởng đến cả quãng đời hoạt động sinh dục của người phụ nữ.

Năm 1971, Shally đã tổng hợp được LH-RH, đó là một decapeptid có tác dụng kích thích tuyến yên chế tiết LH. Trước đây người ta cho rằng có 2 hormon khác nhau là LH-RH và FSH-RH nhưng bằng sắc ký người ta không thể tách riêng được 2 hormon trên vì vậy người ta cho rằng chỉ có 1 hormon kích

thích tuyến yên chế tiết cả FSH, LH và hormon đó được gọi là Gn-RH, Gn-RH gây chế tiết FSH và LH tỉ lệ thuận với sự biến thiên của tần số chế tiết Gn-RH. Tỉ lệ này giảm khi tần số chế tiết Gn-RH giảm, khi Gn-RH gắn vào thụ thể, làm tăng tính thấm canxi khiến canxi nội bào tăng và hoạt hoá các tiểu đơn vị của gonadotropin [11], [12]. Đặc tính dao động của Gn-RH cần thiết cho tuyến yên đáp ứng bình thường. Khi sử dụng Gn-RH liều cao sẽ làm nghẽn kênh canxi và dẫn đến làm giảm thụ thể, do đó làm gián đoạn hoạt động của cả hệ thống. Gn-RH được bài tiết theo nhịp cứ 1-3 giờ bài tiết một lần, mỗi lần thời gian kéo dài kéo dài trong vài phút. Có lẽ có bộ phận chủ nhịp hay tạo dao động nằm ở vùng đáy giữa vùng dưới đồi trong nhân cung tại vùng dưới đồi có những chất cảm thụ đặc hiệu với hormon sinh dục [13], [14]. Người ta thấy có sự gắn đặc hiệu hormon sinh dục tại vùng dưới đồi và tuyến yên [15], [16], [17].



**Hình 1.1 Hoạt động của trục Vùng dưới đồi –Tuyến yên – Buồng trứng [18]**

### ***1.1.2. Tuyến yên***

Tuyến yên gồm hai thùy: Thùy trước và thùy sau. Thùy sau tuyến yên, chỉ là cấu trúc của các tế bào thần kinh đệm không có khả năng bài tiết hormon.

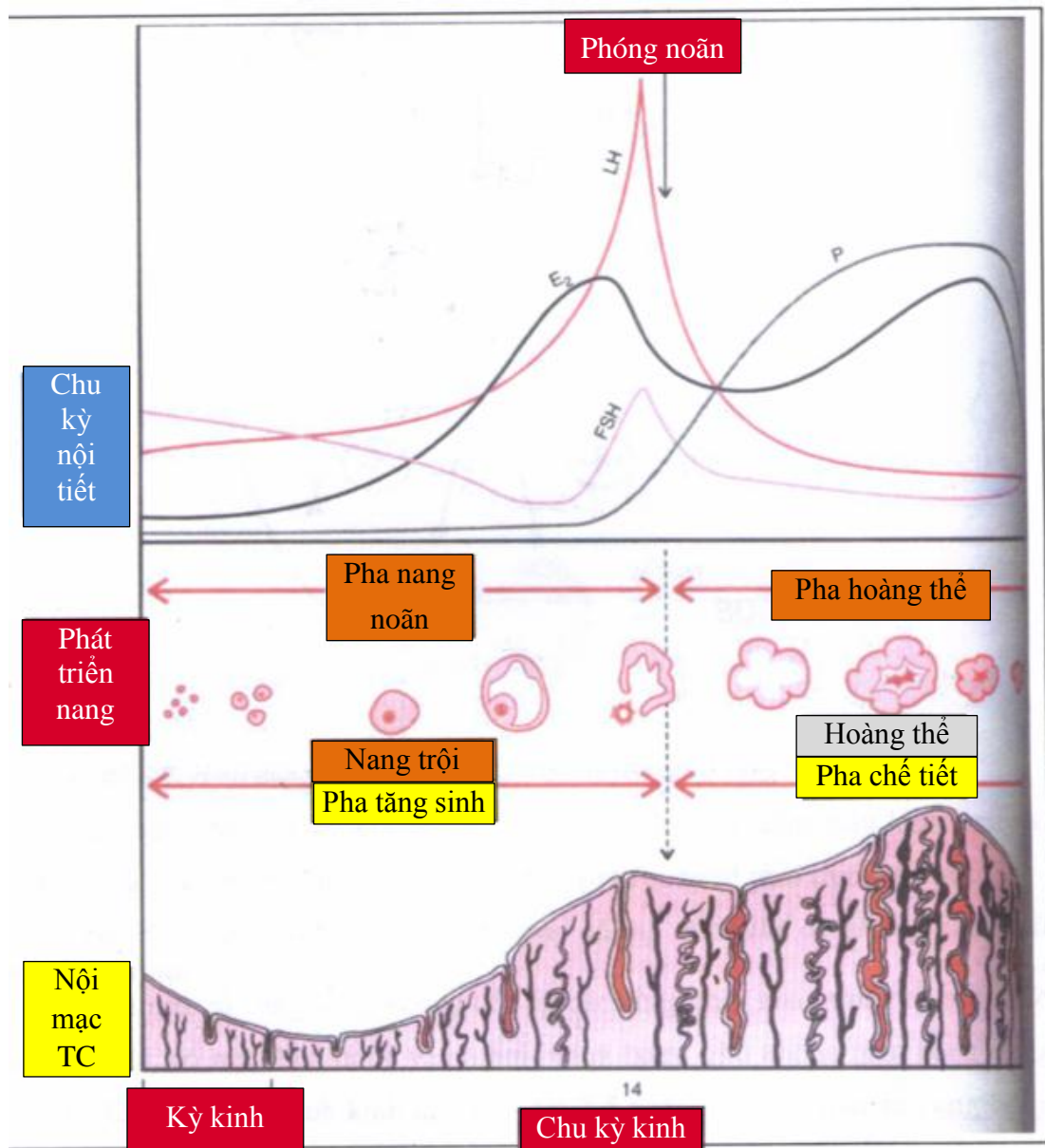
Thùy trước tuyến yên được cấu tạo bởi những tế bào có khả năng chế tiết nhiều loại hormon khác nhau, trong đó có các tế bào bài tiết hormon hướng sinh dục: FSH và LH, trực tiếp điều hoà quá trình bài tiết hormon sinh dục ở buồng trứng và prolactin kích thích tuyến vú. FSH và LH có bản chất là glycoprotein, mỗi hormon mang 1 đặc tính tác dụng riêng nhưng có liên quan đến tác dụng hiệp lực.

#### ***❖ Vai trò của FSH***

FSH kích thích các nang noãn của buồng trứng phát triển và trưởng thành, kích thích phát triển lớp tế bào hạt của nang noãn [19], [20].

#### ***❖ LH có tác dụng***

- Phối hợp với FSH làm phát triển nang noãn.
- Phối hợp với FSH gây hiện tượng phóng noãn vào ngày thứ 14 của vòng kinh sinh lý 28 ngày.
- Kích thích tế bào hạt và lớp vỏ còn lại phát triển thành hoàng thể đồng thời duy trì sự tồn tại của hoàng thể.
- Kích thích lớp tế bào hạt của nang noãn và hoàng thể bài tiết progesteron và tiếp tục bài tiết estrogen.



**Hình 1.2: Chu kỳ kinh nguyệt [18]**

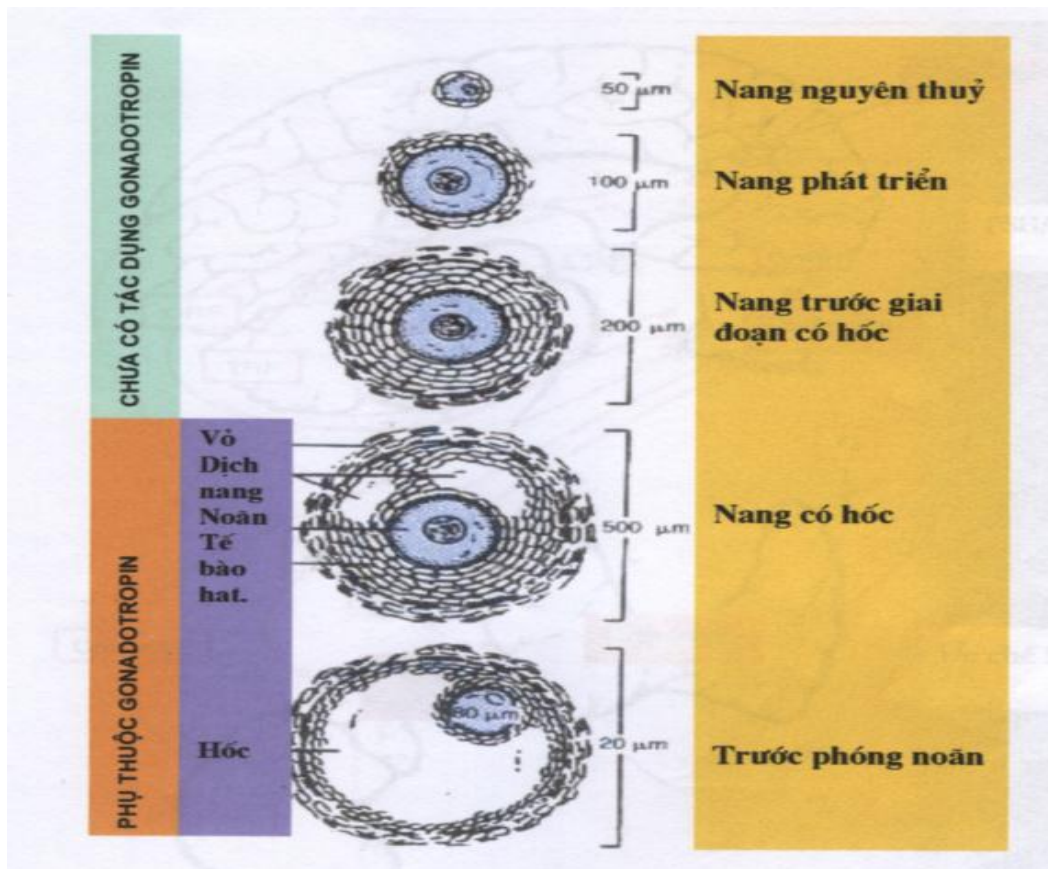
Trong chu kỳ kinh nguyệt, nồng độ FSH và LH thay đổi, chúng ở mức độ thấp khi bắt đầu chu kỳ kinh nguyệt, sau đó tăng dần lên và đạt đỉnh cao trước phóng noãn khoảng 1 ngày [19], [20]. Tuy nhiên đỉnh FSH không cao đột ngột như đỉnh LH, cũng không tăng nhiều như đỉnh LH. Vào ngày phóng noãn LH cao gấp 5-10 lần so với trước đó, vào nửa sau của vòng kinh, FSH hơi thấp hơn so với nửa đầu của vòng kinh.

### **1.1.3. Buồng trứng**

Buồng trứng là tuyến sinh dục nữ, trọng lượng trung bình 8-15g. Kích thước mỗi buồng trứng trưởng thành là 2,5 x 2 x 1cm. Buồng trứng có 2 chức năng: Chức năng ngoại tiết tạo noãn chín và chức năng nội tiết tạo các hormon sinh dục.

Buồng trứng có rất nhiều nang noãn. Số lượng các nang noãn này giảm rất nhanh theo thời gian. Ở tuần thứ 30 của thai nhi, cả 2 buồng trứng có khoảng 6.000.000 nang noãn nguyên thủy. Nhưng khi bé gái ra đời, số lượng các nang noãn đã giảm xuống rất nhiều, chỉ còn khoảng 2.000.000 nang noãn. Vào tuổi dậy thì, số lượng nang noãn chỉ còn 300.000 - 400.000. Tuy tốc độ giảm có chậm hơn, số lượng nang noãn còn lại rất hạn chế. Sự giảm số lượng các nang noãn là do các nang noãn thoái triển và teo đi, số nang còn lại cũng trên đà thoái triển, tuy tốc độ chậm hơn. Trong suốt thời kỳ sinh sản của người phụ nữ chỉ có khoảng 400 nang noãn phát triển tới chín và phóng noãn hàng tháng [19]. Buồng trứng không có khả năng sản sinh các nang noãn mới, khác với tinh hoàn có khả năng sản sinh ra tinh trùng mới và tinh trùng luôn luôn trẻ [21].

Buồng trứng hoạt động chịu sự kiểm soát của tuyến yên qua 2 hormon hướng sinh dục FSH và LH. Tuy nhiên, Stieve đã chứng minh rằng hệ thống thần kinh trung ương có thể tác động trực tiếp lên các thần kinh vận mạch và dinh dưỡng, chính vì thế mà những trường hợp tâm thần xúc động mạnh, sợ hãi cực độ, những thay đổi hoàn cảnh bên ngoài có thể tác động đến sự chín muồi của các nang noãn và làm phóng noãn, vì tác động một cách quá nhanh chóng như thế nên không thể giải thích được bằng cơ chế nội tiết. Người ta vẫn chưa tìm thấy dấu hiệu gì về những sợi thần kinh ở trong nang noãn kể từ lớp tế bào hạt trở vào trong [18], [22].



**Hình 1.3: Sự phát triển của nang noãn [22].**

## 1.2. Thụ tinh trong ống nghiệm

### 1.2.1. Định nghĩa và các chỉ định thụ tinh trong ống nghiệm

Hỗ trợ sinh sản là các phương pháp điều trị bao gồm các thao tác trên noãn, tinh trùng và phôi ở ngoài cơ thể nhằm giúp các cặp vợ chồng vô sinh mang thai [24], [25].

Thụ tinh trong ống nghiệm, là quy trình phổ biến nhất của hỗ trợ sinh sản. Em bé thụ tinh trong ống nghiệm đầu tiên, ra đời vào năm 1978 ở Lancashire, Vương quốc Anh. Năm 1981, thụ tinh trong ống nghiệm bắt đầu ở Mỹ [24]. Ở Việt Nam, em bé thụ tinh trong ống nghiệm đầu tiên ra đời vào năm 1998 tại Bệnh viện Phụ sản Từ Dũ [26]. Sau đó, thụ tinh trong ống nghiệm được thực

hiện thành công tại trung tâm hỗ trợ sinh sản - Bệnh viện Phụ sản Trung ương vào năm 2001. Đến năm 2016, Việt Nam đã có 24 Trung tâm hỗ trợ sinh sản.

Các chỉ định thụ tinh trong ống nghiệm bao gồm: Nguyên nhân do vòi tử cung, lạc nội mạc tử cung, vô sinh do chồng, do rối loạn phóng noãn, vô sinh không rõ nguyên nhân, do giảm dự trữ buồng trứng, tuổi cao, các chỉ định khác của hỗ trợ sinh sản (chẩn đoán tiền làm tổ, cho nhận noãn, mang thai hộ)

### ***1.2.2. Quy trình thụ tinh trong ống nghiệm***

#### ***1.2.2.1. Kích thích buồng trứng***

Đây là bước khởi đầu rất quan trọng liên quan đến các bước tiếp theo của thụ tinh trong ống nghiệm. Các phác đồ kích thích buồng trứng, và các thuốc kích thích buồng trứng sẽ được trình bày ở phần sau.

#### ***1.2.2.2. Theo dõi sự phát triển của nang noãn***

Theo dõi sự phát triển của nang noãn bằng định lượng hàm lượng estrogen trong máu và siêu âm nang noãn bằng đầu dò âm đạo. Tốc độ phát triển của nang noãn từ 1 - 2 mm/ngày và nang noãn trưởng thành có đường kính 18 - 19 mm. Hàm lượng estradiol khoảng 150 - 250 pg/ml trong một nang noãn trưởng thành [19], [23].

#### ***1.2.2.3. Hút noãn***

Hút noãn qua siêu âm đầu dò âm đạo được thực hiện sau khi tiêm hCG 34 -36 giờ, sau đó sẽ thực hiện IVF hoặc ICSI [24], [25].

#### ***1.2.2.4. Tiêm tinh trùng vào bào tương của noãn***

Tiêm tinh trùng vào bào tương của noãn là kỹ thuật vi thao tác để tiêm trực tiếp 1 tinh trùng vào bào tương của noãn để tạo sự thuận lợi cho quá trình thụ tinh [24]. Tại bệnh viện Phụ sản Trung ương năm năm 2003 kỹ thuật ICSI



chiếm 11,8% trong các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm [23], đến năm 2016 kỹ thuật ICSI thực hiện 100%. Ngoài ra còn các phương pháp hỗ trợ sinh sản khác như hỗ trợ phôi thoát màng, trưởng thành noãn non và chẩn đoán di truyền trước chuyển phôi.

#### *1.2.2.5. Chuyển phôi vào buồng tử cung*

Các yếu tố ảnh hưởng đến tỉ lệ có thai và tỉ lệ làm tổ bao gồm sự chấp nhận của tử cung, chất lượng phôi, và kỹ thuật chuyển phôi [27]. Mục tiêu để chuyển phôi thành công là đưa phôi vào buồng tử cung không gây sang chấn và đặt phôi vào vị trí làm tổ tối ưu dưới sự hướng dẫn của siêu âm [28]. Chuyển phôi được thực hiện sau hút noãn vào ngày thứ 2 (giai đoạn 4 tế bào), ngày thứ 3 (giai đoạn 8 tế bào) hoặc ngày thứ 5 (giai đoạn phôi nang - blastocyte).

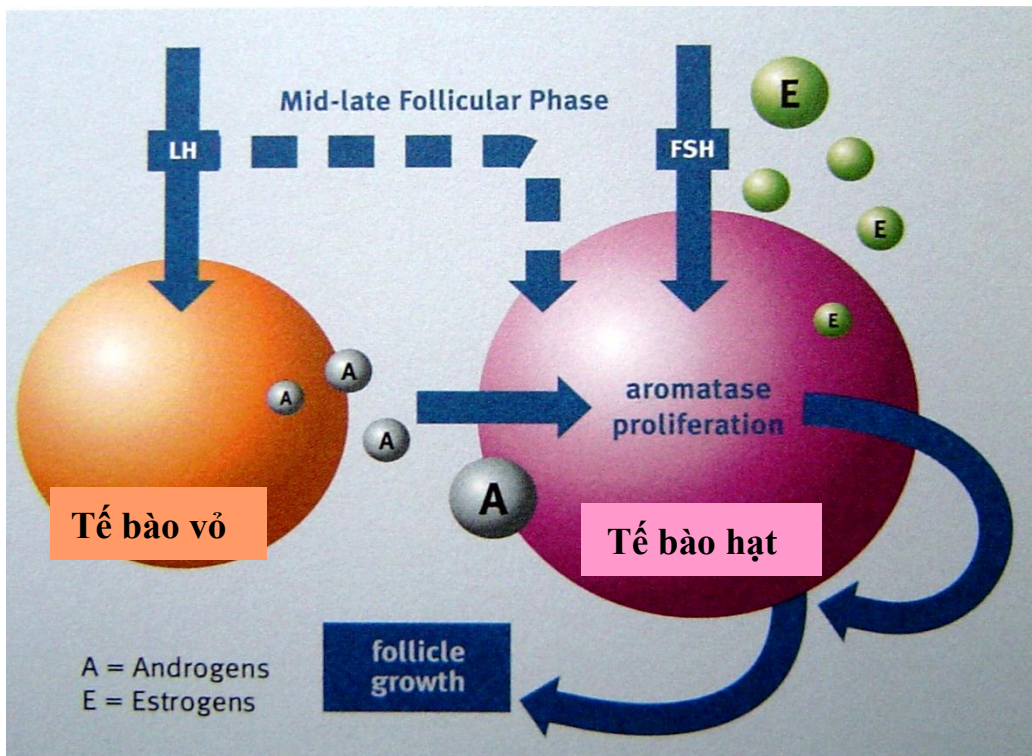
### **1.3. Kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm**

#### ***1.3.1. Các nguyên lý và cơ sở khoa học của KTBT trong thụ tinh trong ống nghiệm***

Sự ra đời của Louis Brown vào năm 1978, đã đánh dấu bước đầu cho sự phát triển của thụ tinh trong ống nghiệm. Khi đó, Edward và Steptoe đã hút được noãn qua phẫu thuật nội soi trên buồng trứng ở chu kỳ tự nhiên. Tuy nhiên, tỷ lệ thành công của thụ tinh trong ống nghiệm của chu kỳ tự nhiên rất thấp. Sau đó, nhiều trung tâm hỗ trợ sinh sản, trên thế giới sử dụng thuốc nội tiết để KTBT. Nhờ KTBT, người ta có thể lấy được trung bình khoảng 10 noãn ở một phụ nữ để thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm. Mục đích của KTBT, để phát triển các nang nang noãn từ các nang nhỏ thành các nang noãn trưởng thành và sau đó hút được nhiều noãn có chất lượng tốt để làm thụ tinh trong ống nghiệm [1], [6].

❖ **Thuyết hai tế bào, hai gonadotropin trong KTBT**

Hai tế bào là tế bào hạt và tế bào vỏ, hai gonadotropins là FSH và LH [29]. Các receptors của FSH nằm trên các tế bào hạt, các receptors của FSH được tạo nên bởi chính FSH. FSH gắn với các thụ thể của nó trên tế bào hạt, kích thích sự phát triển của nang noãn và tạo nên sự hoạt động của enzyme tạo vòng thơm trong tế bào hạt [29]. Dưới tác dụng của enzyme tạo vòng thơm, androgen chuyển thành estradiol.



**Hình 1.4. Thuyết hai tế bào, hai gonadotropin trong quá trình phát triển nang noãn [30]**

FSH chủ yếu tác dụng trên tế bào hạt, trong khi LH tác dụng chủ yếu trên tế bào vỏ. Thụ thể của LH nằm trên tế bào vỏ, LH gắn vào thụ thể của nó và kích thích tế bào vỏ sản xuất androgen. Androgen được sản xuất từ tế bào vỏ và

được hấp thụ vào dịch nang, sau đó được tế bào hạt chuyển hoá thành estradiol. Thụ thể LH xuất hiện trên tế bào hạt khi nang noãn vượt trội.

Sự gia tăng nồng độ  $E_2$  sẽ tác dụng hiệp đồng với FSH để gia tăng và duy trì số lượng các receptor FSH trên tế bào hạt và thúc đẩy sự hình thành thụ thể LH trên tế bào hạt, đồng thời tạo ra cơ chế điều hoà ngược dương tính dẫn tới đỉnh LH vào giữa chu kỳ dẫn tới phóng noãn [21], [31].

#### ❖ “*Ngưỡng*” FSH

FSH đóng vai trò quan trọng trong quá trình tuyển mộ, chọn lọc và vượt trội của nang noãn. Một lượng nhất định FSH được bài tiết cần thiết để tạo nên sự phát triển của nang noãn gọi là ngưỡng “FSH”. “Ngưỡng” FSH không giống nhau đối với các nang noãn, cho nên để tạo nên sự phát triển của nhiều nang noãn thì lượng FSH phải vượt quá ngưỡng của các nang nhạy cảm ít nhất với FSH. Khái niệm về “ngưỡng” FSH cho thấy, sự tăng FSH trong giai đoạn đầu của chu kỳ là yếu tố then chốt trong quá trình tuyển mộ nang noãn. Duy trì nồng độ FSH ở trên ngưỡng của các nang vượt trội cho đến giai đoạn nang noãn trưởng thành là yếu tố quan trọng của KTBT có kiểm soát [32].

#### ❖ “*Trần*” LH

Các thụ thể LH có mặt ở trên các tế bào vỏ và xuất hiện trên tế bào hạt khi tế bào hạt được kích thích FSH đầy đủ. Sự phát triển này cho phép các tế bào hạt trưởng thành ở trong nang trước phóng noãn đáp ứng trực tiếp với LH. Những bằng chứng thực nghiệm và lâm sàng đã chứng tỏ rằng sự phát triển của nang noãn không cần đến LH nhưng LH có vai trò trưởng thành hoàn toàn nang noãn, noãn và gây phóng noãn.

Mặc dù LH cần thiết cho việc tổng hợp estrogen và duy trì sự vượt trội của nang noãn, nhưng bằng chứng lâm sàng cho thấy, KTBT với nồng độ LH quá mức sẽ ảnh hưởng không tốt đến sự phát triển bình thường của nang noãn.

Tùy theo giai đoạn phát triển, LH vượt quá mức độ “trần” sẽ ức chế sự phát triển của tế bào hạt, khởi phát sự thoái hóa ở những nang chưa trưởng thành hoặc gây hoàng thể hóa sớm ở những nang trước phóng noãn. Các nang trưởng thành có trần “LH” cao hơn so với những nang chưa trưởng thành. Trong suốt quá trình KTBT thì liều LH không được vượt quá “trần” của hầu hết các nang noãn trưởng thành [32].

### ***1.3.2. Các phác đồ kích thích buồng trứng***

KTBT được áp dụng thường quy cho các chu kỳ điều trị TTTON. Cơ chế của các phác đồ KTBT chủ yếu là sử dụng FSH để kích thích và duy trì sự phát triển nang noãn, đồng thời phối hợp với GnRH $\alpha$  hay GnRHant để ngăn ngừa đỉnh LH sớm, có 3 phác đồ KTBT hiện đang được sử dụng phổ biến nhất tại các trung tâm TTTON trên thế giới.

#### ***1.3.2.1. Phác đồ dài***

Trong phác đồ này GnRH đồng vận được sử dụng từ ngày 21 hoặc từ ngày đầu của chu kỳ kinh trong thời gian 12-14 ngày. GnRH đồng vận có tác dụng ức chế tuyến yên, khi tuyến yên đã bị ức chế hoàn toàn (xét nghiệm LH < 5IU/L, estradiol < 50pg/l) sẽ bắt đầu sử dụng FSH để KTBT. Theo dõi KTBT bằng xét nghiệm estradiol và siêu âm từ ngày thứ 7 dùng FSH, thay đổi liều FSH tùy thuộc số lượng, kích thước nang noãn và nồng độ estradiol huyết thanh.

#### ***❖ Ưu điểm***

+ Phác đồ này ngăn ngừa gần như hoàn toàn đỉnh LH sớm nên hạn chế gần như hoàn toàn hiện tượng phóng noãn và hoàng thể hóa sớm, giảm tối đa số chu kỳ phải ngừng điều trị do phóng noãn hay hoàng thể hóa sớm.

+ Các nang noãn phát triển đồng đều, thu được nhiều noãn hơn trong một chu kỳ KTBT.

+ Thời gian bắt đầu dùng FSH cũng linh động hơn, chủ động trong công việc.

❖ *Nhược điểm*

+ Do tuyến yên bị ức chế hoàn toàn nên liều FSH ngoại sinh phải sử dụng nhiều nên chi phí điều trị cao hơn.

+ Thời gian tiêm thuốc kéo dài gây mệt mỏi cho bệnh nhân. Tác dụng phụ do tình trạng thiếu hụt nội tiết trong thời gian ức chế tuyến yên kéo dài

1.3.2.2. *Phác đồ đối vận*

FSH được sử dụng ngay từ đầu chu kỳ kinh. Chất đối vận có thể dùng cố định vào ngày 5, hoặc 6, hoặc dùng khi có nang noãn vượt trội đạt kích thước 14mm, với mục đích ngăn ngừa đỉnh LH sớm.

❖ *Ưu điểm*

+ Phác đồ đối vận giúp giảm đáng kể thời gian KTBT, ngoài ra do không ức chế tuyến yên kéo dài, phác đồ này không gây các triệu chứng thiếu hụt nội tiết, thời gian điều trị ngắn ngày hơn nên ít gây gánh nặng tâm lý cho người bệnh.

+ Sau khi tiêm GnRHant, sự chế tiết gonadotropin của tuyến yên, chủ yếu là LH, được ức chế ngay lập tức, nên nếu sử dụng đúng thời điểm sẽ kiểm soát tốt được đỉnh LH, hạn chế được tỷ lệ hoàng thể hóa sớm.

❖ *Nhược điểm*

+ Nếu sử dụng chất đối vận không đúng thời điểm sẽ không ức chế được đỉnh LH sớm và không tránh được hiện tượng hoàng thể hóa sớm. Chính vì vậy xu hướng ngày nay các tác giả sử dụng chất đồng vận vào ngày 5 sau khi dùng FSH.

1.3.2.3 *Phác đồ ngăn*

Trong phác đồ này, GnRH đồng vận được bắt đầu từ ngày thứ 2 của chu kỳ kinh. FSH được bắt đầu sử dụng từ ngày 3 của chu kỳ. Cả 2 loại thuốc được tiếp tục đến khi nang noãn đạt kích thước trưởng thành. Phác đồ này tận dụng

tác động kích thích của GnRH đồng vận khi mới sử dụng vào cơ thể, gây tăng FSH nội sinh, đồng thời phối hợp với FSH ngoại sinh để KTBT. Phác đồ ngắn thường được sử dụng trong các bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng, dự đoán đáp ứng buồng trứng kém vì cho phép phối hợp cả 2 nguồn FSH nội sinh và ngoại sinh để KTBT.

❖ *Ưu điểm*

+ Do tận dụng được tác dụng flare –up của GnRHa nên giảm tổng liều dùng FSH, tiết kiệm được chi phí. Tuy nhiên, nếu dùng cho các bệnh nhân đáp ứng BT kém thì liều khởi đầu cao, tổng liều cũng sẽ cao.

+ Thời gian điều trị ngắn, giảm mệt mỏi căng thẳng cho bệnh nhân.

❖ *Nhược điểm*

+ Nang noãn phát triển không đồng đều, do ức chế tuyến yên kém hơn nên không kiểm soát tốt đỉnh LH dễ bị hoàng thể hoá sớm.

#### **1.4. Đáp ứng buồng trứng**

Đáp ứng buồng trứng được định nghĩa là sự phản ứng của buồng trứng đối với kích thích FSH nhằm tạo sự phát triển nang noãn và chế tiết nội tiết tại buồng trứng.

Đáp ứng buồng trứng có thể được định nghĩa theo cách định lượng hay định tính. Định lượng là số noãn thu được sau khi sử dụng thuốc KTBT. Về mặt định tính đáp ứng buồng trứng được chia làm 3 nhóm đáp ứng kém, đáp ứng bình thường và đáp ứng cao.

Mặc dù đáp ứng ban đầu của buồng trứng với KTBT là sự phát triển các nang noãn, tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu đều sử dụng số noãn chọc hút được để đánh giá đáp ứng buồng trứng. Nhiều nghiên cứu phân tích trên một số lượng lớn bệnh nhân thực hiện TTON cho thấy số noãn có liên quan chặt chẽ với tỉ lệ thai lâm sàng và tỉ lệ trẻ sinh sống từ một chu kỳ KTBT [2], [33].

Đáp ứng buồng trứng, cần được phân biệt với dự trữ buồng trứng. Dự trữ buồng trứng là từ dùng để chỉ quần thể nang noãn nguyên thủy còn lại và khả năng sinh sản của chúng trong buồng trứng, của người phụ nữ ở một thời điểm. Dự trữ buồng trứng, phản ánh tuổi sinh sản của từng phụ nữ và có liên quan chặt chẽ với đáp ứng buồng trứng dưới tác động của KTBT. Cả dự trữ buồng trứng và đáp ứng buồng trứng, đều dao động rất lớn giữa các cá thể và giữa các thời điểm khác nhau trong cùng một cá thể.

#### ***1.4.1. Đáp ứng buồng trứng bình thường***

Đáp ứng buồng trứng bình thường được định nghĩa là sự cân bằng giữa số noãn chọc hút được và nguy cơ quá kích buồng trứng hay hủy chu kỳ do ít hay không có nang noãn phát triển khi KTBT. Số noãn thu được bao nhiêu là phù hợp khi KTBT đã được nhiều tác giả nghiên cứu nhưng vẫn chưa có kết quả thống nhất.

Một nghiên cứu của Van der Gaast và cs (2006) cho thấy tỉ lệ có thai trên số chu kỳ chuyển phôi và trên số chu kỳ điều trị cao nhất khi số noãn chọc hút được là 13 [33]. Popovic-Todorovic và cs (2003) ghi nhận số noãn chọc hút được là 5-14 noãn được xem là phù hợp khi KTBT trong TTTON [34]. Sunkara và cs (2011) nghiên cứu trên một số lượng lớn chu kỳ điều trị là 400.135, tác giả nhận thấy tỷ lệ trẻ sinh sống cao nhất khi số noãn chọc hút được là 15 noãn, khi số noãn trên 20, tỷ lệ trẻ sinh sống giảm dần [2]. Khi số noãn chọc hút được càng tăng, tỷ lệ có thai trên chuyển phôi tươi càng tăng. Tuy nhiên, khi số noãn trên 19, tỷ lệ có thai không tăng lên mà ngược lại, nguy cơ quá kích buồng trứng nhiều hơn.

Trên lâm sàng, đa số các bác sĩ đặt mục tiêu thu được 5 -15 noãn để đạt kết quả cao nhất mà giảm được biến chứng và các tác động bất lợi của KTBT.

### **1.4.2. Đáp ứng buồng trứng kém**

Đáp ứng kém với KTBT thường xảy ra ở những phụ nữ lớn tuổi, nồng độ FSH ngày 3 cao và số nang thứ cấp ít, những người có phẫu thuật bóc u buồng trứng làm giảm thể tích mô lành của buồng trứng, những người dính tiểu khung nặng hoặc bị lạc nội mạc tử cung nặng [35], [36].

Theo các báo cáo trên thế giới, tỷ lệ đáp ứng kém trong TTTON xảy ra vào khoảng 9-24% [37], [38]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs tại bệnh viện Phụ sản Từ Dũ năm 2002 xác định tỷ lệ đáp ứng kém với KTBT là 22% [39]. Cũng của tác giả này nghiên cứu tại bệnh viện An Sinh năm 2015 tỉ lệ đáp ứng kém là 14,31% [40]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hợi và cs thực hiện tại bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2009, tỷ lệ đáp ứng kém ở nhóm bệnh nhân dùng phác đồ dài là 22,1% [41].

#### **❖ Tiêu chuẩn chẩn đoán**

Các tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng buồng trứng kém được sử dụng trong các nghiên cứu rất khác nhau, dẫn đến sự khó khăn trong việc so sánh kết quả các phác đồ điều trị nhằm cải thiện tình trạng này.

Gần đây, các chuyên gia trong lĩnh vực này đã họp lại bologna, 2011 và đưa ra đồng thuận về chẩn đoán đáp ứng buồng trứng kém dựa trên các xét nghiệm khảo sát dự trữ buồng trứng và các yếu tố tiên lượng đáp ứng buồng trứng [42]. Chẩn đoán đáp ứng kém với KTBT được xác nhận khi có 2 trong 3 tiêu chuẩn sau.

- Tuổi người phụ nữ lớn ( $\geq 40$  tuổi) hay có bất kỳ nguy cơ nào khác có đáp ứng kém.
- Tiền sử có đáp ứng kém ( $\leq 3$  noãn với phác đồ KTBT cổ điển).
- 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  $\leq 3$  noãn với phác đồ KTBT cổ điển cũng được chẩn đoán làm 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.

❖ *Phân loại đáp ứng buồng trứng kém [43]*

Bệnh nhân có đáp ứng buồng trứng kém thường ở một trong ba nhóm sau:

- Bệnh nhân có tiền sử buồng trứng đáp ứng kém trong TTTON mà nồng độ FSH cơ bản trong giới hạn bình thường.
- Bệnh nhân trẻ tuổi nhưng có nồng độ FSH cao cơ bản kéo dài.
- Bệnh nhân lớn tuổi và có nội tiết bất thường.

Trong ba nhóm trên chỉ có 2 nhóm đầu khi thay đổi phác đồ điều trị mới có khả năng cải thiện tỷ lệ thành công. Với nhóm thứ 3 thì phương án điều trị hiệu quả nhất cho những trường hợp này là kỹ thuật TTTON xin noãn [43], [44].

**1.4.3. Đáp ứng buồng trứng cao và hội chứng quá kích buồng trứng**

Đáp ứng buồng trứng cao, là tình trạng buồng trứng sản xuất nhiều noãn dưới tác động của KTBT. Khi số noãn vượt qua một con số nhất định, tỉ lệ có thai không tăng mà nguy cơ quá kích buồng trứng tăng và các tác động bất lợi khác trên phôi, nội mạc tử cung cũng tăng [2]. Chưa có tiêu chuẩn thống nhất về số lượng noãn được sử dụng để chẩn đoán đáp ứng buồng trứng cao. Tiêu chuẩn thường được chấp nhận là khi số lượng noãn thu được trên 15 noãn.

Hội chứng quá kích buồng trứng là một biến chứng nghiêm trọng và có thể đe dọa tính mạng do kích thích buồng trứng gây nên. Tỉ lệ quá kích buồng trứng từ 8 - 23% đối với mức độ nhẹ, 0,005 - 7% đối với mức độ vừa và 0,008 - 2%

đối với mức độ nặng [45]. Tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản, bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2006, tỉ lệ hội chứng quá kích buồng trứng là 8,7% [43].

Trong đa số các trường hợp, các triệu chứng của quá kích buồng trứng tự khỏi, một số trường hợp quá kích buồng trứng nặng và kéo dài, thường gặp trong các trường hợp có thai trong cùng chu kỳ điều trị. Việc nhận biết các đối tượng nguy cơ có ý nghĩa quan trọng trong dự phòng hội chứng quá kích buồng trứng.

Cơ chế bệnh sinh của hội chứng quá kích buồng trứng chưa được hiểu rõ. Một số yếu tố được ghi nhận có liên quan chặt chẽ với hội chứng quá kích buồng trứng là hCG dùng tạo đỉnh LH, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu và hệ thống rennin-angiotensin nội tại buồng trứng. Theo thời gian khởi phát triệu chứng, quá kích buồng trứng được chia thành quá kích buồng trứng sớm trong vòng 7 ngày sau tiêm hCG gây trưởng thành noãn và quá kích buồng trứng muộn thường liên quan đến hCG do phôi thai làm tổ tiết ra, do đó triệu chứng thường nặng và kéo dài hơn quá kích buồng trứng sớm. Theo độ nặng của các triệu chứng lâm sàng, quá kích buồng trứng được chia thành 3 mức độ [46].

– **Nhẹ:** Bệnh nhân thường chỉ có triệu chứng căng bụng, đau nhẹ bụng. Siêu âm đo kích thước lớn nhất của buồng trứng dưới 8cm.

– **Trung bình:** Bệnh nhân đau bụng mức độ trung bình, có kèm theo buồn nôn hay nôn. Siêu âm thấy có dịch ổ bụng và đo kích thước lớn nhất của buồng trứng từ 8 – 12cm.

– **Nặng:** Bệnh nhân có tràn dịch ổ bụng phát hiện được trên lâm sàng, có thiếu niệu. Có sự thay đổi của các xét nghiệm như tăng hematocrit > 45%, biểu hiện tình trạng cô đặc máu, giảm albumin máu. Siêu âm đo kích thước lớn nhất của buồng trứng >12cm.

❖ *Phòng ngừa hội chứng quá kích buồng trứng*

Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao quá kích buồng trứng cần theo dõi chặt chẽ: Giảm liều hCG, ngừng tiêm gonadotropins kết hợp GnRH đôi vận, thay thế hCG bằng GnRH đồng vận [47]. Cần cân nhắc đông phôi toàn bộ và trì hoãn chuyển phôi để tránh hCG nội sinh nếu có thai, truyền albumin trong và ngay sau khi hút noãn [36], [44], [48], [49]. Có thể trưởng thành noãn non đối với các trường hợp buồng trứng đa nang [25], [45].

#### ***1.4.4 Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng***

##### ***1.4.4.1 Chỉ số khối lượng cơ thể (BMI)***

BMI là một trong những yếu tố quan trọng tiên lượng đáp ứng buồng trứng khi kích thích, được tính theo công thức:  $BMI = \text{Cân nặng (kg)} / \text{chiều cao} \times \text{chiều cao (m}^2\text{)}$ . Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng BMI tăng sẽ làm tăng liều FSH, tăng số ngày KTBT, thu được ít nang noãn lớn và trung bình và là thông số có giá trị để dự báo số nang  $\geq 14\text{mm}$  ngày tiêm hCG [50], [51].

##### ***1.4.4.2 Tiền sử phẫu thuật ở tiểu khung***

Những can thiệp vào vùng tiểu khung có thể gây dính vùng tiểu khung đặc biệt là phẫu thuật trên buồng trứng làm mất phần tổ chức lành của buồng trứng, do đó làm giảm dự trữ của buồng trứng, là nguyên nhân làm cho buồng trứng đáp ứng kém, thu được ít noãn. Tiền sử phẫu thuật tiểu khung, phẫu thuật cắt tử cung, cắt vòi tử cung đặc biệt là phẫu thuật ở buồng trứng có thể là yếu tố ảnh hưởng đến kết quả KTBT [52], [53].

##### ***1.4.4.3. Các bệnh lý liên quan đến trục dưới đồi- tuyến yên -buồng trứng***

Các bệnh lý gây rối loạn sự phát triển nang noãn và phóng noãn dẫn đến kinh thưa vô kinh, có thể làm giảm sự đáp ứng của buồng trứng với các thuốc kích thích.

Nồng độ FSH thấp  $< 2$  IU/L xảy ra khi vùng dưới đồi bị suy giảm chức năng, không thể sản xuất GnRH để kích thích tuyến yên hay khi tuyến yên bị suy không thể sản xuất FSH [54]. Những bệnh nhân suy tuyến yên, mặc dù hai buồng trứng bình thường, nhưng khi KTBTCó thể phải dùng liều FSH cao hơn và có phối hợp LH trong điều trị.

## **1.5. Các yếu tố tiên lượng đáp ứng buồng trứng**

### **1.5.1. Tuổi**

Xu hướng xã hội có con muộn, làm cho tầm quan trọng của tuổi buồng trứng với sinh sản và điều trị vô sinh càng tăng lên. Tuổi càng cao thì dự trữ buồng trứng càng giảm và khả năng sinh sản càng giảm [2].

Tuổi là yếu tố xác định mạnh mẽ khả năng sinh sản trong chu kỳ tự nhiên và các chu kỳ hỗ trợ sinh sản, bởi vì tuổi là một trong những yếu tố đánh giá dự trữ của buồng trứng. Tuy nhiên tuổi không coi là nguyên nhân của vô sinh bởi vì tuổi thể hiện tình trạng sinh lý hơn là tình trạng bệnh lý [19]. Nghiên cứu ở Pháp về thụ tinh nhân tạo với tinh trùng người hiến cho thấy, tỉ lệ có thai giảm đi sau 30 tuổi. Tỉ lệ có thai sau một năm là 74% ở phụ nữ dưới 30 tuổi, 62% ở phụ nữ từ 31 đến 35 tuổi và 54% ở phụ nữ trên 35 tuổi [21]. Tuổi cao làm giảm sự đáp ứng với gonadotropins, giảm số lượng noãn, chất lượng noãn, tỷ lệ thụ tinh và chất lượng phôi. Tỉ lệ sinh trẻ sống sau thụ tinh trong ống nghiệm là 17% ở phụ nữ tuổi 30, giảm còn 7% ở phụ nữ tuổi 40 và 2% ở phụ nữ tuổi 45 [10]. Tuổi của người phụ nữ ảnh hưởng đến tỉ lệ sinh trẻ sống cũng là do tuổi càng cao thì tỷ lệ sảy thai càng tăng lên. Nguy cơ sảy thai tăng lên từ 10% ở phụ nữ dưới 30 tuổi, 18% ở phụ nữ trên 30 tuổi và 34% ở phụ nữ 40 tuổi [55]. Một nghiên cứu lớn báo cáo quốc gia của Đan Mạch thì tỉ lệ sảy thai theo nhóm tuổi như sau: 13,3% (tuổi từ 12 - 19), 11,1% (tuổi từ 20 - 24), 11,9% (tuổi từ 25 - 29), 15% (tuổi từ 30 - 34), 24,6% (tuổi từ 35 - 39), và 93,4% (tuổi  $> 45$ ) [19].

Trong hỗ trợ sinh sản, tuổi vợ cao là yếu tố tiên lượng rất kém về kết quả điều trị. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cho thấy có sự dao động lớn giữa các cá

thể trong cùng một độ tuổi về dự trữ buồng trứng và đáp ứng buồng trứng. Tuổi vợ đơn thuần không thể giúp tiên đoán đáp ứng buồng trứng trong các trường hợp phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang hay có yếu tố làm giảm dự trữ buồng trứng như u lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng hay tiền sử phẫu thuật tại buồng trứng.

### **1.5.2. Nồng độ FSH**

Nồng độ FSH cơ bản định lượng vào ngày 2 hay 3 của chu kỳ kinh là một xét nghiệm được sử dụng rộng rãi nhất trong đánh giá dự trữ buồng trứng hiện nay và được thấy là tăng cao trong các trường hợp giảm dự trữ buồng trứng, suy buồng trứng, đáp ứng kém với KTBT [5]. Chế tiết FSH tăng khi tuyến yên chịu tác động kích thích của GnRH từ vùng dưới đồi và giảm khi tuyến yên và vùng dưới đồi nhận phản hồi âm tính của estrogen và inhibin B [56].

Khi số lượng nang noãn ở buồng trứng giảm và cùng với đó là hormone do nang noãn tiết ra cũng giảm (oestradiol) sẽ tạo hiệu ứng feedback lên tuyến yên. Tuyến yên sẽ tăng tiết FSH với mục đích KTBT. Chính vì vậy, nồng độ cao của FSH trong huyết thanh sẽ gián tiếp cho biết dự trữ buồng trứng giảm. Nói cách khác, xét nghiệm vào đầu chu kỳ kinh cho thấy ở phụ nữ hiện tượng tăng nồng độ FSH hầu như đồng nghĩa với sự suy giảm dự trữ buồng trứng. Nghiên cứu cho thấy hiện tượng tăng FSH xuất hiện trước thời điểm mãn kinh khoảng 5 năm [57].

Ngược lại, khi dự trữ buồng trứng bình thường, FSH chịu sự điều hòa của trục dưới đồi – tuyến yên – buồng trứng nên nồng độ được giữ trong giới hạn bình thường. Nồng độ FSH thấp  $< 2$  IU/L xảy ra khi vùng dưới đồi bị suy không thể sản xuất GnRH để kích thích tuyến yên hay khi tuyến yên bị suy không thể sản xuất FSH [68]. Nồng độ FSH có tương quan nghịch với số nang noãn nhỏ dự trữ trong buồng trứng, tuy nhiên, tương quan khá yếu (hệ số tương quan Pearson  $r = -0,32$ ,  $p = 0,04$ ) [58].

❖ *Giá trị ngưỡng của nồng độ FSH trong dự đoán đáp ứng buồng trứng*

Nếu nồng độ FSH ngày 3 > 12 IU/L, đặc biệt là trên 20 IU/L thì đáp ứng kém với KTBT trong thụ tinh trong ống nghiệm. Theo nghiên cứu của Scott, R.T và cs, nếu nồng độ FSH ngày 3  $\geq$  25 IU/L hoặc người phụ nữ trên 44 tuổi thì cơ hội có thai gần bằng không khi KTBT để hỗ trợ sinh sản [17].

Nồng độ FSH ngày 3 dưới 10 IU/L là bình thường, từ 10 - 15 IU/L là giá trị giới hạn, khi nồng độ FSH ngày 3 > 15 IU/L là bất thường và giảm dự trữ của buồng trứng [59]. Bancsi và cs (2002) nghiên cứu 135 phụ nữ làm thụ tinh trong ống nghiệm lần đầu, trong đó có 5 bệnh nhân có nồng độ FSH cơ bản ngày 3 trên 15 IU/L những bệnh nhân này có tỉ lệ thất bại cao gấp 3,9 lần [57]. Watt và cs nghiên cứu 175 chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm với phụ nữ trên 40 tuổi, không có trường hợp nào có thai khi FSH ngày 3 trên 11,1 IU/L hoặc FSH ngày 10 trên 13,5 IU/L với thử nghiệm kích thích bằng clomiphen [60].

Theo các nghiên cứu của Watt và cs, Eldar-Geva T và cs, tuổi và FSH ngày 3 là hai yếu tố thường được sử dụng để tiên lượng sự đáp ứng của buồng trứng [60], [9]. Những bệnh nhân lớn tuổi và hàm lượng FSH tăng cao có nguy cơ đáp ứng kém với KTBT. Tuy nhiên, vai trò của FSH trong tiên lượng đáp ứng cao với KTBT và nguy cơ quá kích buồng trứng chưa được nghiên cứu nhiều. Một nghiên cứu so sánh giá trị của FSH và AFC trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém đã cho thấy FSH có giá trị thấp hơn so với AFC [61].

Các nghiên cứu gần đây của La Marca và cs (2011), Wiweco và cs (2013) cho thấy số lượng nang thứ cấp có giá trị tiên lượng đáp ứng kém của buồng trứng tốt hơn so với tuổi và nồng độ FSH ngày 3 và số nang thứ cấp có mối liên quan với số noãn hút được [62], [63].

Giá trị ngưỡng của nồng độ 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 [64]. Độ nhạy của FSH thay đổi khá lớn giữa các nghiên cứu, từ 10 – 80%, khi dự đoán đáp ứng buồng trứng kém và giảm dần khi tuổi bệnh nhân tăng lên [65]. Các giá trị ngưỡng được sử dụng trong các nghiên cứu đa phần có độ đặc hiệu cao (80-100%) nhưng độ nhạy thấp (10 – 30%) đưa đến việc đa số bệnh nhân được xét nghiệm FSH, kể cả những bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém sẽ không có giá trị nồng độ FSH bất thường [64].

Như vậy, nồng độ FSH là một xét nghiệm đã được sử dụng từ lâu trong khảo sát dự trữ buồng trứng. FSH ở nồng độ cao có giá trị dự đoán đáp ứng buồng trứng kém với độ đặc hiệu cao nhưng có khả năng dương tính giả, nhất là khi xảy ra ở phụ nữ trẻ tuổi. Ở nồng độ trung bình và thấp, FSH ít có giá trị trong dự đoán đáp ứng, nhất là đáp ứng buồng trứng cao. Ngoài ra, độ tin cậy và tính thuận tiện của FSH thấp làm cho vai trò của xét nghiệm FSH trong dự đoán đáp ứng buồng trứng ngày càng hạn chế.

### ***1.5.3. Đếm nang thứ cấp***

Nang thứ cấp là các nang nhỏ của buồng trứng đường kính từ 2 -10 mm có thể đo và đếm được bằng siêu âm. Đếm số nang noãn thứ cấp của buồng trứng ở đầu chu kỳ kinh qua siêu âm đầu dò âm đạo được xem là phương tiện khảo sát đơn giản, không xâm nhập. Tuy nhiên, kỹ thuật thực hiện đếm nang thứ cấp có thể bị ảnh hưởng bởi người thực hiện siêu âm có khuynh hướng sai số nhiều hơn khi số nang thứ cấp cao.

Sự phát triển nang noãn từ giai đoạn nang noãn nguyên thủy đến phóng noãn có liên quan đến sự gia tăng về kích thước của nang noãn. Nang noãn nguyên thủy có kích thước khoảng 30µm nên không thể quan sát được trên siêu âm, chỉ đến khi nang noãn đạt đến giai đoạn thứ cấp, có sự hình thành của hóc

chứa dịch và đạt kích thước nhất định (2 – 10 mm) mới có thể thấy và đếm được trên siêu âm [66].

AFC thường dùng để đánh giá dự trữ buồng trứng, nhưng thực ra, AFC không bao gồm các nang noãn nguyên thủy, sơ cấp và thứ cấp nhỏ, mà AFC chỉ phản ánh số nang noãn thứ cấp có khả năng đáp ứng với kích thích của FSH.

Khác với các nghiên cứu về sự thay đổi của AMH theo tuổi được thực hiện trên một số lượng lớn bệnh nhân, các nghiên cứu tìm hiểu mối liên quan giữa AFC và tuổi chỉ được thực hiện trên một số lượng bệnh nhân khá nhỏ [62], [63], [67], [68]. Kết quả từ các nghiên cứu cho thấy AFC giảm dần theo tuổi và có sự khác biệt đáng kể về AFC giữa các cá thể có cùng độ tuổi.

Nghiên cứu của Wellons và cs (2013), Freour và cs (2012) cho thấy người hút thuốc có AFC thấp hơn người không hút thuốc ở cùng độ tuổi, điều này cũng phù hợp với nghiên cứu cho rằng tăng nguy cơ mãn kinh sớm ở các phụ nữ hút thuốc [54], [69]. Phụ nữ dùng thuốc ngừa thai có AFC thấp hơn người không dùng ở cùng độ tuổi, đặc biệt số AFC có kích thước trên 6mm [70], [71].

#### ***❖ Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả của AFC***

Sự thuận tiện của AFC so với các yếu tố khác là siêu âm đầu dò âm đạo có sẵn ở tất cả các trung tâm TTTON. AFC có thể thực hiện và có kết quả ngay lập tức. Tuy nhiên, vấn đề đặt ra là kỹ thuật thực hiện AFC như thế nào để có độ tin cậy của AFC cao. Độ tin cậy của AFC giữa 2 người thực hiện và giữa 2 lần thực hiện của cùng một người đã được phân tích kỹ [72], [73] và đã chỉ ra các hạn chế của AFC.

Kỹ thuật siêu âm được sử dụng phổ biến nhất là siêu âm 2 chiều. Kết quả cho thấy AFC dao động từ +8 đến -7 khi thực hiện 2 lần bởi cùng 1 bác sĩ và dao động từ +7 đến -5 khi thực hiện bởi 2 bác sĩ có kinh nghiệm [72]. Sự dao động này khá lớn và có thể làm thay đổi quyết định lâm sàng khi



điều trị bệnh nhân và gây ra các sai lầm đo lường khi tổng hợp số liệu để làm nghiên cứu [74].

Kỹ thuật siêu âm 3 chiều và phân tích ngoài thời điểm siêu âm được thực hiện với mong muốn cải thiện độ tin cậy của AFC. Tuy nhiên, sự cải thiện này không đáng kể và kỹ thuật này còn làm tăng thêm thời gian thực hiện, chi phí và mất đi ưu điểm có kết quả nhanh của AFC [75], [76], [77].

Độ tin cậy của AFC được đánh giá trong các trường hợp: Giữa 2 chu kỳ kinh khác nhau của một bệnh nhân được thực hiện bởi một bác sĩ, giữa các ngày trong cùng chu kỳ kinh nguyệt của 1 bệnh nhân, giữa 2 loại máy siêu âm 2 chiều và 3 chiều, giữa 2 người thực hiện và giữa 2 lần thực hiện bởi cùng một bác sĩ. AFC cũng dao động đáng kể giữa 2 lần thực hiện bởi cùng 1 bác sĩ và bởi 2 bác sĩ có kinh nghiệm [75].

Nhiều nghiên cứu được ghi nhận AFC có sự dao động đáng kể giữa các chu kỳ kinh nguyệt liên tiếp [72], [73], [78], [79]. Van Disseldorp và cs (2010) nhận thấy hệ số tương quan của AFC giữa 2 chu kỳ kinh liên tiếp là 0,71 (95% KTC: 0,63 – 0,77) [79].

Sự dao động của AFC giữa các ngày trong cùng chu kỳ kinh nguyệt cũng lớn với hệ số tương quan khá thấp là 0,69 [80]. Sự dao động này chủ yếu do thay đổi của số nang thứ cấp có kích thước lớn (6 – 10mm) [47]. Do đó, AFC được khuyến cáo thực hiện vào các ngày cố định của chu kỳ từ ngày 2 đến ngày 4 [81]. Điều này gây bất tiện cho bệnh nhân, thời gian làm việc của nhân viên y tế và khó áp dụng cho các bệnh nhân có chu kỳ kinh không đều.

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy AFC có giá trị dự đoán đáp ứng buồng trứng. Tuy nhiên, giá trị ngưỡng của AFC trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém và cao rất thay đổi.

Trung tâm IVF Chicago [39] đưa ra một bảng về mối liên quan giữa AFC và đáp ứng của buồng trứng với thuốc kích thích và cơ hội thành công của IVF như sau:

**Bảng 1.1. Tương quan giữa AFC và kết quả thụ tinh trong ống nghiệm [39]**

<b>AFC (nang)</b>	<b>Đáp ứng của buồng trứng khi tiêm thuốc KTBT và cơ hội thành công của TTON</b>
Dưới 4	Số lượng noãn rất thấp, đáp ứng rất kém hoặc không đáp ứng với FSH. Nguy cơ hủy chu kỳ rất cao. Cần nhắc không làm TTON với chính noãn bệnh nhân này.
4 - 6	Số lượng noãn ít, liên quan đến đáp ứng kém với thuốc. Tỉ lệ hủy chu kỳ cao hơn bình thường, tỉ lệ có thai thấp hơn bình thường.
7 - 10	Giảm số lượng nang noãn, tỉ lệ hủy chu kỳ cao hơn bình thường cơ hội có thai giảm mức trung bình so với bình thường.
11 - 15	Bình thường (thấp), đáp ứng với thuốc đôi khi thấp, nhưng thông thường là trung bình, nguy cơ hủy chu kỳ tăng nhẹ. Cơ hội có thai giảm nhẹ so với nhóm tốt nhất.
16 - 30	Bình thường (tốt), đáp ứng của buồng trứng rất tốt với thuốc kích thích, có thể đáp ứng tốt với liều FSH thấp. Rất ít nguy cơ hủy chu kỳ, 1 vài chu kỳ có nguy cơ quá kích. Tỉ lệ có thai cao nhất so với các nhóm khác.
Trên 30	Số lượng nang noãn cao, giống đáp ứng của buồng trứng đa nang. Nguy cơ cao của đáp ứng quá mức và hội chứng QKBT.

### ***1.5.4 Anti-Mullerian Hormone***

#### ***1.5.4.1. Cấu tạo AMH và chế tiết của AMH ở buồng trứng***

AMH là một glycoprotein của buồng trứng được sản xuất từ các tế bào hạt của nang noãn sơ cấp, tiền hóc và có hóc ở giai đoạn sớm nhưng không có ở các nang noãn thoái hóa hay đang phát triển [14], [82]. Sự chế tiết mạnh mẽ được quan sát thấy ở những nang tiền hóc và nang có hóc nhỏ.

AMH có vai trò ức chế sự phát triển của các nang noãn nhỏ ở giai đoạn sớm. Nồng độ AMH trong máu tùy thuộc vào số lượng và hoạt động của các nang noãn nhỏ. Gần đây AMH được đề cập đến như là một chỉ điểm của dự trữ buồng trứng và đáp ứng buồng trứng với độ chính xác cao hơn các yếu tố dự đoán đáp ứng buồng trứng hiện sử dụng [14], [82].

Trước đây, AMH được biết đến chủ yếu liên quan với sự biệt hóa giới tính nam của bào thai. Trong bào thai bé trai, AMH được tiết ra bởi tế bào sertoli của tinh hoàn, có tác dụng gây thoái triển ống Muller, tạo điều kiện cho cơ quan sinh dục nam hình thành. Ở bé gái, trong giai đoạn phôi thai sớm, không có sự hiện diện của AMH, do đó, ống Muller tiếp tục phát triển thành tử cung, vòi trứng và phần trên âm đạo. Từ thai 36 tuần trở đi, trong cơ thể bé gái có sự hiện diện của AMH trong các nang noãn nhỏ [83], [84], [85].

#### ***1.5.4.2. Nồng độ AMH ở phụ nữ***

AMH được sản xuất bởi cơ quan sinh dục rồi đưa vào tuần hoàn. Nồng độ AMH có thể định lượng được ở cả nam và nữ tuy nhiên ở nữ thấp hơn nam trong suốt cuộc đời. Ở buồng trứng thai, sự chế tiết AMH được quan sát thấy sớm ở tuần 36 của thai kỳ nhưng với lượng rất nhỏ.

Ở phụ nữ AMH gần như không thể định lượng được lúc mới sinh. Nồng độ AMH bắt đầu tăng nhẹ vào những tuần sau sinh và tăng dần trong 2 - 4 năm tuổi đầu, đạt đỉnh ở giai đoạn muộn của dậy thì và từ từ giảm dần

trong suốt giai đoạn sinh sản giống như dự trữ buồng trứng. Nồng độ AMH giảm hết và không thể phát hiện được sau mãn kinh [36]. AMH chỉ duy nhất do buồng trứng tiết ra vì khi cắt buồng trứng 2 bên, AMH không còn phát hiện được sau 3 - 5 ngày [35].

Nghiên cứu cho thấy ở cùng một độ tuổi phụ nữ người Hoa, châu Phi da đen, Tây Ban Nha, Bồ Đào Nha và Nam Á có nồng độ AMH thấp hơn người da trắng [86], [87]. Cơ chế của sự khác biệt này được cho là phản ánh sự di truyền theo chủng tộc về dự trữ buồng trứng, cách thức chiêu mộ nang noãn hay do sự khác biệt về cách chế tiết AMH của nang noãn buồng trứng. Để làm rõ vấn đề này, cần có các nghiên cứu về mô học buồng trứng và sự chế tiết AMH của nang noãn giữa chủng tộc khác nhau. Do sự khác biệt về nồng độ AMH giữa các chủng tộc, khi ứng dụng AMH vào lâm sàng, cần tiến hành nghiên cứu để xác định giá trị ngưỡng của AMH đặc hiệu cho chủng tộc, để dự đoán đáp ứng buồng trứng [88], [89], [90].

Béo phì không làm thay đổi nồng độ AMH. Nghiên cứu thực hiện trên 2.320 phụ nữ trước mãn kinh không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ AMH được điều chỉnh theo tuổi với BMI và sự hiện diện của béo phì [91]. Một nghiên cứu khác trên 1.308 thiếu niên 15 tuổi cũng không ghi nhận có mối liên quan giữa nồng độ AMH với khối lượng mỡ hay BMI. Nghiên cứu trên phụ nữ giảm cân cũng không thấy sự thay đổi nồng độ AMH [92].

Hút thuốc được cho thấy là yếu tố tương quan độc lập với giảm nồng độ AMH đã được điều chỉnh theo tuổi [91], [93]. Phụ nữ có thai, sử dụng thuốc ngừa thai ở nhiều dạng khác nhau hay GnRH đồng vận làm giảm nồng độ AMH do ức chế sự chế tiết gonadotropin nội sinh và thay đổi sự phát triển của nang noãn có hóc [94], [95], [96], [97], [98].

Bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang có nồng độ AMH trong máu cao gấp 2 - 3 lần những phụ nữ bình thường [30]. Ở bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang, AMH tăng do buồng trứng có nhiều nang ở hóc và cũng do tế bào hạt tăng chế tiết AMH. Nghiên cứu cho thấy nồng độ AMH trong tế bào hạt của buồng trứng đa nang cao hơn gấp 75 lần nồng độ trong tế bào hạt của buồng trứng bình thường. Định lượng AMH được cho là có độ nhạy cảm và độ đặc hiệu cao (67% và 92%) trong chẩn đoán hội chứng buồng trứng đa nang. Do đó, trong tình huống siêu âm không thể chẩn đoán chính xác, AMH có thể được sử dụng như là một tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng buồng trứng đa nang [92], [99].

Các nghiên cứu về mối liên quan, giữa nồng độ AMH và hội chứng buồng trứng đa nang đã đề xuất sử dụng nồng độ AMH như là một tiêu chuẩn để chẩn đoán hội chứng này [100], [101], [102].

#### *1.5.4.3. AMH trong dự đoán đáp ứng buồng trứng*

##### **a. Dự đoán số noãn chọc hút được**

Seifer và cộng sự (2002) [61] là người đầu tiên báo cáo có mối liên quan giữa nồng độ AMH và đáp ứng buồng trứng. Tác giả thấy những phụ nữ có nồng độ AMH cao hơn thì có số lượng noãn thu được sau chọc hút nhiều hơn. Sau đó, kết quả này đó được xác nhận bởi hàng loạt các nghiên cứu hồi cứu và tiền cứu khác. Một số nghiên cứu cũng đó được thực hiện nhằm so sánh độ nhạy và độ đặc hiệu của AMH với tuổi vợ và các xét nghiệm nội tiết như FSH, inhibin, estradiol trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém và nhiều. Kết quả từ các báo cáo cho thấy AMH là yếu tố dự đoán đáp ứng buồng trứng tốt hơn tuổi, FSH, inhibin và estradiol định lượng vào ngày 3 của chu kỳ.

Tuy nhiên hầu hết các nghiên cứu này có cỡ mẫu nhỏ, hệ thống định lượng AMH được sử dụng khác nhau, và quan trọng hơn là, tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng kém hay đáp ứng cao được sử dụng trong các nghiên cứu cũng rất khác biệt nên kết quả của các nghiên cứu khó được tổng quát hóa cho áp dụng

lâm sàng và các nghiên cứu phân tích gộp cũng có tin cậy thấp. Với AFC, một số nghiên cứu cho thấy có mối tương quan giữa AMH và AFC, nhưng có ít nghiên cứu so sánh giá trị của AMH và AFC trong dự đoán số noãn chọc hút được và kết quả cũng không thống nhất. Có 2 nghiên cứu ghi nhận AMH tốt hơn AFC, 2 nghiên cứu cho rằng AMH kém hơn AFC và một số nghiên cứu khác báo cáo 2 yếu tố này có giá trị tương đương trong dự đoán số lượng noãn thu được [11], [12].

### **b. Dự đoán đáp ứng buồng trứng kém**

Từ khi có sự ra đời của các xét nghiệm với độ nhạy cao, có khả năng định lượng AMH trong huyết thanh người phụ nữ, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện sử dụng AMH để dự đoán buồng trứng. Số lượng nghiên cứu về giá trị dự đoán của AMH đối với đáp ứng buồng trứng kém khá nhiều.

Phần lớn các nghiên cứu, về giá trị dự đoán của AMH đối với đáp ứng buồng trứng kém 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 DSL hay IOT, chỉ có 3 nghiên cứu sử dụng xét nghiệm AMH Gen II là loại xét nghiệm được thống nhất sử dụng hiện nay trên thế giới [103], [104], [105]. Tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng buồng trứng kém 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. Hai nghiên cứu tiền cứu có cỡ mẫu lớn nhất cho đến hiện nay là của Nelson và cộng sự (2007) [106] trên 340 bệnh nhân, sử dụng xét nghiệm DSL và Al-Azemi và cộng sự (2011) [107] trên 356 bệnh nhân, sử dụng xét nghiệm IOT. Giá trị ngưỡng dự đoán đáp ứng kém theo Nelson là 5pmol/l (0,5ng/ml), với độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 91%; theo Al-Azemi là 1,36ng/l (9,7pmol/ml) với độ nhạy 75,5% và độ đặc hiệu 74,8%. Như vậy theo kết quả từ các nghiên cứu đều thấy ngưỡng giá trị AMH trong khoảng 0,7 – 1,3 ng/ml có thể được dùng để dự đoán đáp ứng kém với KTBT [108].

### **c. Dự đoán đáp ứng buồng trứng cao**

Một số nghiên cứu sử dụng AMH để dự đoán đáp ứng buồng trứng cao, tuy nhiên, đa số các nghiên cứu dùng loại xét nghiệm DSL hay IOT chỉ có 3 nghiên cứu sử dụng AMH Gen II [103], [104], [105]. Giá trị ngưỡng của AMH dự đoán đáp ứng nhiều cũng rất thay đổi, các nghiên cứu sử dụng IOT có giá trị ngưỡng từ 2,6 đến 4,83 ng/ml, trong khi các nghiên cứu sử dụng DSL có giá trị từ ngưỡng 1,59 đến 5 ng/ml. Hai nghiên cứu sử dụng AMH Gen II tìm thấy giá trị ngưỡng là 3,9ng/ml [103] và 3,52ng/ml [104]. Ngoài ra không chỉ có vai trò dự đoán đáp ứng cao, nồng độ AMH cũng được nghiên cứu về giá trị dự đoán đối với quá kích buồng trứng. Giá trị ngưỡng của AMH là 3,36 ng/ml (xét nghiệm DSL) trước KTBT có giá trị dự đoán quá kích buồng trứng [109].

### **d. Nghiên cứu sử dụng AMH trong định liều đầu FSH để KTBT**

Năm 2009, Nelson và cộng sự là nhóm tác giả đầu tiên sử dụng AMH để định liều đầu FSH và để chọn phác đồ KTBT cho bệnh nhân. Phụ nữ có nồng độ AMH bình thường (từ 5 -15 pmol/l) được KTBT bằng phác đồ dài với liều đầu FSH là 225 IU cho thấy tỷ lệ đáp ứng cao là 0% và đáp ứng kém là 0%. Phụ nữ với AMH cao (>15 pmol/l) với liều đầu 150 IU/ ngày và phác đồ đối vận làm giảm tỉ lệ trữ phôi toàn bộ do nguy cơ quá kích buồng trứng và tỉ lệ có thai/chuyển phôi tươi cao hơn phác đồ dài. Phụ nữ có AMH thấp (<5 pmol/l) được đề nghị sử dụng AMH để định liều FSH có thể giúp cá thể hóa KTBT, giảm nguy cơ của KTBT, giảm gánh nặng điều trị cho bệnh nhân, tăng tỉ lệ có thai và cần thêm các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng để có kết luận chắc chắn hơn.

Nồng độ AMH là một yếu tố tiên lượng sự đáp ứng của buồng trứng và là xét nghiệm duy nhất có thể làm ở pha nang noãn hoặc pha hoàng thể. AMH có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất ở ngưỡng AMH < 25 pg/l đối với đáp ứng của buồng trứng khi so sánh với các yếu tố tiên lượng khác, tuy nhiên nồng độ AMH không tiên lượng được khả năng có thai [110].

#### 1.5.4.4. Độ tin cậy của xét nghiệm AMH

Độ tin cậy của xét nghiệm AMH được nghiên cứu ở 2 trường hợp: Giữa 2 chu kỳ kinh nguyệt khác nhau trên cùng một cá thể và giữa các ngày khác nhau trong cùng một chu kỳ kinh nguyệt của một cá thể.

Nồng độ AMH giữa 2 chu kỳ kinh nguyệt khác nhau trên cùng một cá thể đã được thực hiện trong 2 nghiên cứu tiền cứu với cỡ mẫu khá lớn [111], [112]. Tuy nhiên, loại xét nghiệm AMH được sử dụng trong 2 nghiên cứu này là IOT và DSL mà không phải AMH Gen II. Fanchin và cộng sự (2005) thực hiện định lượng AMH trong 3 chu kỳ kinh nguyệt liên tiếp và tính được hệ số tương quan nội lớp là 0,89 [111]. Nghiên cứu khác của van Disseldorp và cộng sự (2010) định lượng AMH trong 4 chu kỳ kinh nguyệt liên tiếp và tính được hệ số tương quan nội lớp (có điều chỉnh theo lớp) cũng là 0,89 (95% KTC: 0,84 – 0,94). Kết quả từ 2 nghiên cứu ghi nhận AMH có độ tin cậy tốt, do đó, không cần thiết phải lặp lại xét nghiệm AMH ở 2 chu kỳ khác nhau khi khảo sát điều trị cho bệnh nhân [79].

Sự biến đổi nồng độ AMH của các ngày khác nhau trong cùng một chu kỳ kinh nguyệt cũng được nghiên cứu, hầu hết các nghiên cứu đều cho rằng nồng độ AMH khá ổn định trong suốt chu kỳ kinh nguyệt do nang noãn vượt trội và hoàng thể không chế tiết AMH [113], [114], [115]. Deb và cs (2013) [75] ghi nhận sự thay đổi nồng độ AMH trong cùng chu kỳ kinh nguyệt thấp với hệ số tương quan nội lớp là 0,96. Ngược lại, một nghiên cứu khác có cỡ mẫu nhỏ hơn, sử dụng xét nghiệm AMH Gen II tìm thấy sự dao động của AMH trong cùng chu kỳ kinh nguyệt có thể cao đến 80% và có sự gia tăng nồng độ AMH ở cuối nang noãn [116]. Khi phân tích sự thay đổi nồng độ AMH có điều chỉnh theo tuổi, nhiều nghiên cứu mô tả có 2 kiểu biến đổi của AMH trong chu kỳ kinh nguyệt. Buồng trứng còn nhiều nang noãn dự trữ có nồng độ AMH trung bình cao hơn và sự dao động của AMH cũng lớn hơn trong chu kỳ kinh nguyệt.



Buồng trứng còn nhiều nang noãn dự trữ có nồng độ AMH trung bình thấp hơn, chu kỳ kinh nguyệt ngắn hơn và sự dao động của AMH là rất ít. Sự dao động nồng độ AMH xảy ra một cách ngẫu nhiên, ở bất kỳ thời điểm nào của chu kỳ kinh nguyệt, không đủ lớn để gây tác động lên lâm sàng nên các tác giả cho rằng việc thực hiện xét nghiệm AMH vào một ngày cố định nào đó của chu kỳ kinh nguyệt là không cần thiết [117], [118], [119].

Rất nhiều nghiên cứu về AMH trong một thời gian ngắn đã nhận thấy nồng độ AMH có độ chính xác cao, độ tin cậy tốt và tiện lợi cho bệnh nhân trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém và cao. Tuy nhiên, cũng như những xét nghiệm mới ứng dụng khác nói chung, AMH còn thiếu sự chuẩn hóa trong loại xét nghiệm sử dụng, thiếu tính thống nhất trong tiêu chuẩn chẩn đoán giữa các nghiên cứu, do đó, chưa có giá trị ngưỡng chung để sử dụng trong chẩn đoán và điều trị.

#### **1.6. Nghiên cứu về tiên lượng đáp ứng buồng trứng tại Việt Nam và thế giới**

Nghiên cứu về dự đoán đáp ứng buồng trứng tại Việt Nam chưa nhiều. Nguyễn Xuân Hợi và cộng sự (2009) nghiên cứu tìm các yếu tố tiên lượng của đáp ứng kém với KTBT, tác giả ghi nhận FSH cơ bản và nồng độ estradiol là 2 yếu tố tiên lượng độc lập của đáp ứng kém với KTBT [41]. Lê Việt Nguyên Sa và cs (2013) nghiên cứu trên 53 bệnh nhân cũng tìm thấy mối liên quan giữa AMH và số lượng noãn thu được ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,01$ ) [120].

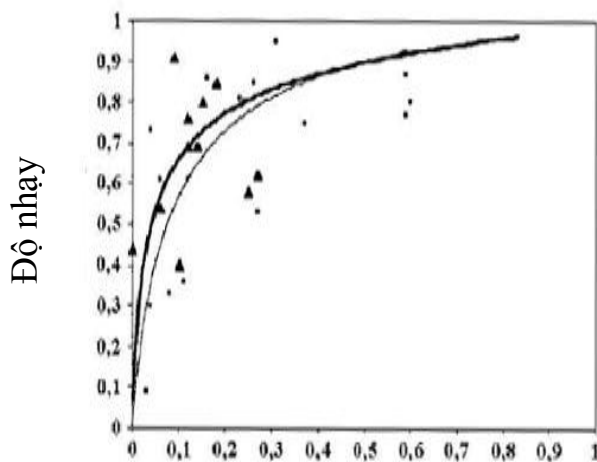
Nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs năm 2016 trên 820 bệnh nhân cho thấy AMH có liên quan chặt chẽ với số lượng noãn thu được ở bệnh nhân TTTON ( $r = 0,74$ ;  $r\text{-squared} = 0,55$ ;  $p < 0,001$ ). Nồng độ AMH có giá trị tốt nhất trong dự báo đáp ứng kém và đáp ứng cao, tiếp đến là AFC và kém nhất là FSH [40].

Chưa có nhiều nghiên cứu so sánh giá trị các xét nghiệm AMH, FSH và AFC cũng như tìm hiểu độ tin cậy của các xét nghiệm này trong dự đoán đáp ứng buồng trứng tại Việt Nam.

Simon so sánh AMH và AFC trong việc dự báo đáp ứng kém của buồng trứng và tỷ lệ không có thai của các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm, với tổng số 13 nghiên cứu về AMH và 17 nghiên cứu về AFC, đường cong ROC chỉ ra rằng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p=0.73$ ) giữa AMH và AFC nhưng nồng độ AMH có giá trị ít nhất là bằng AFC trong việc dự báo đáp ứng kém của buồng trứng. Khả năng dự báo không có thai của cả 2 test này đều kém và không có sự khác biệt ( $p=0.67$ ) (xem biểu đồ 1.1) [30].

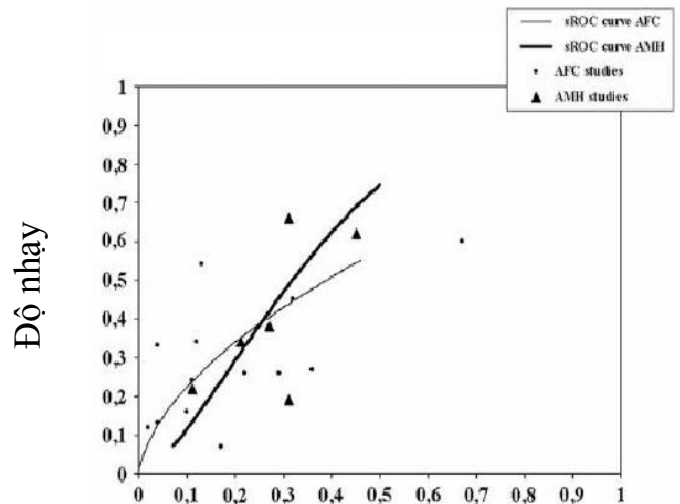
Để so sánh khả năng dự báo đáp ứng quá mức của buồng trứng giữa AMH và AFC, một meta-analysis 2010 từ 9 nghiên cứu về AMH và 5 nghiên cứu về AFC cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của AMH tương ứng là 82% và 76% và của AFC là 82% và 80%. Tuy nhiên đường cong ROC chỉ ra rằng không có sự khác biệt giữa 2 xét nghiệm này.

Độ chính xác trong dự đoán  
đáp ứng kém giữa AFC & AMH



Độ đặc hiệu

Độ chính xác trong dự đoán  
không có thai giữa AFC& AMH



Độ đặc hiệu

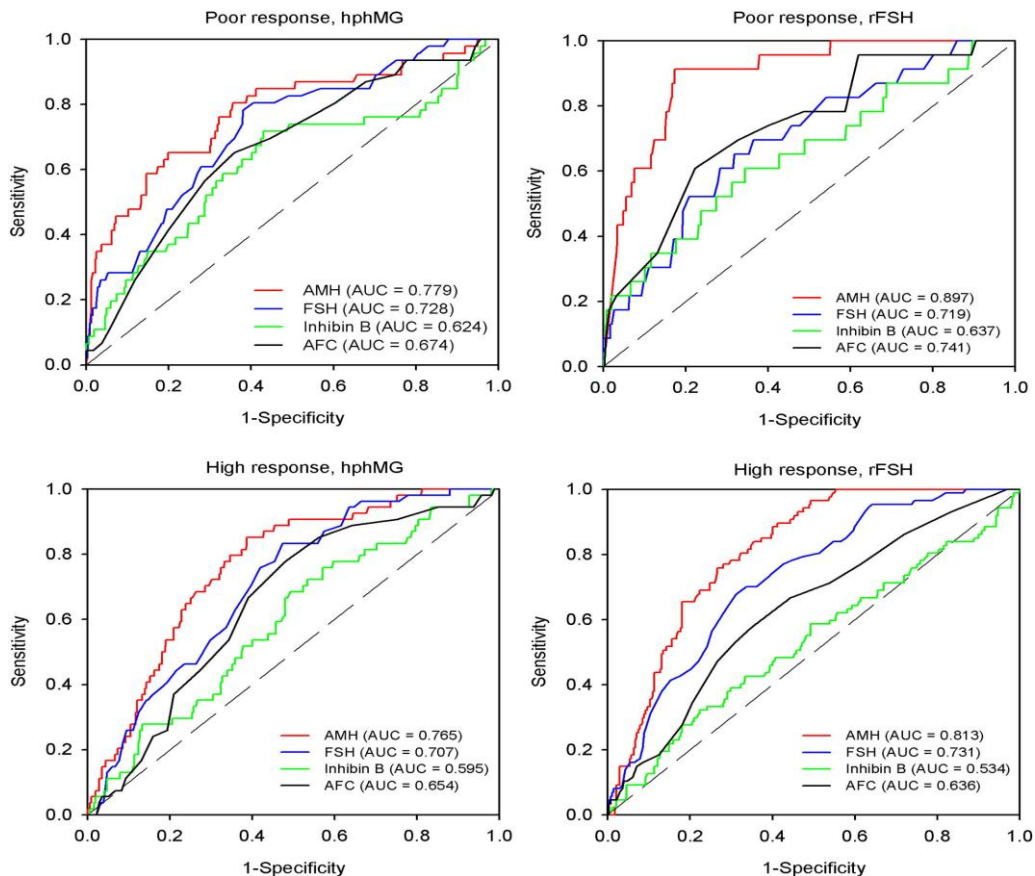
**Biểu đồ 1.1. So sánh giữa AFC và AMH về dự báo đáp ứng kém và dự báo không có thai [30]**

Không có nhiều nghiên cứu so sánh cả 3 loại xét nghiệm dự đoán đáp ứng buồng trứng, và được thực hiện trong cùng 1 dân số nghiên cứu, mà đa số chỉ là so sánh AMH với AFC và một số so sánh AMH với FSH, AFC và FSH. Một nghiên cứu của Nardo và cs (2009) trên 165 bệnh nhân, so sánh giá trị của AMH, FSH và AFC dự đoán đáp ứng kém và đáp ứng cao với KTBT [121]. Đáp ứng kém được chẩn đoán là có dưới 4 nang trên siêu âm vào ngày 8 của KTBT. Đáp ứng cao được chẩn đoán khi phải trữ phôi toàn bộ (có trên 20 noãn chọc hút được và hay nồng độ estradiol trong khoảng 17.000 – 21.000 pmol/l vào ngày tiêm hCG) hay phải hủy chu kỳ do nồng độ estradiol tăng cao  $\geq 21.000$  pmol/l. Tác giả cho thấy AMH chính xác hơn FSH và AFC trong dự đoán cả 2 tình trạng đáp ứng buồng trứng kém và cao. Diện tích dưới đường cong ROC dự đoán đáp ứng kém của AMH là 0,88 so với FSH là 0,62 ( $p < 0,01$ ) và so với AFC là 0,81 ( $p < 0,01$ ).

Một nghiên cứu khác đa trung tâm được tiến hành bởi Arce và cộng sự (2013) trên 749 bệnh nhân 21 – 34 tuổi thực hiện kích thích buồng trứng làm TTTON với 2 loại thuốc HMG tinh khiết cao hay FSH tái tổ hợp [103]. Tác giả so sánh giá trị của AMH, FSH, inhibin và AFC dự đoán đáp ứng buồng trứng kém ( $\leq 3$  noãn) và đáp ứng cao ( $> 15$  noãn). Phân tích diện tích dưới đường cong ROC ghi nhận AMH có giá trị tốt nhất, kế đến là FSH và sau cùng là AFC trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém và cao, độc lập với loại thuốc kích thích buồng trứng được sử dụng (biểu đồ 1.2).

Gần đây, phân tích gộp để so sánh giá trị các xét nghiệm trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém và cao cũng đã được thực hiện, về dự đoán đáp ứng buồng trứng kém, phân tích gộp của Broer và cs (2013) dựa trên dữ liệu cá thể bệnh nhân, tổng cộng gồm 5.075 bệnh nhân từ 28 nghiên cứu, so sánh giá trị các xét nghiệm AMH, FSH và AFC dự đoán đáp ứng buồng trứng kém. Đáp ứng kém được chẩn đoán khi có  $< 4$  noãn chọc hút được hay hủy chu kỳ do đáp ứng kém

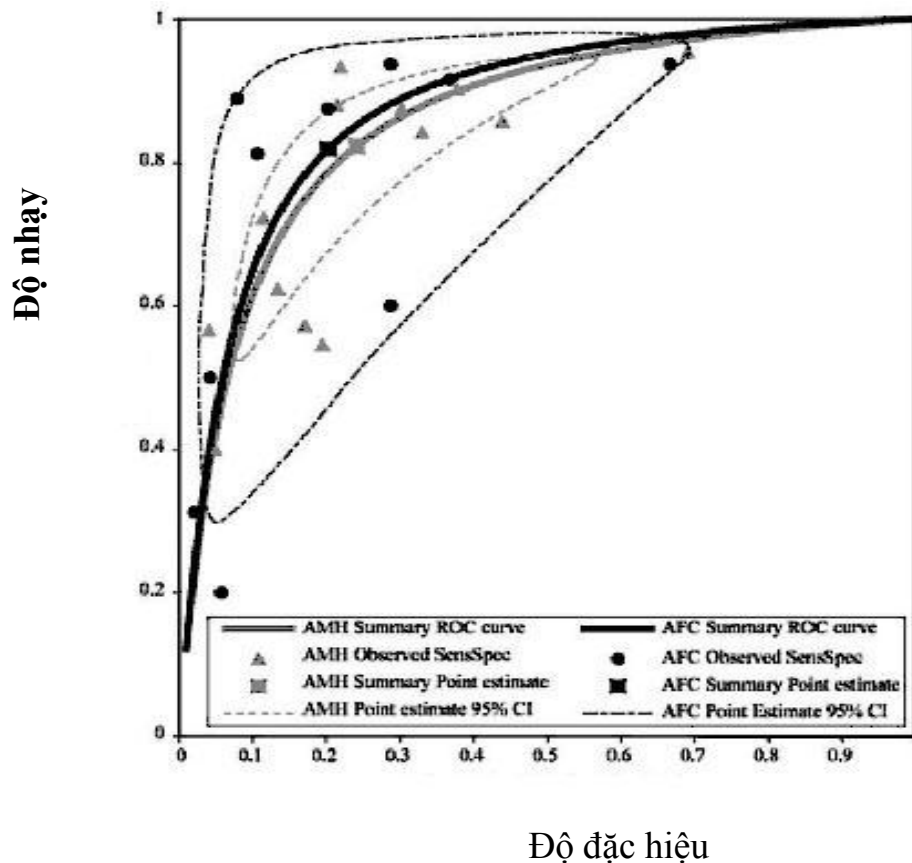
(< 3 – 4 nang có kích thước > 12mm). Kết quả cho thấy AMH và AFC có độ chính xác cao tương đương với diện tích dưới đường cong AMH là 0,78 (95% KTC: 0,72 – 0,84) và của AFC là 0,76 (95% KTC: 0,70 – 0,82), trong khi đó, nồng độ FSH chỉ có độ chính xác trung bình với diện tích dưới đường cong là 0,68 (95% KTC: 0,61 – 0,74) trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém [122].



**Biểu đồ 1.2. Giá trị AMH, AFC, FSH và inhibin trong dự đoán đáp ứng kém và đáp ứng cao ở nhóm bệnh nhân sử dụng HP –hMG và rFSH [103]**

Khác với đáp ứng kém, phân tích gộp so sánh giá trị các xét nghiệm trong dự đoán đáp ứng cao chỉ thực hiện với AMH và AFC mà không có FSH cơ bản [123]. Phân tích gộp của Broer và cộng sự (2011) gồm 11 nghiên cứu dự đoán đáp ứng cao, trong đó, 3 nghiên cứu so sánh AMH và AFC, 6 nghiên cứu chỉ có AMH và 2 nghiên cứu chỉ có AFC. Đáp ứng buồng trứng cao được chẩn đoán khi có  $\geq 14 - 20$  noãn hay khi có tình trạng quá kích buồng trứng. Kết quả cho

thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ AMH và AFC trong dự đoán đáp ứng buồng trứng cao [123].



**Biểu đồ 1.3. So sánh khả năng dự báo đáp ứng cao giữa AMH & AFC [26]**

Tóm lại, các nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam chưa thống nhất được giá trị ngưỡng của các xét nghiệm AMH, FSH và AFC và tuổi cho dự đoán đáp ứng buồng trứng. Điều này chủ yếu do tiêu chuẩn chẩn đoán phân loại đáp ứng chưa được thống nhất trong các nghiên cứu, các kỹ thuật thực hiện xét nghiệm, các đơn vị đo lường các thông số là khác nhau gây khó khăn trong việc so sánh các giá trị ở các nghiên cứu. Hơn nữa, đáp ứng buồng trứng thay đổi theo chủng tộc và đặc điểm bệnh nhân, xét nghiệm AMH thay đổi theo chủng tộc, đếm nang thứ cấp có thể bị sai số của người làm siêu âm. Do đó cần một nghiên cứu tại chính trung tâm hỗ trợ sinh sản để có được giá trị ngưỡng của chính nhóm bệnh nhân là dân số của vùng, miền đó.

## **Chương 2**

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Bao gồm những bệnh nhân điều trị vô sinh bằng phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản quốc gia, bệnh viện Phụ sản Trung ương từ năm 1/2014 – 6/2015 phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ dưới đây và đồng thuận tham gia vào nghiên cứu.

##### **2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn**

- Bệnh nhân điều trị thụ tinh ống nghiệm lần đầu với các nguyên nhân sau:
  - Do vòi tử cung
  - Do chông.
  - Vô sinh không rõ nguyên nhân.
  - Do tuổi cao.
  - Phối hợp các nguyên nhân trên
- Được kích thích buồng trứng theo phác đồ điều trị và có chọc hút noãn.

##### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

Bệnh nhân có một trong các bệnh lý sau không được lựa chọn vào nghiên cứu

- Tiền sử có phẫu thuật ở buồng trứng, bệnh lý lạc nội mạc tử cung.
- Các bệnh lý suy tuyến yên, tăng prolactin máu.
- Có các bệnh lý nội khoa, các bệnh lý nội tiết như rối loạn tuyến giáp, tụy miễn.
- Phụ nữ cho noãn.
- Những trường hợp ngừng các thuốc KTBT vì các lý do.

## 2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản quốc gia, bệnh viện Phụ sản Trung ương trong thời gian từ 1/2014 – 6/2015

## 2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức.

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{P(1-P)}{d^2}$$

Trong đó:

P: Tỷ lệ đáp ứng buồng trứng ở mức bình thường. Theo nghiên cứu của Beverley Vollenhoven và cộng sự nghiên cứu trên 8489 chu kỳ thụ tinh ống nghiệm tỷ lệ đáp ứng buồng trứng bình thường là 60,39% [124].

d: Độ sai lệch tuyệt đối (khoảng sai lệch mong muốn giữa tỷ lệ thu được từ mẫu và tỷ lệ của quần thể) trong nghiên cứu lấy  $d = 0,05$ .

$\alpha$ : Mức ý nghĩa thống kê chọn  $Z_{\alpha/2} = 0,5$ , Giá trị Z thu được từ bảng Z ứng với giá trị  $\alpha$  được chọn, (với  $\alpha = 0,05$ ,  $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ )

Thay vào công thức trên ta được  $n = 386$  như vậy cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu là 386 bệnh nhân. Trên thực tế chúng tôi thu thập được 419 cặp vợ chồng vào tham gia nghiên cứu.

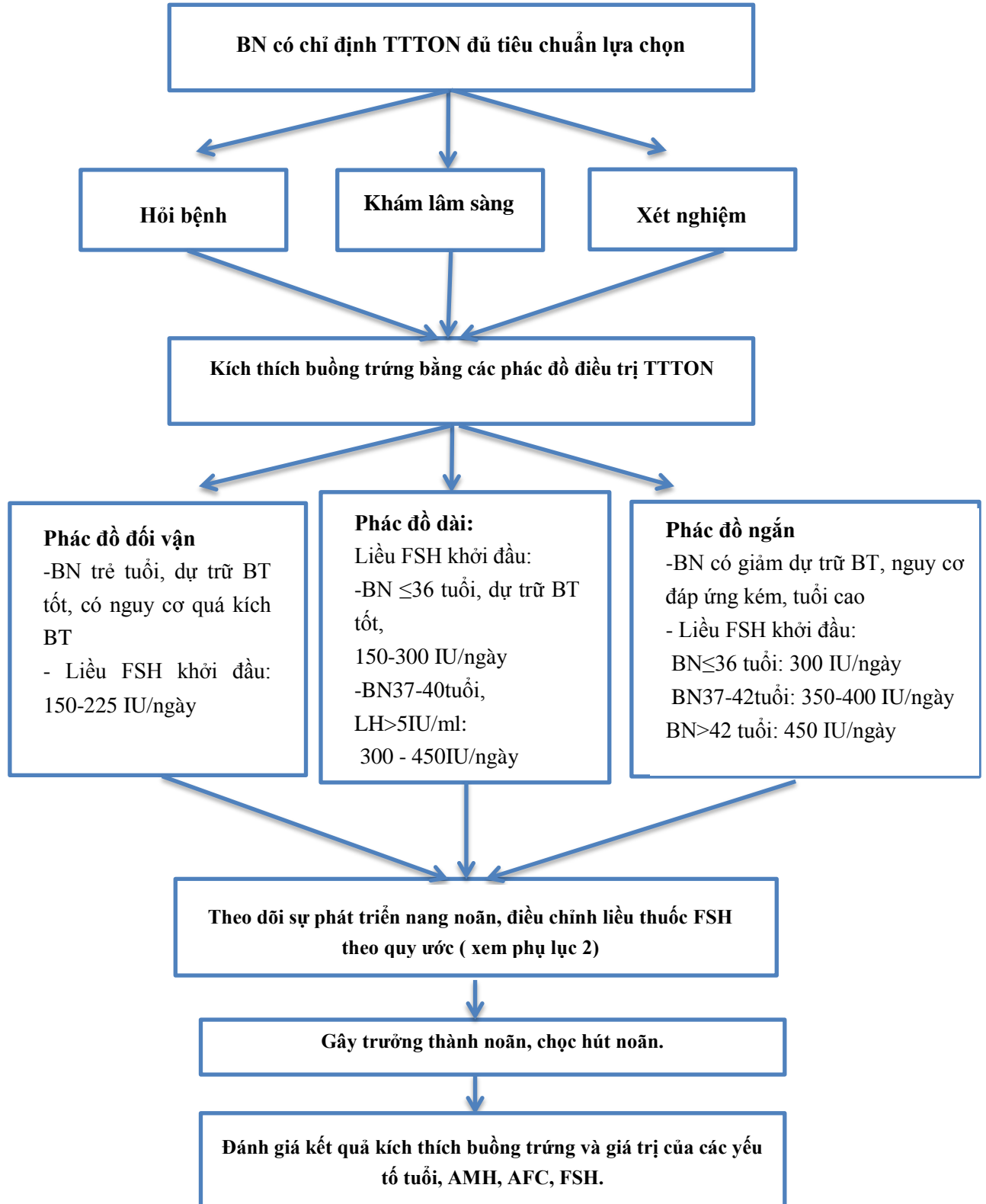
## 2.4. Phương pháp nghiên cứu

### 2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc.

### 2.4.2. Quy trình nghiên cứu

Quy trình nghiên cứu được thực hiện theo sơ đồ nghiên cứu sau:



**Sơ đồ nghiên cứu**



### **2.4.3. Các thăm khám, xét nghiệm và kỹ thuật thực hiện trong nghiên cứu**

#### **2.4.3.1 Thăm khám lâm sàng, hoàn thành hồ sơ thụ tinh trong ống nghiệm**

Trước khi bắt đầu thực hiện các quy trình thụ tinh trong ống nghiệm, mỗi cặp vợ chồng đều được làm hồ sơ, tư vấn, khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cơ bản.

##### ❖ Đối với người vợ:

- + Khám phụ khoa tổng quát.
- + Xét nghiệm: HbsAg, TPHA, HIV, Chlamydia, công thức máu, sinh hóa máu, xét nghiệm nội tiết cơ bản FSH, E2, LH vào ngày 2, 3 của chu kỳ kinh, xét nghiệm prolactin, AMH.
- + Siêu âm tử cung và hai buồng trứng, đếm nang thứ cấp vào ngày thứ 2 - 3 vòng kinh.

##### ❖ Đối với người chồng:

- + Khám nam khoa tổng quát.
- + Xét nghiệm: HbsAg, TPHA, HIV.
- + Xét nghiệm tinh dịch đồ.

#### **2.4.3.2 Thực hiện các thăm dò cận lâm sàng**

##### *a) Định lượng AMH và FSH*

Vào ngày 2 hoặc 3 của chu kỳ kinh, bệnh nhân được rút 2ml máu cho vào ống nghiệm không chứa chất chống đông. Mẫu máu được thực hiện tách huyết thanh trong vòng 1 giờ sau khi thu nhận mẫu. Các mẫu huyết thanh được trữ lạnh trong tủ cấp đông ở nhiệt độ - 20°C. Mẫu huyết thanh được phòng xét nghiệm thực hiện định lượng AMH và FSH trong vòng 24h.

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.

*b) Thực hiện AFC qua siêu âm*

Chỉ số AFC được thực hiện bằng siêu âm 2D đầu dò âm đạo với tần số 7,5 MHz (Alocar Prosoud 6, Nhật) vào ngày 2 - 4 của chu kỳ kinh. AFC được thực hiện bởi 1 bác sĩ theo quy trình kỹ thuật được khuyến cáo bởi nhóm chuyên gia của hiệp hội sinh sản người và Phôi học Châu Âu đưa ra vào năm 2010 [81]. Các bước thực hiện như sau :

- Bệnh nhân đi tiểu sạch, nằm tư thế sản phụ khoa với mông được kê hơi cao trên gối.

- Đầu dò siêu âm được bao bằng cao su với gel siêu âm được cho vào giữa đầu dò và bao cao su để đạt được hình ảnh rõ nhất.

- Bác sỹ siêu âm xác định vị trí 2 buồng trứng, xem toàn diện 2 chiều buồng trứng.

- Đo kích thước 2 chiều của nang lớn nhất ở 2 buồng trứng.

❖ Nếu nang lớn nhất có đường kính  $\leq 10$  mm

+ Đếm tất cả các nang có kích thước từ 2 đến 10mm từ bờ ngoài 1 bên của buồng trứng sang bên đối diện.

+ Tất cả các cấu trúc tròn, chẵn trong buồng trứng đều được xem là nang.

+ Lặp lại quy trình cho buồng trứng bên đối diện.

+ Cộng tất cả các nang đếm được ở 2 buồng trứng để tính AFC

❖ Nếu nang lớn nhất có đường kính  $> 10$  mm

+ Tiếp tục đo đường kính những nang nhỏ hơn, cho đến khi thấy những nang có kích thước  $\leq 10$ mm.

+ Đếm tất cả các nang nhỏ  $\leq 10$ mm như mô tả ở trên.

+ Cộng tất cả các nang đếm được ở 2 buồng trứng, loại các nang  $> 10$ mm để tính AFC.

*2.4.3.3. Theo dõi sự phát triển của nang noãn, gây trưởng thành noãn trong thụ tinh trong ống nghiệm*

Kích thích buồng trứng bằng phác đồ ngắn, dài hoặc phác đồ đôi vận. Trong nghiên cứu này các bệnh nhân được dùng thuốc theo quy ước sau:

- Bệnh nhân trẻ dưới 35 tuổi, dự trữ buồng trứng tốt, có nguy cơ quá kích buồng trứng, dùng phác đồ đôi vận với liều FSH khởi đầu:
  - BN dưới 30 tuổi hoặc có tiền sử quá kích BT liều 150 IU/ngày
  - BN 30 -35 tuổi liều 200 IU/ngày
- Bệnh nhân ở độ tuổi dưới 40 dự trữ buồng trứng tốt được dùng phác đồ dài liều FSH khởi đầu
  - BN  $\leq$  30 tuổi liều 200 IU/ngày
  - BN 31 - 36 tuổi liều 200 -250 IU/ngày
  - BN 37- 40 tuổi liều 300 – 350 IU/ngày
- Bệnh nhân có giảm dự trữ buồng trứng được dùng phác đồ ngắn liều FSH khởi đầu
  - BN  $\leq$  36 tuổi: 300 IU/ngày
  - BN 37- 40 tuổi: 350 IU/ngày
  - BN 41- 42 tuổi: 400 IU/ngày
  - BN  $>$  42 tuổi: 450 IU/ngày
- Theo dõi sự phát triển nang noãn bắt đầu được thực hiện từ ngày thứ 6 tiêm thuốc FSH, kết hợp với định lượng nội tiết tố LH, estradiol và progesterone để kiểm soát sự xuất hiện của đỉnh LH sớm, tăng progesterone sớm và chất lượng của nang noãn.
- Theo dõi sự phát triển nang noãn được thực hiện bởi người thực hiện đề tài. Đếm tất cả các nang ở cả hai buồng trứng. Đo đường kính nang noãn bằng cách đo từ bờ trong đến bờ trong. Đo 1 đường kính nếu nang tròn đều hoặc

đo đường kính ngắn nhất và dài nhất để lấy kích thước trung bình nếu nang không tròn đều.

- Kết hợp theo dõi sự phát triển nang noãn và điều chỉnh liều thuốc FSH (xem phụ lục qui ước về cách điều chỉnh liều thuốc FSH)

- Khi có ít nhất hai nang noãn kích thước từ 18 mm trở lên sẽ tiêm bắp 10.000 IU hCG.

- Chọc hút noãn dưới hướng dẫn siêu âm đường âm đạo 36 giờ sau mũi tiêm hCG.

- Tìm và nhặt noãn trong dịch nang chọc hút dưới kính hiển vi soi nổi, cho noãn vào đĩa và ủ trong tủ cấy trong thời gian 2 -6 giờ.

#### 2.4.3.4 Chọc hút noãn

Chọc hút noãn qua siêu âm đầu dò âm đạo được tiến hành ở thời điểm 36 giờ sau tiêm thuốc khởi động trưởng thành noãn.

Sau khi bệnh nhân được gây mê tĩnh mạch, bác sỹ chọc hút noãn sử dụng kim chọc hút loại 17G, chiều dài 32cm gắn với bơm tiêm 10ml chọc qua cùng đồ dưới hướng dẫn siêu âm đầu dò âm đạo tần số 7,5MHz (Alocar Prosoud 6, Nhật) vào nang buồng trứng để hút dịch nang có chứa noãn.

Các bơm tiêm chứa dịch nang hút ra được chuyển ngay sang phòng cấy phôi để tìm noãn. Chuyên viên phôi học bơm dịch nang từ bơm tiêm vào đĩa petri có đường kính 100mm và kiểm tra dưới kính hiển vi soi nổi ở độ phóng đại 10 lần. Khi thấy noãn trên đĩa petri, chuyên viên phôi học dùng pipette hút noãn, rửa noãn với môi trường cấy, chuyển noãn vào đĩa nuôi cấy và giữ trong tủ cấy ở nhiệt độ 37°C, 6% CO<sub>2</sub> và 5% O<sub>2</sub>.

Sau khi kết thúc quá trình tìm noãn, tổng số noãn thu được của mỗi bệnh nhân được ghi nhận trong hồ sơ bệnh án.

## **2.5. Các biến số nghiên cứu**

### **2.5.1. Các biến số về lâm sàng**

- Tuổi của bệnh nhân.
- Thời gian vô sinh.
- Chiều cao, cân nặng, BMI.
- Nguyên nhân vô sinh.
- Phân loại vô sinh: nguyên phát, thứ phát.
- Loại phác đồ kích thích buồng trứng.
- Liều FSH khởi đầu.
- Liều FSH trung bình.
- Tổng liều FSH sử dụng.
- Số ngày dùng FSH.
- Số trường hợp tăng, giảm liều FSH.
- Độ dày của niêm mạc tử cung.
- Số nang noãn  $\geq 14\text{mm}$  vào ngày tiêm hCG.
- Số noãn chọc hút được.
- Đáp ứng với kích thích buồng trứng.
- Tỷ lệ quá kích buồng trứng.

### **2.5.2. Các biến số về cận lâm sàng**

- Các xét nghiệm nội tiết cơ bản vào ngày thứ 2 hoặc ngày 3 của chu kỳ kinh bao gồm FSH, LH, E<sub>2</sub>.
- Xét nghiệm prolactin, AMH.
- Số lượng nang thứ cấp.
- Các xét nghiệm nội tiết E<sub>2</sub>, progesteron ngày tiêm hCG.

## 2.6. Các phương tiện và vật liệu sử dụng trong nghiên cứu.

### 2.6.1. Các thuốc được sử dụng trong nghiên cứu

- **GnRH đồng vận (GnRH agonist)**

GnRHa được sử dụng trong nghiên cứu này là triptorelin. Biệt dược của triptorelin là Diphereline® do công ty Beaufour Ipsen của Pháp sản xuất và phân phối.

GnRHa là triptorelin hàm lượng 0,1mg, sử dụng là 0,1 mg, tiêm dưới da hàng ngày. Thời gian tối đa để đạt hàm lượng đỉnh trong huyết thanh là  $0,63 \pm 0,26$  giờ. Thời gian bán hủy là  $7,6 \pm 1,6$  giờ.

- **GnRH đối vận (GnRH antagonist)**

GnRH đối vận được dùng trong nghiên cứu là ogalutran 0,25mg sản xuất bởi Organon, Hà Lan, phân phối tại Việt Nam bởi MSD

- **FSH tái tổ hợp**

FSH tái tổ hợp được sử dụng là Gonal - f® (sản xuất bởi Laboratoires Serono S.A., Thụy Sĩ, phân phối tại Việt Nam bởi Merk - Serono) hàm lượng 75 IU, 300 IU, 450 IU hoặc Puregon® (sản xuất bởi Organon, Hà Lan, phân phối tại Việt Nam bởi MSD) hàm lượng 50 IU, 100 IU, 300 IU, 600 IU.

Sử dụng FSH tái tổ hợp bằng đường tiêm dưới da. Hàm lượng đỉnh đạt được khoảng 12 giờ sau khi tiêm. FSH tái tổ hợp đào thải chậm ra ngoài cơ thể 12- 70 giờ. Khoảng 1/8 liều follitropin đào thải vào nước tiểu.

- **hCG**

hCG có biệt dược là Pregnyl® hàm lượng 5000 IU (sản xuất bởi công ty Organon, Hà Lan, phân phối tại Việt Nam bởi công ty MSD). Liều dùng 10.000 IU.

Sử dụng hCG bằng đường tiêm bắp. Hàm lượng đỉnh đạt được trong vòng 6 giờ và kéo dài khoảng 36 giờ. Hàm lượng hCG giảm lúc 48 giờ và tiếp cận mức cơ sở sau khoảng 72 giờ. Sau khi tiêm bắp hCG, khoảng 10 - 12% liều bài tiết vào nước tiểu trong 24 giờ.

### **2.6.2. Các phương tiện nghiên cứu**

- Máy siêu âm đầu dò âm đạo tần số 7,5 MHz hãng Alocar Prosoun 6 (Nhật Bản).
- Máy AXSIM ABBOTT (Mỹ) định lượng các hormon nội tiết bằng kỹ thuật E.I.A (Enzym Immuno Assay): FSH (IU/1), LH (IU/1), Estradiol (pg/ml), Progesteron (nmol/1).
- Tủ nuôi cấy phôi ở nhiệt độ 37°C và 5% CO<sub>2</sub>: Thermoforma (Mỹ).
- Kính hiển vi soi nổi Olympus (Nhật): Quan sát và nhật noãn, đánh giá tinh dịch đồ.
- Kim hút noãn dài 30cm số 17 của hãng Laboratoire C.C.D (Pháp).

## **2.7. Các tiêu chuẩn đánh giá liên quan đến nghiên cứu**

Các thuật ngữ và các tiêu chuẩn đánh giá trong nghiên cứu này được áp dụng theo Ủy ban quốc tế theo dõi về kỹ thuật hỗ trợ sinh sản và tổ chức y tế thế giới [109].

### **2.7.1 Đánh giá BMI**

BMI = cân nặng (kg) /chiều cao<sup>2</sup> (m).

- BMI: < 18,5: thấp cân.
- BMI: 18,5 - 22,9: bình thường.
- BMI: ≥ 23: dư cân.

### **2.7.2 Tiêu chuẩn xác định đạt được sự ức chế tuyến yên sau khi tiêm GnRHa**

Áp dụng tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

- E2 ≤ 50 pg/ml.
- LH ≤ 5 IU/1.

### **2.7.3. Tiêu chuẩn xác định độ dày NMTC**

Siêu âm đầu dò âm đạo để xác định NMTC ở mặt cắt dọc giữa của tử cung. Cố định hình ảnh siêu âm và đo độ dày NMTC ở khoảng cách lớn nhất tính từ ranh giới giữa NMTC và cơ tử cung.

### **2.7.4. Tiêu chuẩn để chẩn đoán đáp ứng buồng trứng**

Dựa trên số noãn thu được sau khi kết thúc thủ thuật chọc hút noãn.

- *Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng*: Khi số noãn thu được < 4 noãn [104], [105].
- *Đáp ứng bình thường với kích thích buồng trứng*: Là khi số noãn thu được từ 4 – 15 noãn.
- *Đáp ứng cao với kích thích buồng trứng*: Là khi số noãn thu được trên 15 noãn [107], [109].

## **2.8. Xử lý và phân tích số liệu**

Số liệu được thu thập theo mẫu nghiên cứu (xem phụ lục 3). Số liệu được nhập bằng phần mềm EpiData 3.1, được quản lý và xử lý bằng phần mềm Stata 12.0.

#### ❖ Thống kê mô tả:

- Các biến định tính được mô tả bằng tần số và tỷ lệ phần trăm
- Các biến định lượng được mô tả bằng trung bình và độ lệch chuẩn (Mean±SD), giá trị lớn nhất và giá trị nhỏ nhất.

#### ❖ Thống kê phân tích:

- Sự phân bố chuẩn của số liệu được kiểm định bằng test Skewness – Kurtosis
- Sử dụng test Mann - Whitney nhằm kiểm định sự khác biệt cho biến định lượng giữa 2 nhóm độc lập với số liệu phân bố không chuẩn.



– Sử dụng test Kruskal Wallis để kiểm định sự khác biệt cho biến định lượng trên 2 nhóm với số liệu phân bố không chuẩn.

Phân tích đường cong ROC, được thực hiện để khảo sát mối tương quan giữa tuổi, AMH, FSH, AFC với tình trạng đáp ứng buồng trứng kém hoặc đáp ứng cao. Giá trị ngưỡng của tuổi, AMH, FSH, AFC để xác định đáp ứng kém hoặc cao là điểm trên đường cong ROC gần góc trái của biểu đồ nhất, với độ nhạy và độ đặc hiệu tốt nhất.

So sánh giá trị dự đoán của tuổi, AMH, FSH, AFC để dự đoán đáp ứng buồng trứng kém hoặc đáp ứng cao được thực hiện bằng cách so sánh các diện tích dưới đường cong ROC của tuổi, AMH, FSH, AFC theo phương pháp Hanley và Mc Neil.

Hồi quy Logistic đơn biến và đa biến được sử dụng để xác định ảnh hưởng của các biến độc lập lên biến phụ thuộc (đáp ứng buồng trứng kém hoặc đáp ứng cao).

## **2.9. Đạo đức nghiên cứu**

- Nghiên cứu đã được hội đồng xét duyệt đề cương và hội đồng đạo đức của bệnh viện thông qua.

- Các đối tượng tham gia nghiên cứu này đều tự nguyện, đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Danh sách bệnh nhân và toàn bộ thông tin về bệnh nhân được giữ bí mật.

- Có mẫu phiếu cam kết nghiên cứu.

## Chương 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

##### 3.1.1. Các đặc điểm lâm sàng (Bảng 3.1, 3.2, 3.3).

Trong thời gian từ tháng 1/2014 đến 6/2015 chúng tôi thu nhận được 419 bệnh nhân phù hợp với các tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu, bệnh nhân được khám xét nghiệm dùng thuốc theo các phác đồ điều trị, chọc hút noãn.

**Bảng 3.1: Tuổi, chiều cao, cân nặng của đối tượng nghiên cứu**

Phân bố (n=419)	Giá trị		
	Trung bình $\pm$ SD <sup>†</sup>	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Tuổi [năm]	33,1 $\pm$ 4,7	21	46
Chiều cao [cm]	156,0 $\pm$ 4,7	136	173
Cân nặng [kg]	50,5 $\pm$ 6,0	37	75

<sup>†</sup> Standard deviation (độ lệch chuẩn)

Tuổi, chiều cao và cân nặng trung bình của các đối tượng tham gia nghiên cứu lần lượt là 33,1 năm ( $\pm$  4,7), 156 cm ( $\pm$  4,7), và 50,5 kg ( $\pm$  6,0).

Biến thiên của tuổi thấp nhất là 21 tuổi, cao nhất là 46 tuổi ; Tương tự chiều cao thấp nhất là 136 cm, cao nhất là 173 cm, cân nặng nhẹ nhất là 37 kg, nặng nhất là 75 kg.

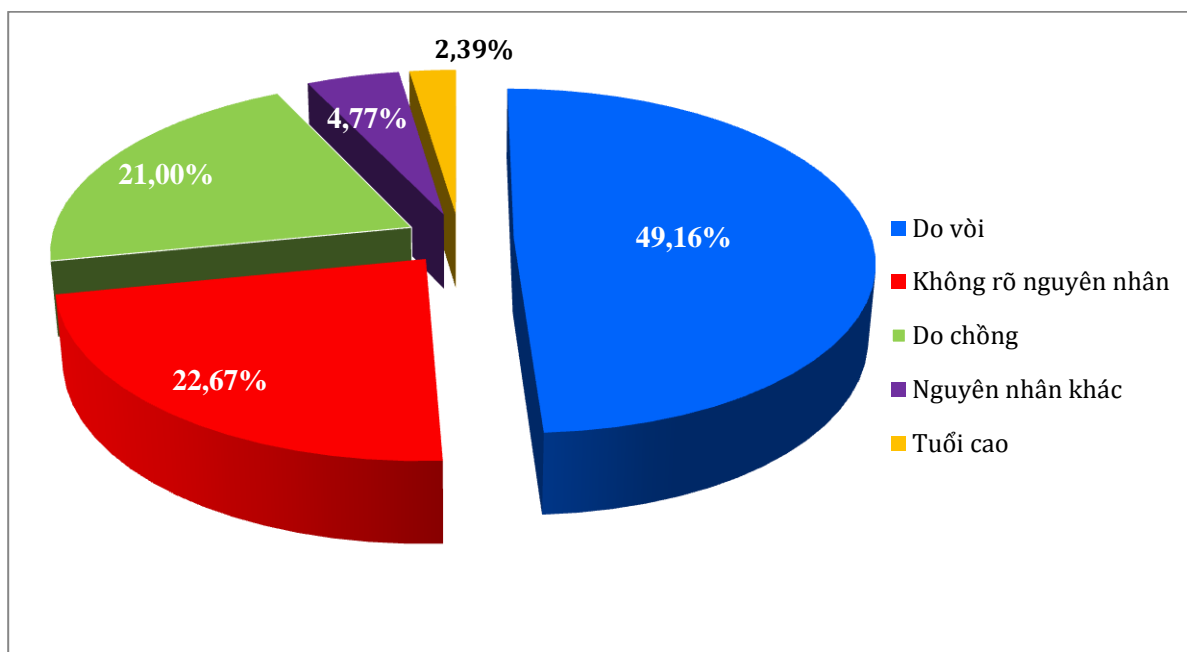
**Bảng 3.2: Đặc điểm nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu**

<b>Nhóm tuổi</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>≤ 25</b>	16	3,82
<b>26 - 30</b>	121	28,88
<b>31 - 35</b>	164	39,14
<b>36 - 40</b>	90	21,48
<b>&gt; 40</b>	28	6,68
<b>Tổng</b>	<b>419</b>	<b>100</b>
<b>Tuổi trung bình (năm)</b>	<b>33,07 ± 4,66</b>	

Trong tổng số 419 đối tượng nghiên cứu, nhóm tuổi có tỷ lệ cao nhất là từ 31- 35 tuổi (chiếm 39,14%). Bệnh nhân ở tuổi từ 26-35 chiếm đa số trong nhóm nghiên cứu chiếm 68%. Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $33,07 \pm 4,66$  tuổi.

**Bảng 3.3: Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu (n=419)**

<b>Đặc điểm lâm sàng</b>	<b>Số lượng (n)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>BMI [kg / m<sup>2</sup>]</b>		
< 18	31	7,40
18- 25	372	88,78
26-30	15	3,58
> 30	1	0,24
<b>Thời gian vô sinh</b>		
< 2 năm	30	7,16
2-5 năm	243	58,00
6-10 năm	112	26,73
>10 năm	34	8,11
<b>Vòng kinh</b>		
< 28 ngày	47	11,22
28-35 ngày	335	79,95
36 - 45 ngày	37	8,83
<b>Loại vô sinh</b>		
Vô sinh nguyên phát	239	57,04
Vô sinh thứ phát	180	42,96



**Biểu đồ 3.1: Nguyên nhân vô sinh**

Bảng 3.3 và biểu đồ 3.1 cho biết về đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.

- 88,78% số đối tượng nghiên cứu có chỉ số khối cơ thể (BMI) nằm trong giới hạn bình thường.
- Hầu hết đối tượng tham gia nghiên cứu có thời gian vô sinh trên 2 năm (92,8%), trong đó thời gian vô sinh thường gặp nhất là 2-5 năm (58%).
- Hơn một nửa số đối tượng (57,04%) bị vô sinh nguyên phát.
- Ba nguyên nhân chủ yếu gây vô sinh là do vòi (49,16%), không rõ nguyên nhân (22,67%) và do chồng (21%).

### 3.1.2. Các đặc điểm cận lâm sàng

Các giá trị trung bình của các thông số cận lâm sàng được thể hiện ở bảng 3.4. Sự biến thiên của các thông số AMH, AFC, FSH theo độ tuổi được thể hiện ở bảng 3.5 với sự so sánh giữa các nhóm tuổi.

**Bảng 3.4: Các thông số cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm cận lâm sàng	Giá trị		
	Trung bình $\pm$ SD <sup>†</sup>	Nhỏ nhất	Lớn nhất
FSH [IU/L]	6,48 $\pm$ 1,8	3,5	14,3
LH [IU/L]	5,33 $\pm$ 4,1	2,1	17
Prolactin [ng/ml]	453,09 $\pm$ 371	28	619
E2 [pg/ml]	47,76 $\pm$ 12,1	13	95
AMH [ng/ml]	4,76 $\pm$ 4,1	0,2	20
AFC [nang]	13,60 $\pm$ 6,9	2	40

<sup>†</sup> Standard deviation (độ lệch chuẩn)

Giá trị trung bình của các xét nghiệm FSH, LH, prolactin, E2, AMH, AFC tương ứng là 6,48 IU/L ( $\pm$ 1,8), 5,33IU/L ( $\pm$  4,1) ; 453 ng/ml ( $\pm$  371), 47,76 pg/ml ( $\pm$  12,1) ; 4,76 ng/ml ( $\pm$  4,1) ; 13,6 nang ( $\pm$  6,9). Các giá trị này đều nằm trong khoảng giới hạn bình thường.

**Bảng 3.5: Một số đặc điểm cận lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi**

Thông số cận lâm sàng	Nhóm tuổi (năm)					P
	≤ 25 (n=16)	26-30 (n=121)	31-35 (n=164)	36-40 (n=90)	>40 (n=28)	
AMH [ng/ml]	5,98±3,8	5,68±4,4	4,88±4,1	3,74±3,6	2,75±2,1	<0,05
FSH [IU/L]	6,31±1,4	6,41±1,8	6,50±1,9	6,37±1,9	7,03±1,9	>0,05
AFC [nang]	15,13±5,9	15,97±6,9	13,51±6,6	11,6±7,0	8,82±4,8	<0,05

- Khi nhóm tuổi tăng lên thì các chỉ số AMH và AFC có xu hướng giảm dần một cách có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).
- Tuy nhiên không thấy có mối liên quan giữa nồng độ FSH với nhóm tuổi ( $p > 0,05$ ).

### 3.2. Kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm

#### 3.2.1 Đặc điểm và kết quả KTBT của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm KTBT của bệnh nhân TTTON thể hiện ở liều FSH tiêm hàng ngày, tổng liều FSH, số ngày dùng thuốc thể hiện ở bảng 3.6 và biểu đồ 3.2.

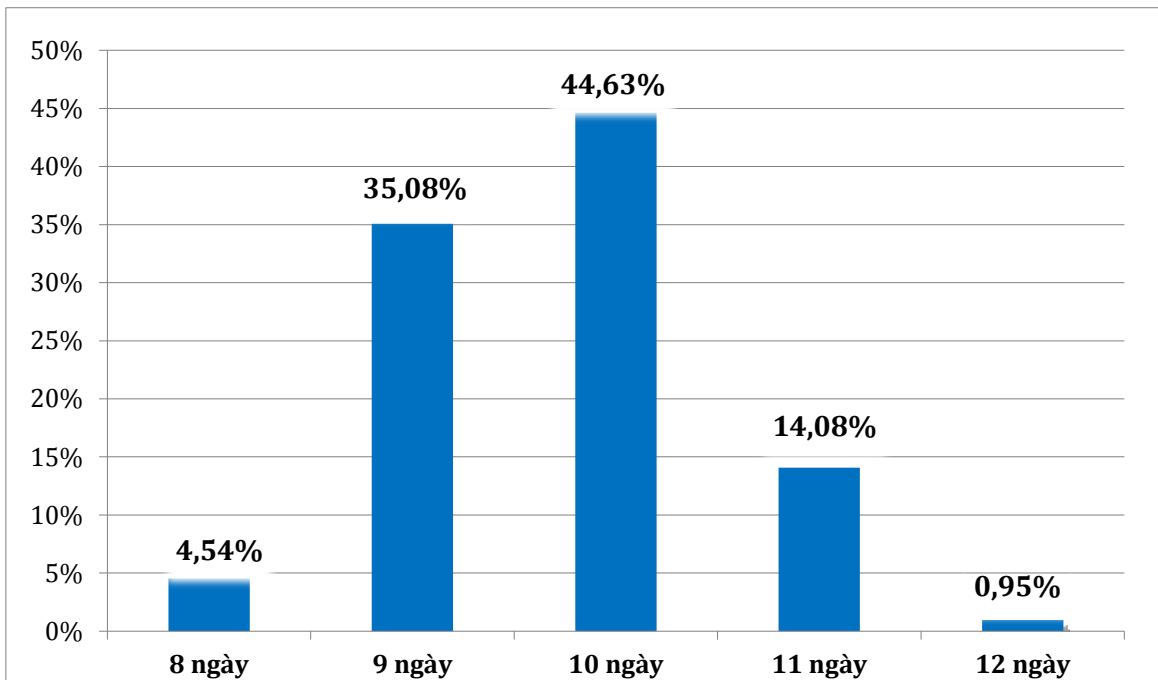
Kết quả KTBT được đánh giá bằng số nang noãn  $\geq 14\text{mm}$  ở ngày tiêm hCG, số noãn thu được, độ dày NMTC ngày hCG, nồng độ E2 ngày hCG, nồng độ progesteron ngày hCG được thể hiện ở bảng 3.6. Sự thay đổi liều thuốc FSH so với liều khởi đầu được thể hiện ở bảng 3.7.

**Bảng 3.6: Đặc điểm và kết quả KTBT của đối tượng nghiên cứu.**

Các chỉ số	Trung bình $\pm$ SD	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Liều FSH [IU/ngày]	228,73 $\pm$ 79,3	150	450
Số ngày dùng FSH	9,75 $\pm$ 1,0	8	12
Tổng liều FSH [IU]	2213,36 $\pm$ 797,8	1300	4950
Số nang noãn $\geq$ 14mm ngày hCG	11,37 $\pm$ 6,6	1	39
Độ dày NMTC ngày hCG [mm]	11,31 $\pm$ 2,2	5	18
E2 ngày hCG [pg/ml]	5108,62 $\pm$ 4429,3	245	18904
Progesteron ngày hCG [mmol/L]	2,93 $\pm$ 1,9	1	11,2
Số noãn thu được [noãn]	12,22 $\pm$ 7,4	0	42

- Số nang noãn  $\geq$  14mm trung bình là 11 nang.
- Liều FSH trung bình mà các đối tượng sử dụng là 228,73 IU/ngày
- Nhóm bệnh nhân sử dụng 10 ngày FSH chiếm 44,63%, số ngày dùng thuốc ngắn nhất là 8 ngày, dài nhất là 12 ngày chỉ chiếm 0,95%. Số ngày dùng FSH trung bình là 9,75 $\pm$ 1,00 ngày.
- Kết quả xét nghiệm E2 ngày hCG là 5108,62  $\pm$ 4429,3 pg/ml
- Số noãn thu được trung bình là 12 noãn, số noãn thu được nhiều nhất là 42 noãn. Có 2 bệnh nhân chọc hút không thu được noãn.





***Biểu đồ 3.2: Số ngày dùng thuốc kích thích buồng trứng***

- Nhóm bệnh nhân sử dụng 10 ngày FSH với tỉ lệ cao nhất chiếm 45%
- Số ngày dùng thuốc ngắn nhất là 8 ngày (5%), dài nhất là 12 ngày chỉ chiếm 1%.

**Bảng 3.7: Sự thay đổi liều thuốc FSH trong kích thích buồng trứng.**

<b>Mức độ đáp ứng</b>	<b>Thay đổi liều thuốc</b>		<b>Tổng</b>
	<b>Tăng liều</b>	<b>Giảm liều</b>	
<b>Đáp ứng kém</b>	1 (3%)	0 (0%)	1 (3%)
<b>Đáp ứng bình thường</b>	1 (0,35%)	3 (1,09%)	4 (1,44%)
<b>Đáp ứng cao</b>	0 (0%)	2 (1,81%)	2 (1,81%)
<b>Tổng</b>	2 (3,35%)	5 (2,9%)	7 ( 6,25%)

- 419 bệnh nhân nhưng chỉ có 7 trường hợp phải thay đổi liều thuốc ở ngày thứ 6 tiêm FSH chiếm tỉ lệ chỉ 6,25%.
- Ở các nhóm sự thay đổi liều thuốc chủ yếu làm giảm nguy cơ quá kích buồng trứng chứ không làm thay đổi mức độ đáp ứng của buồng trứng.
- Nhóm đáp ứng kém chỉ 1 trường hợp cần tăng liều FSH chiếm tỉ lệ 3%.
- Nhóm đáp ứng cao có 2 trường hợp cần giảm liều FSH chiếm tỉ lệ 1,81%.
- Như vậy liều khởi đầu phần lớn đã phù hợp với từng bệnh nhân để lấy được số noãn phù hợp.

### 3.2.2. Đặc điểm và kết quả kích thích buồng trứng theo nhóm tuổi

Phân tích các đặc điểm và kết quả KTBT theo nhóm tuổi ở bảng 3.8 và bảng 3.9 để thấy được sự thay đổi của đáp ứng buồng trứng qua các độ tuổi khác nhau.

**Bảng 3.8: Đặc điểm KTBT theo nhóm tuổi**

<b>Thông số</b> <b>Tuổi (năm)</b>	<b>Liều FSH</b>	<b>Số ngày dùng FSH</b>	<b>Tổng liều FSH</b>	<b>E2 ngày hCG</b>
<b>≤ 25(n=16)</b>	156,25±40,3	9,75±1,8	1535,9±436,4	4675,4±2829,0
<b>26 – 30(n=121)</b>	188,84±57,2	9,81±0,8	1855,6±602,8	5587,5±4071,9
<b>31 – 35(n=164)</b>	219,41±65,9	9,62±1,2	2114,1±690,9	5196,4±5431,2
<b>36 – 40(n=90)</b>	335,56±73,8	9,66±0,9	3228,3±759,1	4745,6±3455,8
<b>&gt; 40(n= 28)</b>	385,61±73,6	9,54±0,9	3659,86±752,3	3939,11±2257,7
<b>P</b>	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05

**Bảng 3.9: Kết quả KTBT theo nhóm tuổi**

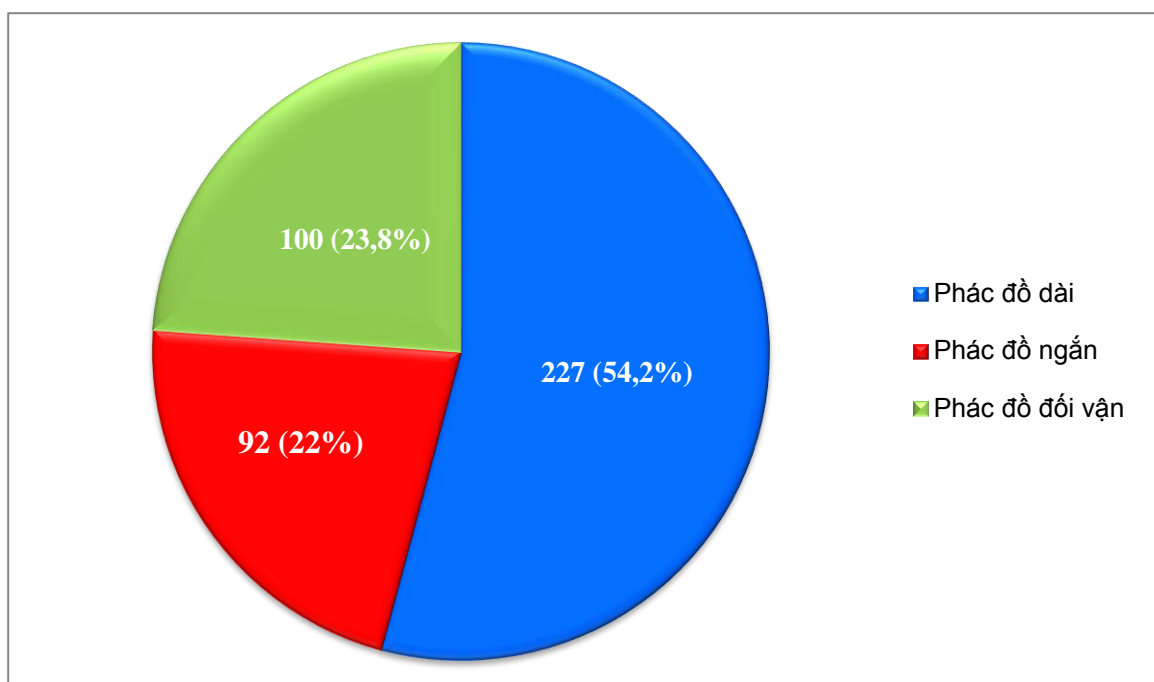
<b>Thông số</b> <b>Tuổi (năm)</b>	<b>Số nang noãn</b> <b>≥14mm</b>	<b>Progesterone</b> <b>ngày hCG</b>	<b>Độ dày</b> <b>NMTC</b>	<b>Số noãn</b>
<b>≤ 25 (n=16)</b>	13,07±5,3	2,52±1,1	11,72±2,1	15,06±6,5
<b>26 – 30 (n=121)</b>	13,72±7,4	3,78±2,3	11,70±1,9	13,84±7,5
<b>31 – 35 (n=164)</b>	11,33±6,2	3,30±2,9	11,27±2,1	12,60±7,2
<b>36 – 40 (n=90)</b>	9,45±6,8	3,02±1,7	11,05±2,5	10,52±7,5
<b>&gt; 40 (n= 28)</b>	6,74±3,7	2,51±1,6	10,48±2,4	6,75±3,7
<b>P</b>	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Bảng 3.8 và bảng 3.9 cho thấy :

- Khi nhóm tuổi tăng lên thì liều FSH trung bình và tổng liều FSH càng tăng một cách có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).
- Ngược lại khi nhóm tuổi càng tăng thì số nang noãn  $\geq 14\text{mm}$ , số noãn thu được giảm dần một cách có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).
- Không thấy có sự liên quan giữa số ngày dùng FSH, nồng độ E2 ngày tiêm hCG, nồng độ progesteron ngày tiêm hCG với nhóm tuổi ( $p > 0,05$ ).
- Sử dụng Kruskal- Wallis test kiểm định sự khác biệt giữa các giá trị trung bình.

### 3.2.3. Đặc điểm và kết quả kích thích buồng trứng theo phác đồ điều trị

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu, được sử dụng một trong ba phác đồ với tỷ lệ thể hiện ở biểu đồ 3.3. Bảng 3.6 cho thấy sự phân bố các thông số về đặc điểm lâm sàng và các thông số cận lâm sàng của bệnh nhân ở các phác đồ điều trị. Bảng 3.7 thể hiện đặc điểm và kết quả kích thích buồng trứng của từng phác đồ.



**Biểu đồ 3.3: Phác đồ điều trị được sử dụng để kích thích buồng trứng**

Trong tổng số 419 chu kỳ kích thích buồng trứng. Có 54,18% số đối tượng được điều trị phác đồ dài, số đối tượng điều trị phác đồ đối vận và phác đồ ngắn là tương tự nhau (23,78% và 21,96%).

**Bảng 3.10: Phân bố tuổi, BMI và các thông số cận lâm sàng theo từng phác đồ điều trị.**

Các chỉ số (Trung bình $\pm$ SD)	Phác đồ		
	Ngắn (n=92)	Dài (n=227)	Đôi vận (n=100)
Tuổi [năm]	36,46 $\pm$ 4,8	32,11 $\pm$ 3,9	31,74 $\pm$ 4,4
BMI [kg / m <sup>2</sup> ]	21,41 $\pm$ 2,5	20,61 $\pm$ 1,9	20,36 $\pm$ 2,5
AMH [ng/ml]	2,35 $\pm$ 2,3	5,09 $\pm$ 3,9	6,57 $\pm$ 4,7
AFC [nang]	8,21 $\pm$ 4,5	13,97 $\pm$ 5,7	18,35 $\pm$ 7,9
FSH [IU/L]	7,08 $\pm$ 2,1	6,37 $\pm$ 1,7	6,07 $\pm$ 1,7
LH [IU/L]	4,40 $\pm$ 3,9	5,25 $\pm$ 3,9	6,54 $\pm$ 4,6

**Bảng 3.11: Phân bố liều dùng, thời gian dùng thuốc kích thích buồng trứng và kết quả thu được theo phác đồ KTBT**

Các chỉ số (trung bình $\pm$ SD)	Phác đồ		
	Ngắn (n=92)	Dài (n=227)	Đôi vận (n=100)
Số ngày dùng FSH (ngày)	9,32 $\pm$ 0,8	9,96 $\pm$ 0,9	9,39 $\pm$ 1,2
Liều FSH Trung bình (IU)	309,8 $\pm$ 142,9	212,26 $\pm$ 57,2	181,25 $\pm$ 69,74
Tổng liều FSH (IU)	2978 $\pm$ 752,9	2120,7 $\pm$ 625,1	1706,7 $\pm$ 743,4
Số nang noãn $\geq$ 14 mm	6,7 $\pm$ 4,1	12,4 $\pm$ 6,2	13,7 $\pm$ 7,7
E2 ngày hCG [pg/ml]	4393 $\pm$ 2653	4925 $\pm$ 3409	6430 $\pm$ 7199
Độ dày NMTC (mm)	10,62 $\pm$ 2,3	11,48 $\pm$ 2,2	11,65 $\pm$ 1,9
Số noãn thu được	7,34 $\pm$ 4,5	12,92 $\pm$ 6,4	15,76 $\pm$ 9,3

- Tổng liều FSH trung bình của nhóm phác đồ ngắn sử dụng là cao nhất 2978 IU, sau đó đến nhóm phác đồ dài (2120,7 IU) và cuối cùng là nhóm phác đồ đôi vận (1706,7 IU).
- Số noãn trung bình thu được sau chọc hút của phác đồ đôi vận là cao nhất ( $15,76 \pm 9,3$  noãn), tiếp đến là phác đồ dài ( $12,92 \pm 6,4$  noãn) và phác đồ ngắn ( $7,34 \pm 4,5$  noãn).

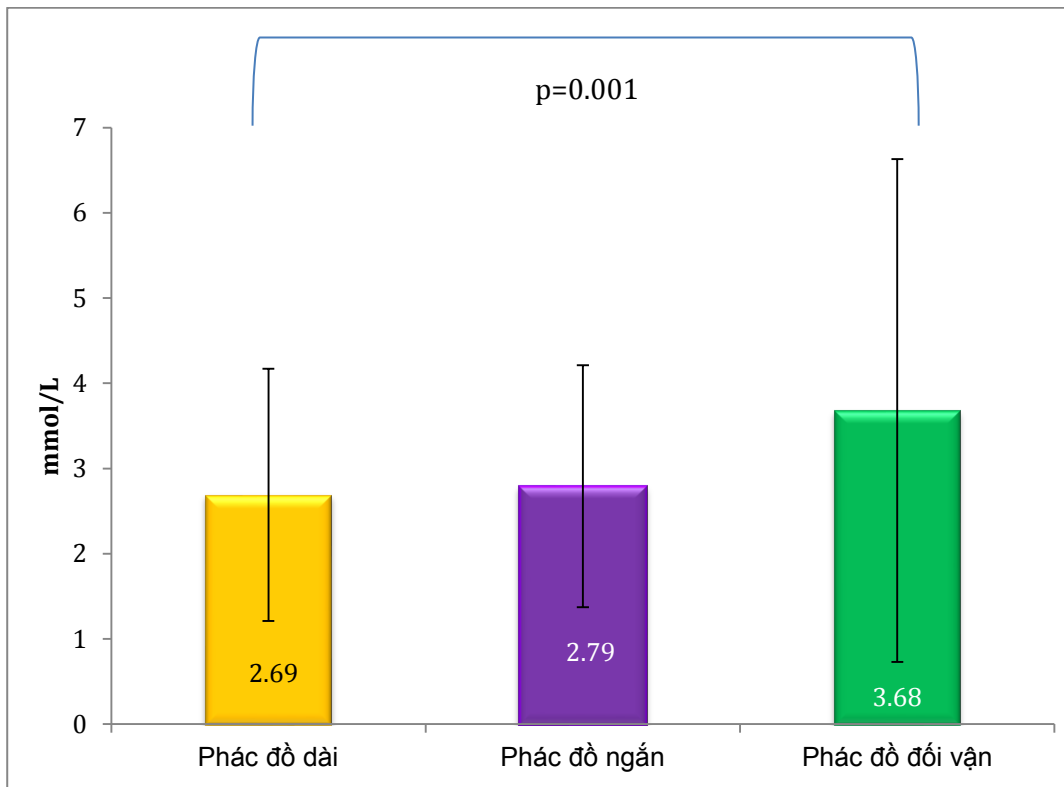
### 3.2.4 *Nồng độ progesterone ngày tiêm hCG*

Để đánh giá về hiện tượng hoàng thể hoá sớm trong chu kỳ KTBT, chúng tôi đã định lượng nồng độ progesterone vào ngày tiêm hCG. Bảng 3.11 và biểu đồ 3.4 thể hiện nồng độ progesterone vào ngày tiêm hCG theo nhóm phác đồ KTBT.

**Bảng 3.12: *Nồng độ progesterone ngày tiêm hCG***

Phác đồ điều trị	Nồng độ progesterone		Tổng
	$\leq 3,2\text{nmol/L}$	$> 3,2\text{nmol/L}$	
<b>Dài</b>	167 (73,5%)	60 (26,5%)	227 (100%)
<b>Ngắn</b>	51 (55,9%)	41 (44,1%)	92 (100%)
<b>Đôi vận</b>	59 (59,0%)	41 (41,00%)	100 (100%)
<b>Tổng</b>	277 (66,1%)	142 (33,9%)	419 (100%)

26,5% chu kỳ KTBT bằng phác đồ dài có nồng độ progesterone ngày tiêm hCG  $> 3,2$  nmol/L. 41% chu kỳ KTBT bằng phác đồ ngắn và 44,1% chu kỳ KTBT bằng phác đồ đôi vận có nồng độ progesterone ngày tiêm hCG trên 3,2 nmol/L. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $\chi^2 = 11,02$  với  $p = 0,004$  ( $p < 0,05$ ).



***Biểu đồ 3.4: Nồng độ progesterone ngày tiêm hCG trung bình theo nhóm phác đồ KTBT.***

- Nồng độ progesterone ngày tiêm hCG nhóm phác đồ ngắn là  $2,79 \pm 1,4$  nmol/l; phác đồ dài là phác đồ dài  $2,69 \pm 1,5$  nmol/l và phác đồ đối vận là  $3,68 \pm 2,9$  nmol/l.
- Nồng độ progesterone trung bình nhóm phác đồ dài thấp hơn nhóm phác đồ đối vận có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .
- Sự khác biệt nồng độ progesterone trung bình nhóm phác đồ ngắn với phác đồ đối vận không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



### 3.2.5. Khả năng chuyển phôi tươi của chu kỳ có kích thích buồng trứng

Sau kích thích buồng trứng một số trường hợp có chỉ định đông phôi toàn bộ vì các lý do khác nhau trong đó quá kích buồng trứng là chỉ định xuất hiện trong quá trình KTBT. Bảng 3.13 cho biết khả năng chuyển phôi tươi ở từng nhóm phác đồ KTBT.

**Bảng 3.13: Khả năng chuyển phôi tươi ở từng nhóm phác đồ KTBT**

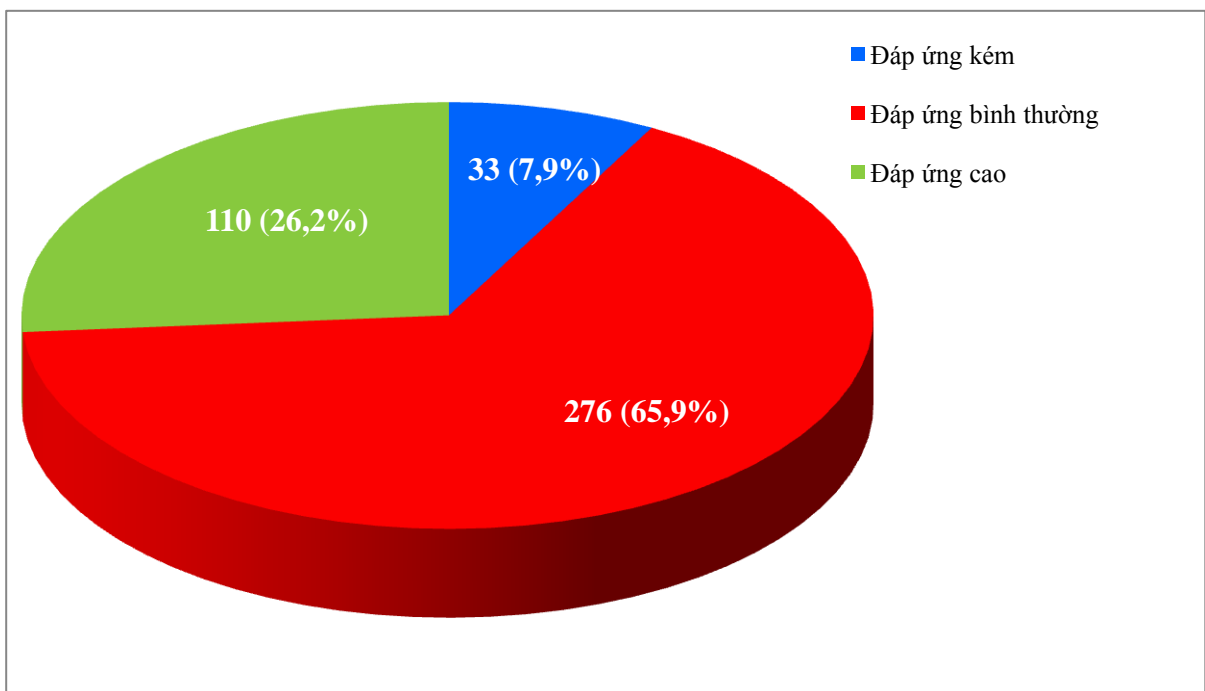
Chỉ tiêu	Phác đồ			Chung (n=419)
	Dài (n=227)	Ngắn (n=92)	Đối vận (n=100)	
Chuyển phôi tươi	214(94,3%)	86 (93,5%)	90 (88%)	390 (93,1%)
Đông phôi do quá kích buồng trứng	13 (5,7%)	0 (0%)	8 (8%)	21 (5%)
Đông phôi do nguyên nhân khác	0 (0%)	1(1,1%)	2 (1%)	3 (0,72%)
Không có phôi chuyển	0 (0%)	5 (5,4%)	0 (0%)	5 (1,2%)

- Có 390 bệnh nhân được chuyển phôi tươi chiếm tỷ lệ 93,1%
- Ở phác đồ dài có 214 bệnh nhân được chuyển phôi tươi chiếm 94,3%, còn những bệnh nhân còn lại đông phôi chỉ do QKBT chiếm 5,7%.
- Phác đồ đối vận tỷ lệ quá kích buồng trứng phải đông phôi toàn bộ cao nhất chiếm 8%.
- Trong 92 bệnh nhân sử dụng phác đồ ngắn có 93,5% được chuyển phôi tươi không có bệnh nhân QKBT, 2 trường hợp không có noãn và 3 trường hợp hút được noãn nhưng không có phôi chuyển.

### 3.3. Đáp ứng của buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm

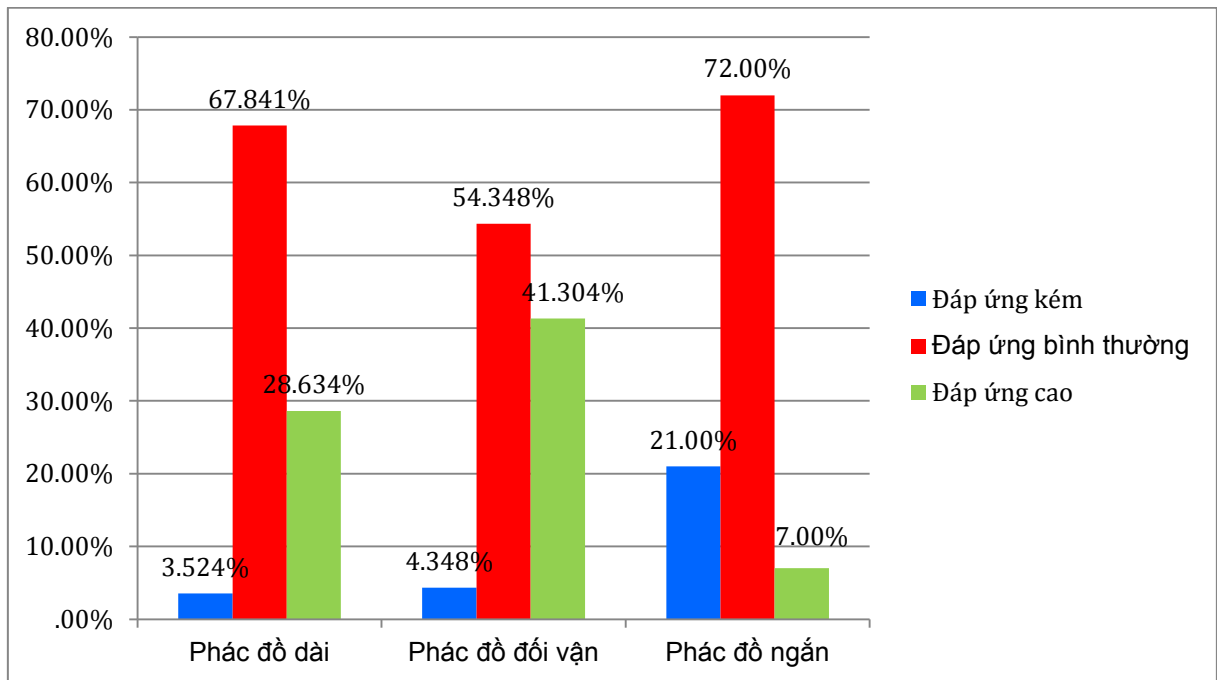
Đáp ứng buồng trứng chia 3 mức độ với tỉ lệ được thể hiện ở biểu đồ 3.5, giá trị trung bình của 4 yếu tố dự báo đáp ứng buồng trứng được trình bày ở bảng 3.14. Một số đặc điểm và kết quả kích thích buồng trứng theo nhóm đáp ứng được thể hiện ở bảng 3.15.

#### 3.3.1. Mức độ đáp ứng buồng trứng



**Biểu đồ 3.5: Mức độ đáp ứng buồng trứng**

Có 65,9% bệnh nhân đáp ứng bình thường, 26,2% bệnh nhân đáp ứng cao và 7,9% bệnh nhân đáp ứng kém.



***Biểu đồ 3.6: Mức độ đáp ứng bù trừ theo từng phác đồ***

Tỷ lệ các mức độ đáp ứng bù trừ đã thể hiện được sự phân loại bệnh nhân khi dùng các phác đồ kích thích bù trừ. Ở phác đồ ngắn tỷ lệ đáp ứng kém chiếm 21%, ở phác đồ đối vận tỷ lệ đáp ứng cao chiếm 41,3 %

### 3.3.2 Giá trị trung bình của tuổi, AMH, FSH, AFC theo mức độ đáp ứng

**Bảng 3.14: Giá trị trung bình của tuổi, AMH, FSH, AFC theo mức độ đáp ứng**

Các chỉ số (trung bình $\pm$ SD)	Mức độ đáp ứng			P
	Kém	Bình thường	Cao	
<b>Tuổi [năm]</b>	36,2 $\pm$ 5,3	33,3 $\pm$ 4,5	31,6 $\pm$ 4,2	< 0,05
<b>AMH [ng/ml]</b>	1,62 $\pm$ 0,9	3,78 $\pm$ 3,1	8,16 $\pm$ 4,7	< 0,05
<b>FSH [IU/L]</b>	7,64 $\pm$ 2,0	6,55 $\pm$ 1,9	5,93 $\pm$ 1,5	< 0,05
<b>AFC [nang]</b>	6,84 $\pm$ 3,4	11,89 $\pm$ 5,3	19,75 $\pm$ 7,1	< 0,05

- Giá trị trung bình của AMH theo mức độ đáp ứng kém, bình thường, cao tương ứng là 1,62 ng/ml; 3,78 ng/ml; 8,16 ng/ml.
- Tương tự, giá trị trung bình của AFC tương ứng là 6,84 nang; 11,89 nang; 19,75 nang.
- Giá trị trung bình của tuổi tương ứng là 36,2 năm; 33,3 năm; và 31,6 năm.
- Giá trị trung bình của FSH tương ứng là 7,64 IU/L; 6,55 IU/L; 5,93 IU/L.
- Sử dụng Kruskal- Wallis test kiểm định sự khác biệt giữa các giá trị trung bình.

### 3.3.3 Một số đặc điểm và kết quả KTBT theo mức độ đáp ứng buồng trứng.

Các đặc điểm và kết quả KTBT theo mức độ đáp ứng buồng trứng được thể hiện ở bảng 3.15. Đánh giá đặc điểm và kết quả KTBT theo mức độ đáp ứng buồng trứng của từng phác đồ được thể hiện ở bảng 3.16, 3.17 và 3.18

**Bảng 3.15: Phân bố liều dùng, thời gian dùng thuốc và kết quả KTBT theo mức độ đáp ứng**

Các chỉ số (trung bình $\pm$ SD)	Mức độ đáp ứng			p
	Kém	Bình thường	Cao	
Liều FSH [IU/L]	368,3 $\pm$ 78,7	237,2 $\pm$ 77	174,7 $\pm$ 57,3	<0,05
Số ngày dùng FSH	9,45 $\pm$ 1,3	9,74 $\pm$ 0,8	9,6 $\pm$ 1,3	>0,05
Tổng liều FSH [IU]	2902,3 $\pm$ 805	2310 $\pm$ 771	1764,4 $\pm$ 616	<0,05
Số nang noãn $\geq$ 14 mm ngày hCG [nang]	3,47 $\pm$ 1,7	9,64 $\pm$ 4,8	18,0 $\pm$ 6,6	<0,05
Nồng độ progesteron ngày hCG [pg/ml]	2,46 $\pm$ 1,5	2,62 $\pm$ 1,4	3,84 $\pm$ 2,7	<0,05
Nồng độ E2 ngày hCG [pg/ml]	2095 $\pm$ 1384	4023 $\pm$ 2018	8737 $\pm$ 6031	<0,05
NMTC ngày hCG [mm]	10,88 $\pm$ 2,1	11,26 $\pm$ 2,3	11,57 $\pm$ 2,0	>0,05
Số noãn	2,18 $\pm$ 1,0	9,52 $\pm$ 3,2	22,0 $\pm$ 6,1	<0,05

- Có sự liên quan thuận chiều giữa nồng độ E2 ngày tiêm hCG trung bình, số noãn trung bình, số noãn trung bình trên 14 mm và kết hợp nghịch chiều giữa liều và tổng liều FSH trung bình với mức độ đáp ứng một cách có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ )

- Tuy nhiên không thấy có sự tương quan giữa số ngày dùng FSH và độ dày NMTC với mức độ đáp ứng buồng trứng ( $p > 0,05$ ).
- Sử dụng Kruskal- Wallis test kiểm định sự khác biệt giữa các giá trị trung bình.

**Bảng 3.16: Phân bố liều dùng, thời gian dùng thuốc và kết quả KTBT theo mức độ đáp ứng trên nhóm phác đồ dài**

Các chỉ số (trung bình $\pm$ SD)	Mức độ đáp ứng			p
	Kém	Bình thường	Cao	
Liều FSH [IU/L]	258,8 $\pm$ 49,6	221,8 $\pm$ 59,1	168,9 $\pm$ 46,6	<0,05
Số ngày dùng FSH	10,4 $\pm$ 1,1	10,0 $\pm$ 0,8	9,8 $\pm$ 1,2	>0,05
Tổng liều FSH [IU]	2256,3 $\pm$ 489,7	2225,7 $\pm$ 644,9	1848,5 $\pm$ 502,1	<0,05
Số nang noãn $\geq$ 14 mm ngày hCG [nang]	4,5 $\pm$ 3,4	10,5 $\pm$ 4,8	17,6 $\pm$ 5,7	<0,05
Nồng độ progesteron ngày hCG [pg/ml]	1,9 $\pm$ 0,4	2,5 $\pm$ 1,4	3,2 $\pm$ 1,6	<0,05
Nồng độ E2 ngày hCG [pg/ml]	1552,9 $\pm$ 838,6	3865,9 $\pm$ 2681,9	7771,8 $\pm$ 3388,3	<0,05
NMTC ngày hCG [mm]	12,0 $\pm$ 0,9	11,5 $\pm$ 2,2	11,4 $\pm$ 1,9	>0,05
Số noãn	3,6 $\pm$ 2,3	10,5 $\pm$ 4,9	17,8 $\pm$ 5,7	<0,05

- Có sự liên quan thuận chiều giữa nồng độ E2 ngày tiêm hCG trung bình, số noãn trung bình, số noãn trung bình trên 14 mm và kết hợp nghịch chiều giữa liều và tổng liều FSH trung bình với mức độ đáp ứng một cách có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ )
- Tuy nhiên không thấy có sự tương quan giữa số ngày dùng FSH và độ dày NMTC với mức độ đáp ứng buồng trứng ( $p > 0,05$ ).
- Sử dụng Kruskal- Wallis test kiểm định sự khác biệt giữa các giá trị trung bình.

**Bảng 3.17: Phân bố liều dùng, thời gian dùng thuốc và kết quả KTBT theo mức độ đáp ứng ở nhóm phác đồ đối vận**

Các chỉ số (trung bình $\pm$ SD)	Mức độ đáp ứng			p
	Kém	Bình thường	Cao	
Liều FSH [IU/L]	243,8 $\pm$ 71,8	190,5 $\pm$ 74,4	142,5 $\pm$ 57,8	<0,05
Số ngày dùng FSH	8,8 $\pm$ 2,1	9,5 $\pm$ 0,9	9,3 $\pm$ 1,4	>0,05
Tổng liều FSH [IU]	2175,0 $\pm$ 983,6	1811,5 $\pm$ 726,4	1514,5 $\pm$ 675,6	<0,05
Số nang noãn $\geq$ 14 mm ngày hCG [nang]	4,0 $\pm$ 0,8	10,8 $\pm$ 4,6	19,5 $\pm$ 8,2	<0,05
Nồng độ progesteron ngày hCG [pg/ml]	2,5 $\pm$ 2,4	2,7 $\pm$ 1,6	5,0 $\pm$ 3,8	<0,05
Nồng độ E2 ngày hCG [pg/ml]	1600,3 $\pm$ 490,9	3713,9 $\pm$ 3303,6	10639,5 $\pm$ 8936,8	<0,05
NMTC ngày hCG [mm]	10,3 $\pm$ 3,3	11,6 $\pm$ 1,9	12,1 $\pm$ 2,0	>0,05
Số noãn	3,0 $\pm$ 0,8	10,8 $\pm$ 4,7	25,7 $\pm$ 8,7	<0,05

- Có sự liên quan thuận chiều giữa nồng độ E2 ngày tiêm hCG trung bình, số noãn trung bình, số noãn trung bình trên 14 mm và kết hợp nghịch chiều giữa liều và tổng liều FSH trung bình với mức độ đáp ứng một cách có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ )

- Tuy nhiên không thấy có sự tương quan giữa số ngày dùng FSH và độ dày NMTC với mức độ đáp ứng buồng trứng ( $p > 0,05$ ).
- Sử dụng Kruskal- Wallis test kiểm định sự khác biệt giữa các giá trị trung bình.

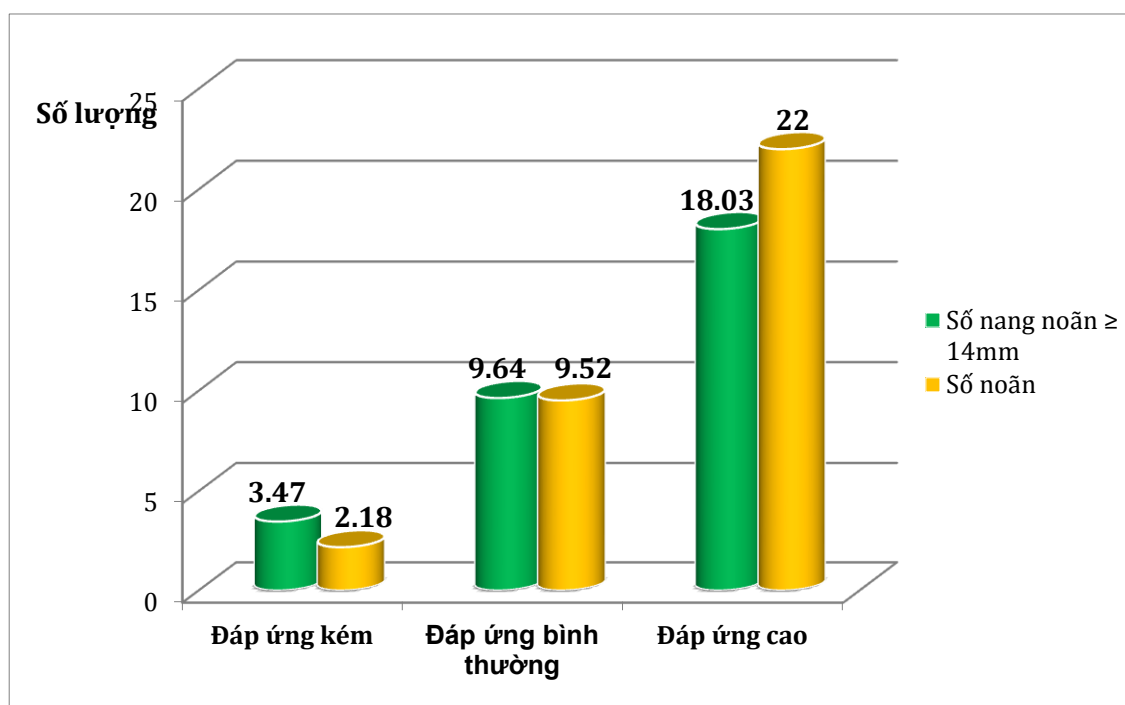
**Bảng 3.18: Phân bố liều dùng, thời gian dùng thuốc và kết quả KTBT theo mức độ đáp ứng trên nhóm phác đồ ngắn**

Các chỉ số (trung bình $\pm$ SD)	Mức độ đáp ứng			p
	Kém	Bình thường	Cao	
Liều FSH [IU/L]	394,8 $\pm$ 44,5	302,5 $\pm$ 71,8	238,0 $\pm$ 87,8	<0,05
Số ngày dùng FSH	9,2 $\pm$ 1,0	9,3 $\pm$ 0,7	9,6 $\pm$ 1,0	>0,05
Tổng liều FSH [IU]	3286,9 $\pm$ 616,5	2836,3 $\pm$ 755,9	2339,2 $\pm$ 728,0	<0,05
Số nang noãn $\geq$ 14 mm ngày hCG [nang]	3,3 $\pm$ 1,7	7,2 $\pm$ 3,6	16,6 $\pm$ 6,3	<0,05
Nồng độ progesteron ngày hCG [pg/ml]	2,7 $\pm$ 1,6	2,8 $\pm$ 1,4	3,8 $\pm$ 0,9	>0,05
Nồng độ E2 ngày hCG [pg/ml]	2396,4 $\pm$ 1581	4571,6 $\pm$ 2473,9	7384,3 $\pm$ 3272,7	<0,05
NMTC ngày hCG [mm]	10,6 $\pm$ 2,1	10,6 $\pm$ 2,3	10,9 $\pm$ 1,9	>0,05
Số noãn	1,9 $\pm$ 1,7	7,0 $\pm$ 3,6	16,6 $\pm$ 6,3	<0,05

- Có sự liên quan thuận chiều giữa nồng độ E2 ngày tiêm hCG trung bình, số noãn trung bình, số noãn trung bình trên 14 mm và kết hợp nghịch chiều giữa liều và tổng liều FSH trung bình với mức độ đáp ứng một cách có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ )



- Tuy nhiên không thấy có sự tương quan giữa số ngày dùng FSH và độ dày NMTC với mức độ đáp ứng buồng trứng ( $p > 0,05$ ).
- Sử dụng Kruskal- Wallis test kiểm định sự khác biệt giữa các giá trị trung bình.



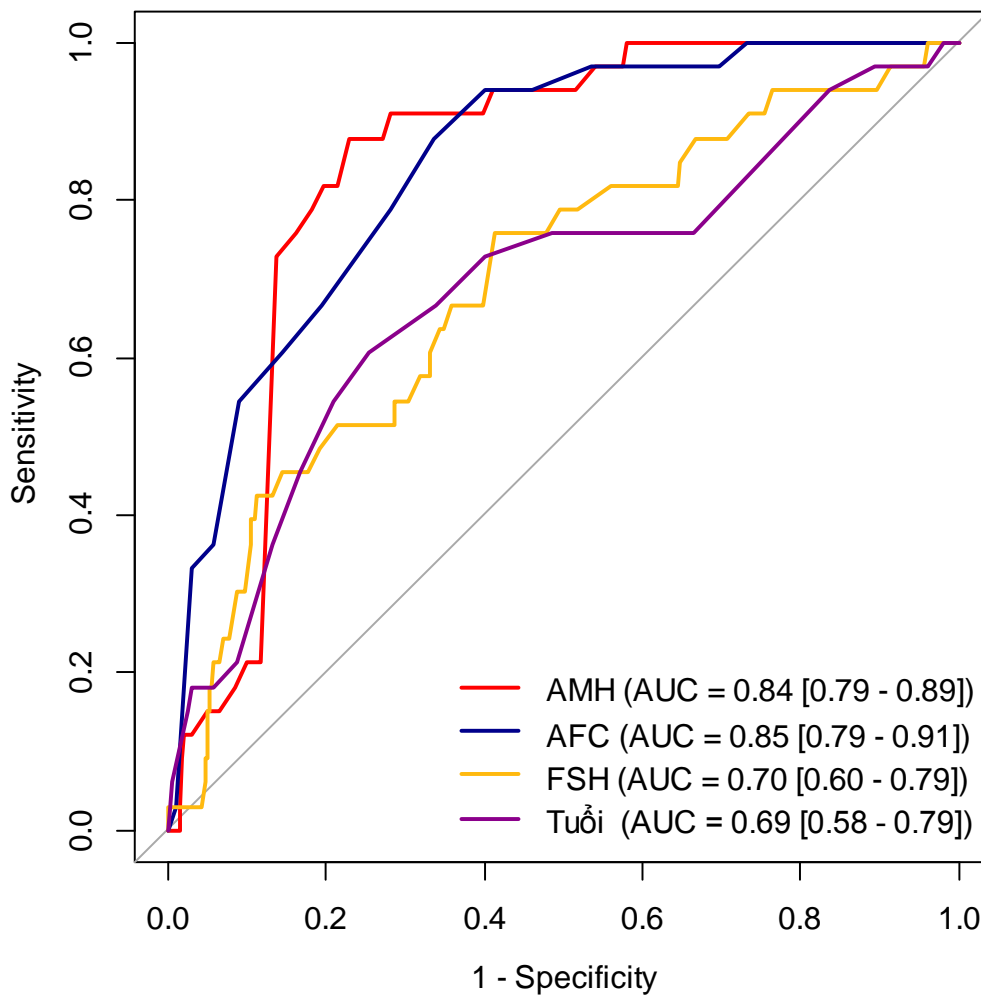
**Biểu đồ 3.7: Số nang noãn  $\geq 14\text{ mm}$  ngày tiêm hCG và số noãn thu được theo đáp ứng buồng trứng**

- Ở nhóm đáp ứng bình thường chất lượng noãn khá tốt, số lượng noãn không quá nhiều nên ít có sự sai số khi siêu âm đếm nang noãn ngày hCG, số noãn thu được và số nang noãn ngày hCG không khác nhau (9,52 noãn vs 9,64 nang).
- Ở nhóm đáp ứng kém số lượng nang noãn ít đi kèm chất lượng noãn thường kém, khả năng thu được noãn thấp hơn. Ở nhóm này số noãn thu được thấp hơn số nang noãn siêu âm ngày hCG (2,18 noãn vs 3,47 nang).
- Ở nhóm đáp ứng cao số lượng nang noãn ngày tiêm hCG nhiều có sự sai số trong siêu âm kèm theo khả năng hút được noãn từ nang noãn có kích thước dưới 14 mm dẫn đến số noãn thu được ở nhóm này cao hơn số nang noãn đếm được khi siêu âm ngày hCG (22 noãn vs 18,03 nang).

### 3.4. Phân tích giá trị tiên lượng của các yếu tố dự báo đối với sự đáp ứng của buồng trứng

#### 3.4.1. Giá trị tiên lượng của các yếu tố dự báo trong nhóm đáp ứng kém với kích thích buồng trứng

##### 3.4.1.1. Đường cong ROC và các điểm cắt tối ưu của AMH, AFC, FSH và tuổi trong dự báo đáp ứng buồng trứng kém



**Biểu đồ 3.8: Đường cong ROC của AMH, AFC, FSH và tuổi trong dự báo đáp ứng buồng trứng kém**

**Nhận xét:** Biểu đồ 3.7 thể hiện đường cong ROC với độ nhạy và độ đặc hiệu của AMH, AFC, FSH và tuổi ở các mức độ khác nhau để dự báo nguy cơ đáp ứng buồng trứng kém.

- Phân tích đường cong ROC để tìm các ngưỡng tuổi, AFC, nồng độ FSH, AMH nhằm tiên đoán sự đáp ứng của buồng trứng đối với các thuốc kích thích buồng trứng. Theo thuật toán này, dựa vào diện tích dưới đường cong ROC có thể xác định được một yếu tố rất có giá trị tiên đoán (khi diện tích dưới đường cong ROC từ 0,80 - 0,90), có giá trị tiên đoán (khi diện tích dưới đường cong ROC trong khoảng 0,60 – 0,70) hoặc không có giá trị tiên đoán khi (diện tích dưới đường cong ROC trong khoảng 0,50 – 0,60). [155]
- Kết quả cho thấy AMH, AFC đều có giá trị dự báo tốt đối với đáp ứng buồng trứng kém với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) tương ứng là 0,84; 0,85 . Trong khi đó FSH và tuổi có giá trị dự báo tương đối tốt với AUC tương ứng là 0,70; 0,69.
- Tiến hành kiểm định 2 giá trị AUC của AMH, AFC theo phương pháp Delong không cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $z < 1,96$ ;  $p > 0,05$ ), do đó giá trị dự báo của AMH và AFC là tương đương nhau. Tuy nhiên khi so sánh AUC của 2 thông số này với FSH và tuổi cũng theo phương pháp Delong thì cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $z > 1,96$ ;  $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.19: Xác định điểm cắt tối ưu của các yếu tố dự báo trong nhóm đáp ứng kém**

<b>Xét nghiệm</b>	<b>Điểm cắt tối ưu</b>	<b>Độ nhạy (%) [95% CI]</b>	<b>Độ đặc hiệu (%) [95% CI]</b>
AMH [ng/ml]	1,2	84,8 [72 - 95]	86,5 [72 - 91]
AFC [nang]	4	81,8 [72 - 87]	87,2 [61 - 91]
FSH [IU/L]	9,1	61,6 [56-69]	90,9 [85-95]
Tuổi [năm]	37	69,6 [67-75]	78,6 [75-87]

- Ở điểm cắt 1,2 ng/ml, nồng độ AMH có giá trị dự đoán đáp ứng kém với độ đặc hiệu là 84,8%, độ nhạy là 86,5%.
- Tại điểm cắt 4 nang thứ cấp, AFC có giá trị dự đoán đáp ứng kém, khá tốt với độ nhạy là 81,82%, độ đặc hiệu là 87,2%.
- Ở điểm cắt 9,1 IU/L, nồng độ FSH có giá trị dự đoán đáp ứng kém với độ đặc hiệu là 90,9%, độ nhạy là 61,6%.
- Nếu dựa vào tuổi để dự đoán đáp ứng kém, có thể chọn điểm cắt là trên 37 tuổi, với độ nhạy là 69,6% và độ đặc hiệu là 78,6%.

3.4.1.2 Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng trong nhóm đáp ứng buồng trứng kém

**Bảng 3.20: Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng trong nhóm đáp ứng kém**

<b>Thông số</b> <b>Yếu tố</b>	<b>Đáp ứng kém</b> (n=33)	<b>Không đáp ứng kém</b> (n=386)	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>
Tuổi [năm]	36,18±5,3	32,80±4,5	1,17	1,08-1,26	<0,05
BMI [kg / m <sup>2</sup> ]	21,35±2,6	20,74±2,0	1,13	0,98-1,33	>0,05
Thời gian VS[năm]	6,70±3,9	5,13±3,3	1,12	1,02-1,23	<0,05
Số ngày dùng FSH	9,45±1,3	9,93±1,0	0,82	0,61-1,1	>0,05
Tổng liều FSH[UI]	2902,27±140,2	2154,46±39,2	1,00	1,00-1,00	<0,05
AMH [ng/ml]	1,62±0,9	5,03±4,1	0,34	0,23-0,52	<0,05
FSH [IU/L]	7,64±2,0	6,37±1,8	1,37	1,16-1,63	<0,05
AFC [nang]	6,84±3,4	14,13±6,8	0,72	0,65-0,81	<0,05
E2 hCG [pg/ml]	2095,4±1384,3	5366,2±4505,1	0,78	0,73-0,92	<0,05

Phân tích đơn biến cho thấy, có 7 yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng kém là: Tuổi, thời gian vô sinh và tổng liều FSH, xét nghiệm AMH, FSH, E2 ngày hCG và AFC.

- Tuổi của nhóm đáp ứng kém cao gấp 1,17 lần so với nhóm không đáp ứng kém, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .
- Số năm vô sinh của nhóm đáp ứng kém cao gấp 1,12 lần so với nhóm không đáp ứng kém, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- Kết quả xét nghiệm nồng độ AMH của nhóm đáp ứng kém chỉ bằng 0,34 lần so với các nhóm khác. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với 95% CI= 0,23-0,52.
- Kết quả xét nghiệm nồng độ FSH của nhóm đáp ứng kém cao gấp 1,37 lần so với các nhóm khác với  $p < 0,05$ , 95%CI = 1,16-1,63.
- Kết quả AFC ở nhóm đáp ứng kém chỉ bằng 0,72 lần so với các nhóm khác, với 95%CI=0,65-0,81.

#### *3.4.1.3 Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng trong nhóm đáp ứng buồng trứng kém*

Để kiểm soát các yếu tố gây nhiễu ảnh hưởng đến kết quả đáp ứng kém, chúng tôi đưa vào phân tích hồi quy đa biến các yếu tố độc lập, có 9 yếu tố được đưa vào phân tích hồi quy đa biến gồm tuổi vợ, BMI, thời gian vô sinh, số ngày dùng FSH, tổng liều FSH sử dụng, E2 ngày hCG, AMH, FSH và AFC.

**Bảng 3.21: Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng trong nhóm đáp ứng kém**

<b>Yếu tố</b> / <b>Thông số</b>	<b>Đáp ứng kém</b> (n=33)	<b>Không đáp ứng kém</b> (n=386)	<b>OR hiệu chỉnh</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
Tuổi [năm]	36,18±5,3	32,80±4,5	1,06	0,94-1,15	>0,05
BMI [kg / m <sup>2</sup> ]	21,35±2,6	20,74±2,0	1,25	0,04-37,03	>0,05
Thời gian VS [năm]	6,70±3,9	5,13±3,3	1,05	0,95-1,18	>0,05
Số ngày dùng FSH	9,45±1,3	9,93±1,0	0,71	0,54-1,23	>0,05
Tổng liều FSH [UI]	2902,27±140,2	2154,46±39,2	1,00	0,99-1,00	>0,05
AMH [ng/ml]	1,62±0,9	5,03±4,1	0,70	0,41-0,91	<0,05
FSH [IU/L]	7,64±2,0	6,37±1,8	1,10	0,93-1,39	>0,05
AFC [nang]	6,84±3,4	14,13±6,8	0,82	0,70-0,92	<0,05
E2 ngày hCG [pg/ml]	2095,4±1384,3	5366,2±4505,1	0,83	0,78-0,91	<0,05

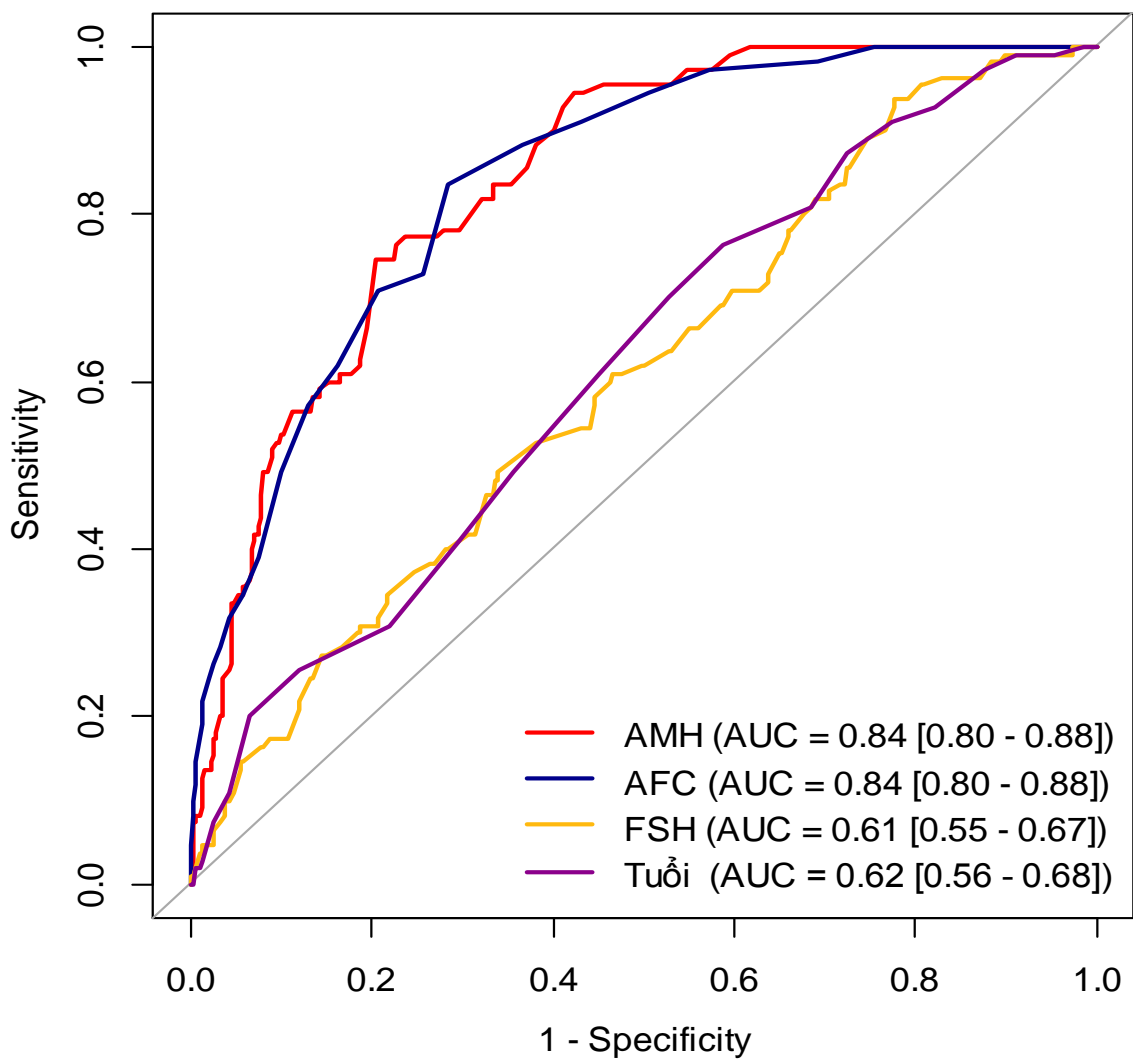
Phân tích đa biến cho thấy có sự thay đổi ở tỷ suất chênh OR ở tất cả các yếu tố. Chỉ còn 3 yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng kém là kết quả AMH, AFC và E2 ngày hCG.

Tỷ suất chênh, của 3 yếu tố này đều tăng lên khi đưa vào mô hình phân tích đa biến. Sau khi hiệu chỉnh, kết quả nồng độ AMH ở nhóm đáp ứng kém bằng 0,7 lần so với các nhóm khác (95%CI=0,41-0,91), kết quả AFC ở nhóm đáp ứng kém bằng

0,82 lần so với các nhóm khác (95%CI =0,70 -0,92). Kết quả E2 ngày hCG ở nhóm đáp ứng kém bằng 0,83 lần so với các nhóm khác (95%CI=0,78-0,91).

### 3.4.2. Giá trị tiên lượng của các yếu tố dự báo trong nhóm đáp ứng cao với kích thích buồng trứng.

#### 3.4.2.1. Đường cong ROC và các điểm cắt tối ưu của AMH, AFC, FSH và tuổi trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao



**Biểu đồ 3.9: Đường cong ROC của AMH, AFC, E2, FSH và tuổi trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao**



**Nhận xét:** Biểu đồ 3.8 thể hiện đường cong ROC với độ nhạy và độ đặc hiệu của AMH, AFC, FSH và tuổi ở các mức độ khác nhau để dự báo nguy cơ đáp ứng buồng trứng cao.

- Phân tích đường cong ROC để tìm các ngưỡng tuổi, AFC, nồng độ FSH, AMH nhằm tiên đoán sự đáp ứng của buồng trứng đối với các thuốc kích thích buồng trứng. Theo thuật toán này, dựa vào diện tích dưới đường cong ROC có thể xác định được một yếu tố rất có giá trị tiên đoán (khi diện tích dưới đường cong ROC từ 0,80 - 0,90), có giá trị tiên đoán (khi diện tích dưới đường cong ROC trong khoảng 0,60 – 0,70) hoặc không có giá trị tiên đoán khi (diện tích dưới đường cong ROC trong khoảng 0,50 – 0,60). [155]
- Kết quả cho thấy AMH, AFC có giá trị dự báo tốt đối với đáp ứng buồng trứng cao với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) tương ứng là 0,84; 0,84.
- Trong khi đó FSH và tuổi có giá trị dự báo thấp với AUC tương ứng là 0,61; 0,62.
- Tiến hành kiểm định 2 giá trị AUC của AMH, AFC theo phương pháp Delong không cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $z < 1,96$ ;  $p > 0,05$ ), do đó giá trị dự báo của 2 thông số này là tương đương nhau.
- Tuy nhiên khi so sánh AUC của AMH và AFC với FSH và tuổi cũng theo phương pháp Delong thì cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $z > 1,96$ ;  $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.22: Xác định điểm cắt tối ưu của các yếu tố dự báo trong nhóm đáp ứng cao với KTBT**

<b>Xét nghiệm</b>	<b>Điểm cắt tối ưu</b>	<b>Độ nhạy (%) [95%CI]</b>	<b>Độ đặc hiệu (%) [95%CI]</b>
AMH [ng/ml]	3,5	88,2 [65 - 82]	81,8 [75 - 84]
AFC [nang]	14	83,6 [75 - 90]	91,5 [86 - 97]
FSH [IU/L]	≤ 7,2	82 [77 - 87]	54 [48 - 59]
Tuổi [năm]	34	76 [67 - 84]	41 [36 - 47]

Bảng 3.22 cho biết điểm cắt tối ưu của các xét nghiệm trong nhóm đáp ứng cao.

- Ở điểm cắt 3,5 ng/ml, nồng độ AMH có giá trị dự đoán đáp ứng buồng trứng cao với độ nhạy khá tốt (88,2%).
- Ở điểm cắt 14, AFC có giá trị dự đoán đáp ứng buồng trứng cao khá tốt với độ nhạy là 83,6% và độ đặc hiệu là 91,5%.
- Điểm cắt tối ưu của nồng độ FSH, tuổi trong nghiên cứu này lần lượt là 7,2 IU/L, 34 tuổi. Tại điểm cắt tối ưu, các xét nghiệm cho phép dự báo đáp ứng buồng trứng kém với độ nhạy khá cao tương ứng là 82%, 76% nhưng độ đặc hiệu thấp là 54%, 41%.

3.4.2.2 Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng trong nhóm đáp ứng buồng trứng cao

**Bảng 3.23: Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng trong nhóm đáp ứng cao**

<b>Yếu tố</b> / <b>Thông số</b>	<b>Đáp ứng cao</b> (n=110)	<b>Không đáp ứng cao</b> (n=309)	<b>OR</b>	<b>95% KTC</b>	<b>P</b>
Tuổi [năm]	31,55±4,2	33,60±4,7	0,90	0,86-0,95	<0,05
BMI [kg / m <sup>2</sup> ]	20,68±2,1	20,84±2,0	0,94	0,85-1,03	>0,05
Thời gian VS [năm]	5,03±3,0	5,34±3,5	0,97	0,91- 1,04	>0,05
Số ngày dùng FSH	9,60±1,3	9,71±0,9	0,90	0,73-1,28	>0,05
Tổng liều FSH [UI]	1764,3±615,9	2373,2±794,9	0,99	0,99-0,99	<0,05
AMH [ng/ml]	8,16±4,7	3,55±3,0	1,35	1,26-1,45	<0,05
FSH [IU/L]	5,93±1,5	6,67±1,9	0,78	0,68-0,89	<0,05
AFC [nang]	19,75±7,1	11,35±5,3	1,24	1,18-1,31	<0,05
E2 ngày hCG [pg/ml]	8737,8±6031,2	3816,7±2715,3	1,00	1,00-1,00	<0,05

Phân tích đơn biến các yếu tố là tuổi, kết quả xét nghiệm AMH, FSH và kết quả AFC, tổng liều FSH, E2 ngày hCG có ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng cao

- Tuổi của nhóm đáp ứng cao, thấp hơn so với các nhóm khác 0,9 lần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Kết quả xét nghiệm AMH ở nhóm đáp ứng cao gấp 1,26 lần so với các nhóm khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với 95% CI =1,04-1,17.

- Kết quả xét nghiệm FSH ở nhóm đáp ứng cao chỉ bằng 0,78 lần so với các nhóm khác,  $p < 0,05$ .

- Kết quả AFC ở nhóm đáp ứng buồng trứng cao gấp 1,24 lần so với các nhóm khác, 95% CI = 1,18-1,31.

- Các yếu tố khác chiều cao, cân nặng, BMI, thời gian dùng FSH không ảnh hưởng đến kết quả đáp ứng buồng trứng.

#### *3.4.2.3 Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng trong nhóm đáp ứng buồng trứng cao*

Để kiểm soát các yếu tố gây nhiễu và ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng cao, chúng tôi đưa vào phân tích hồi quy đa biến các yếu tố độc lập, có 9 yếu tố được đưa vào phân tích hồi quy đa biến gồm tuổi vợ, BMI, thời gian vô sinh, số ngày dùng FSH, tổng liều FSH sử dụng, E2 ngày hCG, AMH, FSH và AFC.

**Bảng 3.24: Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng trong nhóm đáp ứng cao**

<b>Yếu tố</b> \ <b>Thông số</b>	<b>Đáp ứng cao</b> (n=110)	<b>Không đáp ứng cao</b> (n=309)	<b>OR hiệu chỉnh</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
Tuổi [năm]	31,55±4,2	33,60±4,7	1,00	0,92-1,10	>0,05
BMI [kg / m <sup>2</sup> ]	20,68±2,1	20,84±2,0	3,23	0,7-15,7	>0,05
Thời gian VS [năm]	5,03±3,0	5,34±3,5	1,07	0,97-1,18	>0,05
Số ngày dùng FSH	9,60±1,3	9,71±0,9	1,11	0,82-1,51	>0,05
Tổng liều FSH [UI]	1764,3±615,9	2373,2±794,9	0,99	0,9-1	>0,05
AMH [ng/ml]	8,16±4,7	3,55±3,0	1,20	1,11-1,32	<0,05
FSH [IU/L]	5,93±1,5	6,67±1,9	1,14	0,94-1,38	>0,05
AFC [nang]	19,75±7,1	11,35±5,3	1,18	1,06-1,27	<0,05
E2 hCG [pg/ml]	8737,8±6031,2	3816,7±2.715,3	1,00	1,00-1,00	<0,05

Sau khi đưa vào mô hình hồi quy đa biến, nhận thấy đều có sự thay đổi về OR ở tất cả các yếu tố. Chỉ còn 3 yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng cao là AMH, AFC và E2 hCG. Sau khi hiệu chỉnh, kết quả xét nghiệm nồng độ AMH của nhóm đáp ứng cao, cao hơn các nhóm khác 1,20 lần với 95% CI=1,11-1,32. Kết quả AFC của nhóm đáp ứng cao, cao hơn các nhóm khác 1,18 lần với 95% CI= 1,06-1,27 sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu**

Trong thời gian từ tháng 1/2014 đến 6/2015 chúng tôi thu nhận được 419 bệnh nhân phù hợp với các tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu, bệnh nhân được khám xét nghiệm dùng thuốc theo các phác đồ điều trị, chọc hút noãn, chuyển phôi. Trong 419 bệnh nhân có 2 trường hợp chọc hút không thu được noãn chiếm tỉ lệ 0,48%, có 21 bệnh nhân chọc hút được nhiều noãn có chỉ định đông phôi toàn bộ vì quá kích buồng trứng chiếm tỉ lệ 5%, 3 trường hợp đông phôi toàn bộ vì các lý do khác.

##### **4.1.1. Nguyên nhân vô sinh**

Trong 419 bệnh nhân của chúng tôi có 193 cặp vợ chồng làm TTTON với nguyên nhân do vòi chiếm 49,16%, nguyên nhân do chồng chiếm 21%, không rõ nguyên nhân chiếm 22,67%. Cặp vợ chồng làm TTTON có điều trị các phương pháp trước đó là bơm tinh trùng vào buồng tử cung chiếm tỷ lệ 21,72%.

Nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016), trong số 820 bệnh nhân, nguyên nhân do vòi tử cung là 22,4%, nguyên nhân do chồng chiếm 43,7%, không rõ nguyên nhân là 16,3% [40]. Yater và cs (2011) nghiên cứu 769 bệnh nhân làm TTTON, vô sinh không rõ nguyên nhân chiếm 45,5%, nguyên nhân do chồng là 24%, nguyên nhân do vợ bao gồm cả 3 nguyên nhân do vòi tử cung, do rối loạn phóng noãn và do tuổi cao là 16% [125].

Ở Việt Nam chỉ định thụ tinh trong ống nghiệm do vòi và do chồng là 2 chỉ định phổ biến nhất, tiếp đến là TTTON cho các cặp vợ chồng vô sinh không rõ nguyên nhân. Những cặp vợ chồng vô sinh không rõ nguyên nhân ở nước ta khi vòi trứng thông, tinh dịch đồ bình thường sẽ được chỉ định điều trị bằng phương

pháp bơm tinh trùng vào buồng tử cung trước vì giá thành điều trị thấp hơn phù hợp với điều kiện kinh tế của nhiều cặp vợ chồng trẻ. Trong khi các nghiên cứu trên thế giới, chỉ định TTON do vô sinh không rõ nguyên nhân chiếm tỷ lệ cao nhất tiếp đến là nguyên nhân do chồng và sau đó là các nguyên nhân khác. Điều này thể hiện ở trong các nghiên cứu sau ở bảng 4.1

**Bảng 4.1: Nguyên nhân vô sinh của các nghiên cứu**

Tác giả	Nguyên nhân vô sinh		
	Do Chồng	Không rõ nguyên nhân	Do Vợ
Yates (2011) [125]	24%	45,5%	16%
Lamarca (2012) [126]	43,4%	54,3%	12,3%
Nozbert Cleicher (2013) [127]	24,6%	57,9%	27,29% (trong đó 5,79% do giảm dự trữ buồng trứng)
La Marca (2013) [108]	38,7%	52%	12,3%
Mutlu M. F (2013) [128]	36,5%	45,5%	18%
Vương Thị Ngọc Lan (2016) [40]	43,7%	16,3%	Vợ 40% (do vòi 22,4%; do tuổi 9,5%; Nguyên nhân khác 8,1%)
Trần Thuỳ Anh (2017)	27,45%	21,72%	Do vòi: 49,16%; Tuổi cao 2,39%; Nguyên nhân khác 4,77%

#### **4.1.2. Tuổi vợ**

Tuổi người phụ nữ là yếu tố quan trọng góp phần quyết định khả năng thành công của chu kỳ TTTON. Nghiên cứu trên phụ nữ TTTON cho thấy khả năng có thai giảm dần khi tuổi tăng lên, tỉ lệ trẻ sinh sống sau TTTON giảm dần khi tuổi tăng lên, tuổi mẹ trên 35, tỉ lệ trẻ sinh sống là 20%, và tỉ lệ này giảm mạnh dưới 10% khi người phụ nữ trên 40 tuổi [129].

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu của chúng tôi là  $33,1 \pm 4,7$  tuổi. Trong đó độ tuổi làm TTTON có tỉ lệ cao nhất là dưới 35 chiếm 71,8%, có 6,7% bệnh nhân tuổi từ 40.

Nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016) tuổi trung bình là 34 và độ tuổi dưới 35 chiếm đa số là 51,3% [40].

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Boer và cs (2011) [123] và Polyzos và cs (2013) [104]. Theo Jayaprakasan và cs (2010), tuổi trung bình của là  $33,5 \pm 3,5$  tuổi, độ tuổi bệnh nhân từ 20-40 tuổi [42]. Trong nghiên cứu của Fang T và cs (2015) trên 1287 bệnh nhân, tuổi trung bình là  $32,08 \pm 4,02$  [130]. Nghiên cứu của La Marca và cs (2012 và 2013), Mutlu M. F và cs (2013), Arce và cs (2013) tuổi trung bình dao động từ 32-34 tuổi [103], [108], [126], [128].

Như vậy nghiên cứu của chúng tôi và hầu hết các nghiên cứu tuổi trung bình của nhóm đều trong khoảng 31-33 tuổi đây là độ tuổi phổ biến của bệnh nhân TTTON. Thụ tinh trong ống nghiệm là phương pháp điều trị cuối cùng trong hỗ trợ sinh sản. Thường cặp vợ chồng sẽ đi khám và được điều trị bằng nhiều phương pháp khác trước khi có chỉ định làm TTTON.

#### **4.1.3. Thời gian vô sinh**

Thời gian vô sinh trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $5,2 \pm 3,38$  năm. Thời gian vô sinh ngắn nhất là 1 năm và dài nhất là 18 năm. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016)



thời gian trung bình là 63 tháng [40], của Arce và cs (2013) là 3 năm [103], Boer và cs là 4 năm [123].

Mutlu M. F và cs (2013), nghiên cứu 192 bệnh nhân từ 18 → 44 tuổi, thời gian vô sinh  $39 \pm 28$  tháng (khoảng 2-5 năm) [128]. Theo nghiên cứu của La Marca và cs (2013) thời gian vô sinh  $28,4 \pm 27$  tháng (khoảng 1-3 năm) [108].

Điều này được giải thích thời gian để đến được với phương pháp điều trị thụ tinh trong ống nghiệm ở các nước khác nhau có thể khác nhau do điều kiện kinh tế văn hóa khác nhau. Người phương tây trong các nghiên cứu có thời gian vô sinh ngắn hơn, cho thấy cơ hội tiếp cận đến phương pháp điều trị cuối cùng là TTTON sớm hơn ở Việt Nam.

#### **4.1.4. Chỉ số BMI**

Trong nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.2 chỉ số BMI từ 18-25 chiếm 88,78% là chỉ số BMI ở ngưỡng bình thường, chỉ có 3,58% phụ nữ thừa cân và 0,24% bị béo phì.

BMI trung bình của nhóm nghiên cứu là 21,1 phù hợp với nghiên cứu của La Marca và cs (2012) BMI  $22,6 \pm 3,5$ , của La Marca và cs (2013) BMI là  $21,86 \pm 2,7$ , theo Fang T và cs (2015) nghiên cứu trên 1287 bệnh nhân BMI là  $21,28 \pm 2,89$ . Nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016), chỉ số BMI trung bình là 20,9 [108], [40], [126], [130].

Nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu của Arce, Boer có chỉ số BMI là 23, Polyzos là 24 [103], [104], [122]. Và theo Mutlu M. F và cs [128], nghiên cứu 192 bệnh nhân từ 18 → 44 tuổi với BMI  $25,2 \pm 4,7$ , Nozbert Gleichez và cs (2013) chỉ số BMI là  $24,5 \pm 5,1$  [127].

Điều này cho thấy phụ nữ trong nhóm nghiên cứu của các nước khác nhau có thể khác nhau về các chỉ số cơ thể, do đặc tính về chủng tộc khác nhau. BMI không cho phép đánh giá dự trữ buồng trứng nhưng là một chỉ số khá quan trọng trong việc quyết định liều FSH ban đầu và tiên lượng đáp ứng buồng trứng. Một

số nghiên cứu đã chỉ ra rằng BMI tăng sẽ làm tăng liều FSH, tăng số ngày kích thích buồng trứng, thu được ít noãn và là thông số có giá trị dự báo số nang noãn trên 14 mm ở ngày tiêm hCG [131].

Theo Hamdine và cs (2015) khi phối hợp với chỉ số BMI, sẽ làm tăng nhẹ khả năng dự báo của AMH đối với đáp ứng buồng trứng kém (OR 0,89), nhưng BMI không có giá trị khi phối hợp với AMH trong dự báo đáp ứng cao với kích thích buồng trứng [105].

#### **4.1.5. Vòng kinh**

Nghiên cứu của chúng tôi vòng kinh từ 28 – 35 ngày chiếm tỷ lệ 79,95%. Theo La Marca và cs (2012) vòng kinh trung bình là  $32,3 \pm 5,8$  ngày [126].

Hầu hết các nghiên cứu đều lựa chọn bệnh nhân có vòng kinh trong khoảng 28- 45 ngày, những bệnh nhân kinh quá thưa sẽ không đưa vào nghiên cứu để hạn chế tối đa những bệnh nhân có rối loạn chu kỳ kinh có thể ảnh hưởng đến kết quả kích thích buồng trứng và gây nhiễu đến kết quả nghiên cứu [103], [104], [122], [127], [130].

#### **4.1.6. Các đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.**

##### **4.1.6.1. Nồng độ AMH**

AMH là xét nghiệm mới nhất được đưa vào, để đánh giá dự trữ buồng trứng. Ưu điểm của AMH so với các xét nghiệm hormon hướng sinh dục là có thể thực hiện vào bất kỳ thời điểm nào của chu kỳ kinh nên bệnh nhân không phải chờ đến đầu kỳ kinh mới làm xét nghiệm.

Nồng độ AMH trung bình của nhóm nghiên cứu là  $4,76 \pm 4,05$  ng/ml, cao hơn trong nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016) là  $3,09 \pm 2,52$  ng/ml [40]. Theo Malek Mansour Aghssa và cs (2015) nghiên cứu 105 bệnh nhân AMH trung bình là 4,2 ng/ml [132].

Trong nghiên cứu này giá trị AMH có xu hướng giảm rõ rệt qua các độ tuổi, ở bảng 3.5 tuổi dưới 35 nồng độ AMH trung bình là  $5,42 \pm 4,30$  ng/ml, độ tuổi 35 - 40 là  $3,74 \pm 3,6$  ng/ml, ở độ tuổi 40-45 nồng độ AMH trung bình là  $2,9 \pm 2,1$  ng/ml, và độ tuổi trên 45, nồng độ AMH trung bình chỉ còn  $0,85 \pm 0,9$  ng/ml, nồng độ AMH ở các nhóm tuổi là khác nhau có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Trong bảng 3.14 thể hiện kết quả nồng độ AMH của các nhóm đáp ứng cao là  $8,16 \pm 4,7$  ng/ml, nhóm bình thường là  $3,78 \pm 3,1$  ng/ml, nhóm đáp ứng kém là  $1,62 \pm 0,9$  ng/ml. Nồng độ AMH ở các nhóm đáp ứng là khác nhau có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Trong nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016), nồng độ AMH của nhóm đáp ứng cao là  $6,0 \pm 2,7$  ng/ml, nhóm đáp ứng kém là  $0,7 \pm 0,8$  ng/ml [40]. Trong nghiên cứu của Nozbert Gleicher và cs (2013) AMH là  $1,6 \pm 1,9$  ng/ml [127].

Nghiên cứu của Mutlu M. F và cs (2013), 192 bệnh nhân từ 18 → 44 tuổi, nhóm bệnh nhân đáp ứng kém nồng độ AMH là  $0,72 \pm 0,84$  ng/ml [128].

Như vậy, AMH là xét nghiệm có sự thay đổi qua các nhóm tuổi và có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ở các nhóm đáp ứng cao, đáp ứng bình thường và đáp ứng kém. Sự khác nhau về nồng độ AMH trong các nghiên cứu có thể có nguyên nhân từ nhiều yếu tố bao gồm sự khác nhau về nhân chủng học, di truyền và môi trường sống cơ bản dẫn đến sự khác nhau về tuổi sinh học của buồng trứng [62].

#### 4.1.6.2. Nồng độ FSH

Nồng độ FSH cơ bản được định lượng vào ngày 2 hay 3 của chu kỳ kinh là một xét nghiệm đã được sử dụng từ lâu và phổ biến trong đánh giá dự trữ buồng trứng.

Nồng độ FSH trung bình của nghiên cứu là  $6,48 \pm 1,8$  IU/L. Tương tự với nghiên cứu của của La Marca và cs (2013) nồng độ FSH trung bình là  $6,3 \pm 3,4$

IU/L [108]. Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016) là 7,55 IU/l [40] và nghiên cứu của Boer và cs (2013) [122] là 7,45 IU/l, phù hợp với Tingfang và cs (2015) [130] nghiên cứu tuổi 1287 bệnh nhân, nồng độ FSH trung bình  $7,85 \pm 1,74$  IU/l, của Arce (2012) là 7 IU/l [103].

Nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả của La Marca và cs (2012) nồng độ FSH là  $5,48 \pm 1,36$  IU/l [126].

Trong nghiên cứu của Barbakadze và cs (2015), nồng độ FSH của nhóm < 35 tuổi là  $8,96 \pm 3,46$  IU/L, nhóm 35-40 tuổi là  $11,23 \pm 6,4$  IU/L, còn nhóm: 41-46 tuổi là  $20,96 \pm 19,84$  IU/L. Kết quả của ông cho thấy có sự dao động lớn giữa các cá thể trong các nhóm và trong cùng một nhóm tuổi [134].

Kết quả của chúng tôi thấp hơn của Nozbert Gleicher và cs (2013) nồng độ FSH ngày 3 vòng kinh là  $10,7 \pm 6,9$  IU/l [127].

Hầu hết các nghiên cứu đều chọn nồng độ FSH trong ngưỡng giá trị bình thường. Tuy nhiên nồng độ FSH ở các nghiên cứu khác nhau có thể được giải thích là có sự dao động lớn về tỷ lệ các độ tuổi trong các nghiên cứu.

Theo bảng 3.5 chúng tôi chia các nhóm tuổi để đánh giá AMH, AFC, FSH ở các nhóm tuổi khác nhau: Nồng độ AMH và AFC là khác nhau có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) giữa các độ tuổi trong khi FSH các nhóm tuổi là khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

FSH ở nồng độ cao có giá trị dự đoán đáp ứng buồng trứng kém với độ đặc hiệu cao nhưng có khả năng dương tính giả, nhất là khi xảy ra ở phụ nữ trẻ tuổi. Ở nồng độ trung bình và thấp, FSH ít có giá trị trong dự đoán đáp ứng, nhất là đáp ứng buồng trứng cao. Ngoài ra, độ tin cậy và tính thuận tiện của FSH thấp làm cho vai trò của xét nghiệm FSH trong dự đoán đáp ứng buồng trứng ngày càng hạn chế [9], [110].

#### 4.1.6.3. Nang thứ cấp

Các nghiên cứu về sự phát triển trưởng thành nang noãn cho thấy, thời gian để một nang noãn phát triển và trưởng thành mất trung bình 90 ngày. Giai đoạn phát triển từ nang noãn nguyên thủy thành nang thứ cấp, mất khoảng 3 tháng. Giai đoạn này, không phụ thuộc hormon mà hoàn toàn phụ thuộc vào yếu tố nội tại của buồng trứng. Giai đoạn phát triển từ nang thứ cấp đến nang trưởng thành mới cần tác dụng của FSH. Các nang thứ cấp đầu chu kỳ kinh sẽ phát triển thành các nang trưởng thành khi có đủ nồng độ FSH, đây chính là cơ sở của KTBT trong thụ tinh trong ống nghiệm, sử dụng liều FSH cao hơn bình thường để thu được nhiều noãn. Và cũng chính vì vậy, số lượng nang thứ cấp sẽ rất có giá trị để tiên lượng đáp ứng buồng trứng.

Trong bảng 3.4 cho thấy số nang thứ cấp trung bình của nhóm nghiên cứu là  $13,56 \pm 6,9$  nang, kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Sonal Panchal và cs (2012) [133], AFC trung bình là 14 nang (thấp nhất là 11, cao nhất 23 nang) và Tingfang và cs (2015) AFC trung bình  $14,56 \pm 5,84$  nang [130].

Kết quả của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan là 10,52 nang, và nghiên cứu của La Marca và cs (2013) AFC trung bình là  $9,6 \pm 5,8$  nang [41], [112].

Phân tích theo độ tuổi ở bảng 3.5 thấy số nang thứ cấp có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các độ tuổi ( $p < 0,05$ ). Số nang thứ cấp trung bình ở độ tuổi dưới 35 là  $14,94 \pm 6,74$  nang, độ tuổi 36-40 là  $11,6 \pm 7,0$  nang, độ tuổi 40-45 là  $9,27 \pm 4,6$  nang, ở tuổi trên 45 chỉ còn  $3,0 \pm 1,4$  nang. Kết quả của chúng tôi phù hợp với Ludmila Barbakadze và cs (2015), AFC của nhóm bệnh nhân dưới 35 tuổi:  $13,18 \pm 8,64$ , độ tuổi 35-40 là  $8,55 \pm 4,5$  nang và độ tuổi 41-46 là  $4,76 \pm 2,94$  nang. Và theo ông, 3 nhóm này AFC khác nhau có ý nghĩa thống kê  $p < 0,0001$  [134].

Trong nghiên cứu của Jayaprakasan và cs (2012), nhóm đáp ứng bình thường, số nang thứ cấp trung bình là  $15,7 \pm 4,3$  (5-22 nang), số nang thứ cấp trung bình của nhóm đáp ứng kém là  $8,6 \pm 1,5$  (5-12 nang) [171].

AFC trung bình giữa các nghiên cứu là khác nhau có thể do cách chọn đối tượng nghiên cứu của các tác giả có sự phân bố về độ tuổi và dự trữ buồng trứng khác nhau. Tuy nhiên, các tác giả đều nhận thấy AFC thay đổi có xu hướng giảm khi tuổi tăng lên và AFC trung bình của nhóm đáp ứng cao, đáp ứng bình thường và đáp ứng kém là khác nhau có ý nghĩa thống kê  $p < 0,001$ .

## **4.2. Kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm**

### **4.2.1. Các phác đồ điều trị trong thụ tinh trong ống nghiệm**

Trong 3 phác đồ kích thích buồng trứng được sử dụng trong TTTON, phác đồ dài và phác đồ sử dụng chất đối vận được chúng tôi sử dụng cho các bệnh nhân có đáp ứng buồng trứng tốt còn phác đồ ngắn chủ yếu chỉ định cho các bệnh nhân có dự trữ buồng trứng kém.

Phác đồ dài là phác đồ cổ điển được áp dụng từ lâu trong TTTON. Quy trình của phác đồ này gồm 2 giai đoạn là: giai đoạn đầu ức chế tuyến yên bằng cách sử dụng chất đồng vận hàng ngày trong thời gian 2 tuần, cho đến khi tuyến yên bị ức chế hoàn toàn thì chuyển sang KTBT. Giai đoạn 2 là giai đoạn KTBT sau khi tuyến yên bị ức chế hoàn toàn. Trong giai đoạn này buồng trứng được kích thích bằng FSH ngoại sinh nên các noãn phát triển đồng đều, chất lượng noãn thu được tốt, do vậy tỷ lệ thụ tinh cũng tốt. Nhược điểm của phác đồ dài, là thời gian điều trị kéo dài và nếu tuyến yên bị ức chế quá mức có thể phải dùng nhiều lượng FSH hơn.

Phác đồ ngắn cũng được áp dụng trong TTTON. Phác đồ này tận dụng tác động kích thích của GnRH đồng vận khi mới sử dụng vào cơ thể, gây tăng FSH nội sinh, đồng thời phối hợp với FSH ngoại sinh để KTBT. Phác đồ ngắn

thường được sử dụng trong các bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng, dự đoán đáp ứng buồng trứng kém vì cho phép phối hợp cả 2 nguồn FSH nội sinh và ngoại sinh để KTBT. Phác đồ đối vận là phác đồ sử dụng chất đối vận nhằm mục đích ức chế sự xuất hiện đỉnh LH, tránh hiện tượng hoàng thể hóa sớm và được cho là giảm nguy cơ quá kích buồng trứng trên những bệnh nhân đáp ứng cao [135].

Trong nghiên cứu này, phác đồ dài chiếm tỷ lệ 53,94%, phác đồ đối vận chiếm 21,48% và phác đồ ngắn chiếm 23,15%.

Các nghiên cứu trên thế giới bệnh nhân đều được dùng 1 trong 3 phác đồ với các tỉ lệ tương tự theo Yater và cs (2011) nghiên cứu 769 bệnh nhân sử dụng phác đồ ngắn 10%, phác đồ dài 56,4%, phác đồ đối vận 33,6% [125].

Trong nghiên cứu của Mutlu M. F và cs (2013) [128], 192 bệnh nhân từ 18 → 44 tuổi có 60,9% sử dụng phác đồ dài, 20,3% dùng phác đồ ngắn và 18,8% dùng phác đồ đối vận.

Nghiên cứu của Arce và cs (2013) trong 343 bệnh nhân có 155 bệnh nhân chiếm 45,2% sử dụng phác đồ dài với 54,8% sử dụng phác đồ đối vận [62].

Theo Gleicher Nozbert và cs (2013) bệnh nhân dưới 40 tuổi điều trị phác đồ dài với liều FSH là 150-350 UI, bệnh nhân > 40 tuổi sử dụng phác đồ ngắn với liều FSH 450-600 IU [127].

Theo các báo cáo trên thế giới, tỷ lệ đáp ứng buồng trứng kém trong TTTON xảy ra vào khoảng 9-24% [37]. Theo Milton Leong (Hong kong) và Pasquale Partrizio (USA) nghiên cứu trên 124.700 chu kỳ KTBT-TTON tại 196 trung tâm từ 45 quốc gia, đa số các trung tâm thực hiện trung bình 400 chu kỳ/năm, 2 trung tâm thực hiện trên 4000 chu kỳ/ năm, cho thấy: về phác đồ sử dụng đối với buồng trứng đáp ứng kém, nghiên cứu cho thấy có 53% bệnh nhân sử dụng phác đồ đối vận, 20% sử dụng phác đồ ngắn, 15% sử dụng phác đồ ngắn liều thấp, 9% dùng phác đồ dài, 3% cho các phác đồ khác [136].

Trong nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016) tất cả bệnh nhân đều được sử dụng phác đồ đối vận. Theo nghiên cứu của La Marca (2013), các bệnh nhân đều được sử dụng phác đồ dài liều 225 UI/ngày [40], [108].

Những nghiên cứu sử dụng 1 phác đồ điều trị sẽ tạo được tính đồng nhất về phác đồ điều trị tuy nhiên một nghiên cứu đánh giá các yếu tố tiên lượng đáp ứng buồng trứng thì việc sử dụng một phác đồ điều trị hay dùng đơn liều FSH tỏ ra không phù hợp với tất cả bệnh nhân. Trong nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs, đã loại những bệnh nhân có BMI cao và các bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang [40].

Nghiên cứu của chúng tôi và nhiều nghiên cứu trên thế giới sử dụng cả 3 phác đồ trong nghiên cứu và nhiều liều FSH khi kích thích buồng trứng vì không phải tất cả bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có dự trữ buồng trứng giống nhau và mức độ đáp ứng với kích thích buồng trứng cũng khác nhau. Phác đồ dài là phác đồ cổ điển được áp dụng từ lâu trong TTTON, chúng tôi sử dụng cho hơn một nửa số bệnh nhân. Trong 3 phác đồ, phác đồ dài và phác đồ sử dụng chất đối vận được chúng tôi sử dụng cho các bệnh nhân có đáp ứng buồng trứng tốt, còn phác đồ ngắn chủ yếu chỉ định cho các bệnh nhân có đáp ứng buồng trứng kém.

Một yếu tố quan trọng, để lựa chọn phác đồ KTBT cho từng bệnh nhân là dựa vào độ tuổi. Số lượng nang noãn nguyên thủy của hai buồng trứng người phụ nữ có giới hạn, khi phụ nữ càng lớn tuổi số lượng các nang này sẽ giảm dần đi, đồng nghĩa với việc dự trữ buồng trứng sẽ giảm. Các bệnh nhân lớn tuổi, dự trữ buồng trứng giảm thường được lựa chọn phác đồ ngắn KTBT để có thêm tác dụng hiệp đồng của chất đồng vận làm tăng FSH nội sinh. Ở những bệnh nhân trẻ tuổi, dự trữ buồng trứng còn tốt sẽ được KTBT bằng phác đồ dài hoặc phác đồ đối vận.



#### 4.2.2. *Liều FSH khởi đầu*

FSH đóng vai trò quan trọng trong quá trình tuyển mộ, chọn lọc và vượt trội của nang noãn. Khái niệm về “ngưỡng” FSH cho thấy, sự tăng FSH trong giai đoạn đầu của chu kỳ là yếu tố then chốt trong quá trình tuyển mộ nang noãn. Duy trì nồng độ FSH ở trên ngưỡng của các nang vượt trội cho đến giai đoạn nang noãn trưởng thành là yếu tố quan trọng của kích thích buồng trứng có kiểm soát [26]. Vì vậy việc định liều khởi đầu trong các chu kỳ KTBT là quan trọng có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.6 cho thấy liều FSH trung bình của nhóm nghiên cứu là  $228,73 \pm 79,3$  IU/ngày liều thấp nhất là 150 IU/ngày và cao nhất là 450 UI /ngày, phù hợp với nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016) Liều FSH trung bình là 224,3 IU/ngày ở nhóm < 36 tuổi và 295 IU/ngày ở nhóm > 36 tuổi và tổng liều FSH sử dụng là 2344 IU [40].

Theo Mutlu và cs (2013) phác đồ dài sử dụng liều 150-225 UI/ngày, phác đồ ngắn cho bệnh nhân tuổi cao 300 IU/ngày [128]. Theo La Marca và cs (2013) liều khởi đầu là 225 IU/ngày trong 5-6 ngày sau đó tùy theo đáp ứng buồng trứng sẽ thay đổi liều. Bệnh nhân  $\leq 35$  tuổi sử dụng liều FSH <225 IU/ngày [108].

Nghiên cứu của chúng tôi tổng liều FSH sử dụng là  $2250,55 \pm 765$  IU giá trị nhỏ nhất là 1000 IU, cao nhất là 4950 IU, phù hợp với La Marca và cs (2012) tổng liều FSH sử dụng là  $2475 \pm 750$  IU [126], và nghiên cứu của La Marca và cs (2013), tổng liều FSH dùng là  $2500 \pm 1050$  IU [108].

Các bệnh nhân của chúng tôi là các bệnh nhân đang điều trị TTTON nên việc quyết định liều thuốc liên quan đến đáp ứng buồng trứng và kết quả điều trị, người bệnh được dùng liều FSH khởi đầu và sau 5 ngày tiêm FSH sẽ siêu âm đầu dò âm đạo theo dõi sự phát triển của nang noãn, xét nghiệm nội tiết estradiol, progesterone có thể có sự thay đổi liều thuốc FSH khởi đầu. Việc điều chỉnh liều thuốc KTBT là yếu tố gây nhiễu đến kết quả nghiên cứu, mặc dù tác

động của điều chỉnh liều FSH không quan trọng như liều đầu FSH [137], [138]. Tuy nhiên, nếu không cho phép điều chỉnh liều FSH trong quá trình theo dõi phát triển nang noãn, nghiên cứu có thể làm ảnh hưởng đến kết quả điều trị của người bệnh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi 419 bệnh nhân có 7 trường hợp phải thay đổi liều thuốc ở ngày thứ 6 tiêm FSH chiếm tỉ lệ chỉ 1,67%, được thể hiện ở bảng 3.7, đã cho thấy ở các nhóm sự thay đổi liều thuốc chủ yếu làm giảm nguy cơ quá kích buồng trứng chứ không làm thay đổi mức độ đáp ứng của buồng trứng, như vậy liều khởi đầu của chúng tôi phần lớn đã phù hợp với từng bệnh nhân để lấy được số noãn phù hợp mà không sợ không đủ liều FSH hay quá liều thuốc.

#### **4.2.3. Số ngày dùng thuốc FSH**

Nghiên cứu của chúng tôi, số ngày dùng thuốc trung bình là  $9,75 \pm 1,0$  ngày, ngắn nhất là 8 ngày, dài nhất là 12 ngày. Số ngày dùng thuốc cho phác đồ dài là  $9,96 \pm 0,93$  ngày, phác đồ ngắn là  $9,32 \pm 0,7$  ngày, phác đồ đối vận là  $9,39 \pm 1,2$  ngày. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu khác số ngày dùng thuốc là 10 ngày [42], [108], [128].

Số ngày dùng thuốc trong nghiên cứu Vương Thị Ngọc Lan (2016)[40]  $8,96 \pm 1,4$  ngày, nghiên cứu của La Marca và cs (2013) [108] số ngày kích thích buồng trứng  $11,1 \pm 2,1$  ngày. Hầu hết các nghiên cứu đều có số ngày dùng thuốc từ 8-12 ngày [42], [107], [131].

#### **4.2.4. Kết quả kích thích buồng trứng**

##### **4.2.4.1 Phân loại đáp ứng của buồng trứng**

Về mặt định tính, đáp ứng buồng trứng được chia làm 3 nhóm, đáp ứng kém, đáp ứng bình thường và đáp ứng cao. Trong nghiên cứu chúng tôi sử dụng

số noãn chọc hút được để chẩn đoán các mức độ đáp ứng của buồng trứng với tiêu chuẩn như sau:

- Đáp ứng buồng trứng kém khi có  $\leq 3$  noãn, tiêu chuẩn này được dựa trên đồng thuận về chẩn đoán đáp ứng kém do các chuyên gia của hiệp hội sinh sản người và phôi học Châu Âu đưa ra [92].

- Đáp ứng buồng trứng cao khi có  $> 15$  noãn. Chưa có đồng thuận về chẩn đoán đáp ứng cao, đa số các nghiên cứu chọn số noãn thu được trên 15 – 20 noãn để chẩn đoán đáp ứng cao [69], [119], [117].

Đây là tiêu chuẩn được sử dụng phổ biến hiện nay ở tất cả các trung tâm TTTON và trong các nghiên cứu về đáp ứng buồng trứng nên kết quả nghiên cứu có thể so sánh được với các nghiên cứu khác.

Nghiên cứu của chúng tôi ở biểu đồ 3.5, tỷ lệ đáp ứng cao là 26,2%, đáp ứng bình thường là 65,9% và đáp ứng kém là 7,9%. Trong nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016) tỷ lệ đáp ứng kém là 14,31%, đáp ứng cao là 21,77%, đáp ứng bình thường là 63,92% [40].

Các nghiên cứu trên thế giới, đề cập nhiều đến đáp ứng kém với tỷ lệ dao động từ 6-17%. Cụ thể theo La Marca và cs (2013) [108] nghiên cứu 52676 chu kỳ TTTON năm 2010 tỷ lệ hủy bỏ chu kỳ là 9,9% trong đó hủy bỏ do đáp ứng kém là 6,7%, và 1,5% hủy bỏ do quá kích buồng trứng, 1,7% do nguyên nhân khác. Theo Ficicioglu và cs (2014) [139] trong 623 bệnh nhân nghiên cứu có 7,4% quá kích buồng trứng và 26% đáp ứng kém. Theo Jayaprakasan và cs (2010) [42] tỷ lệ đáp ứng kém là 11,1%.

Theo Mutlu M. F và cs (2013) nghiên cứu 192 bệnh nhân từ 18 → 44 tuổi, tỷ lệ đáp ứng kém là 16,77% [128]. Nghiên cứu của La Marca và cs (2013) tỷ lệ hủy bỏ chu kỳ do không đáp ứng thuốc là 3,4% tỷ lệ quá kích buồng trứng phải ngừng điều trị là 4,48% [108].

Tỷ lệ đáp ứng buồng trứng trong các nghiên cứu có thể khác nhau do mỗi nghiên cứu, bệnh nhân có độ tuổi khác nhau, dự trữ buồng trứng khác nhau, nhưng tất cả các nghiên cứu đều mong muốn có tỷ lệ đáp ứng kém dao động trong khoản 6- 17% và tỷ lệ quá kích buồng trứng giảm 0,005 - 7% và tăng tỷ lệ đáp ứng bình thường nhằm tăng cơ hội thành công và giảm tối đa các biến cố do KTBT [44].

#### 4.2.4.2 Số noãn thu được

Để đánh giá được hiệu quả của quá trình KTBT chúng tôi thông qua số noãn chọc hút được. Tuy nhiên, kỹ thuật chọc hút noãn có thể tác động lên số noãn thu được, làm thay đổi tỉ lệ các mức độ đáp ứng buồng trứng, thay đổi số noãn thu được. Để hạn chế tác động của yếu tố gây nhiễu này, tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu được thực hiện chọc hút noãn bởi 2 bác sĩ đã có kinh nghiệm nhiều năm và người thực hiện kỹ thuật không được biết trường hợp nào tham gia vào nghiên cứu.

Nghiên cứu của chúng tôi số noãn thu được trung bình là  $12,22 \pm 7,37$  noãn. Trong nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016) số noãn trung bình là 10,5 noãn [40].

Nghiên cứu của Arce và cs, La Marca và cs, Gleicher và cs số noãn trung bình thu được trong khoảng 8,5 đến 9,4 noãn [103], [108], [127].

Theo Yater và cs (2011) nghiên cứu 769 bệnh nhân, số noãn thu được  $10,6 \pm 6,9$  noãn. Các nghiên cứu của các tác giả số noãn thu được trung bình dao động từ 9 đến 13 noãn [125].

Đánh giá về số noãn thu được theo tuổi chúng tôi thấy ở nhóm độ tuổi dưới 35 số noãn thu được cao hơn có ý nghĩa thống kê so với số noãn thu được của nhóm từ trên 35 tuổi. Trong khi số noãn thu được giảm đi theo tuổi thì tổng liều FSH của nhóm tuổi từ 35-40 và trên 40 tuổi cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm dưới 35 tuổi.

Một số tác giả cũng đi tìm mối liên quan số noãn trung bình chọc hút được trong một chu kỳ KTBT với tỷ lệ có thai, mục đích tìm hiểu xem KTBT thu được bao nhiêu noãn thì tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ làm tổ và có thai cao nhất. Sesh Kamal Sunkara và cs (2011) nghiên cứu phân tích gộp 400.135 chu kỳ thụ tinh ống nghiệm cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa số noãn chọc hút được với tỷ lệ sinh sống, trong đó tỷ lệ sinh sống cao nhất ở nhóm bệnh nhân chọc hút được 15 noãn. Theo ông thì khi số noãn thu được trung bình là 8 noãn thì tỷ lệ sinh sống giao động từ 11% -34% [2].

Cũng trong bảng 3.11 so sánh số noãn trung bình trong từng phác đồ KTBT chúng tôi thấy số noãn trung bình trong nhóm phác đồ ngắn là  $7,34 \pm 4,7$  noãn, nhóm phác đồ dài là  $12,92 \pm 6,4$  noãn, thì số noãn trong phác đồ ngắn ít hơn phác đồ dài có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , và cũng ít hơn có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  so với số noãn trung bình của nhóm phác đồ đối vận là  $15,76 \pm 9,3$  noãn. Lý giải sự khác biệt này là do dự trữ buồng trứng của bệnh nhân trong nhóm phác đồ ngắn kém hơn so với bệnh nhân trong hai nhóm phác đồ còn lại. Bệnh nhân trong nhóm KTBT bằng phác đồ ngắn có độ tuổi (36,46 tuổi lớn hơn nên dự trữ buồng trứng sẽ kém hơn so với 32,11 tuổi trong nhóm phác đồ dài và 31,74 tuổi trong nhóm phác đồ đối vận), số lượng nang thứ cấp ít hơn (8,21 nang so với 13,97 nang trong phác đồ dài và 18,35 nang trong phác đồ đối vận). Tổng liều FSH sử dụng nhiều hơn (2.978 IU so với 2.120,7 IU trong phác đồ dài và 1.706,7 IU trong phác đồ đối vận).

**Bảng 4.2: Kết quả kích thích buồng trứng của một số nghiên cứu**

<b>Các chỉ số</b> <b>Tác giả</b>	<b>Số bệnh nhân (N)</b>	<b>Số noãn trung bình</b>	<b>Đáp ứng kém (%)</b>	<b>Đáp ứng cao (%)</b>	<b>Đáp ứng bình thường</b>
Broer và cs (2013) [122]	705	10,9	21,4	17,5	61,1
Arce và cs (2013) [103]	149	9	9,6	18,8	71,6
Polyzos và cs (2013) [104]	210	6	34,4	10,7	54,9
Malek Mansour Aghssa(2015) [132]	105	7,7	10,9	15,2	73,9
Hamdine và cs (2015) [105]	87	9,8	20,7	11,9	67,4
Vương Thị Ngọc Lan(2016) [40]	820	10,5	14,31	21,77	63,92
Trần Thuỳ Anh (2017)	419	12,2	7,9	26,2	65,9

#### 4.2.4.3 Hiện tượng hoàng thể hoá sớm trong chu kỳ kích thích buồng trứng

Một trong những vấn đề khi KTBT, là hiện tượng hoàng thể hoá sớm xảy ra trước khi chọc hút noãn. Khi hoàng thể hoá sớm xảy ra, có thể ảnh hưởng đến chất lượng noãn, chất lượng phôi và tỷ lệ có thai. Để đánh giá về hiện tượng hoàng thể hoá sớm trong chu kỳ KTBT, chúng tôi đã định lượng nồng độ progesterone vào ngày tiêm hCG. Nếu nồng độ progesterone cao hơn mức bình thường vào ngày tiêm hCG, chứng tỏ đã có 1 lượng progesterone được tế bào

hạt bài tiết ra, có hiện tượng hoàng thể hoá một số nang noãn. Bình thường hiện tượng này xảy ra sau khi tiêm hCG trưởng thành noãn. Nếu hiện tượng này xảy ra trước khi tiêm hCG, trong thời gian KTBT thì được gọi là hiện tượng hoàng thể hoá sớm.

Hầu hết các nghiên cứu đều dựa vào nồng độ progesterone vào ngày tiêm hCG là chỉ số để xác định xem đã có hiện tượng hoàng thể hoá hay chưa [139], [140], [141]. Trong nghiên cứu này chúng tôi lấy giá trị progesterone bằng 3,2 nmol/l là ngưỡng xác định có hiện tượng hoàng thể hoá sớm, ngưỡng này được nhiều tác giả sử dụng [141], [142], [143].

Ở bảng 3.12, 26,5% chu kỳ KTBT bằng phác đồ dài có nồng độ progesterone ngày tiêm hCG > 3,2 nmol/L. Trong khi có 41% chu kỳ KTBT bằng phác đồ ngắn và 44,1% chu kỳ KTBT bằng phác đồ đôi vận có nồng độ progesterone ngày tiêm hCG trên 3,2 nmol/l. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $\chi^2 = 11,02$  với  $p = 0,004$  ( $p < 0,05$ ). Kết hợp với biểu đồ 3.4, khi phân tích nồng độ progesterone vào ngày tiêm hCG trong từng nhóm phác đồ KTBT chúng tôi nhận thấy nồng độ progesterone các bệnh nhân nhóm phác đồ dài là  $2,69 \pm 1,5$  nmol/l, nhóm phác đồ ngắn là  $2,79 \pm 1,4$  nmol/l và phác đồ đôi vận là  $3,68 \pm 2,9$  nmol/l. Nồng độ progesterone nhóm phác đồ dài thấp hơn nhóm phác đồ ngắn và phác đồ đôi vận có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

Đặc biệt, ở nhóm phác đồ đôi vận nồng độ progesterone có độ lệch lớn chứng tỏ có một số trường hợp progesterone tăng cao là những trường hợp đã xảy ra hiện tượng hoàng thể hóa sớm. Phác đồ đôi vận là phác đồ mới được đưa vào sử dụng trong những năm gần đây. Trong phác đồ này, chất đôi vận có thể được dùng cố định vào ngày 5, hoặc 6, hoặc dùng khi có nang noãn vượt trội đạt kích thước 14mm, với mục đích ngăn ngừa đỉnh LH sớm. Sau khi tiêm GnRHant, sự chế tiết gonadotropin của tuyến yên, chủ yếu là LH, được ức chế

ngay lập tức, nên nếu sử dụng đúng thời điểm sẽ kiểm soát tốt được đỉnh LH, hạn chế tỷ lệ hoàng thể hóa sớm. Ngược lại nếu sử dụng chất đối vận không đúng thời điểm sẽ không ức chế được đỉnh LH sớm và không tránh được hiện tượng hoàng thể hóa sớm. Chính vì vậy xu hướng ngày nay các tác giả sử dụng chất đồng vận vào ngày 5 sau khi dùng FSH.

Cũng theo biểu đồ 3.5, sự khác biệt về nồng độ progesterone trung bình giữa hai nhóm phác đồ ngắn và phác đồ đối vận không có ý nghĩa thống kê với  $P= 0,73$ . Điều này được giải thích có thể ở cả hai phác đồ này, một số trường hợp đã xuất hiện hoàng thể hóa, và khi hoàng thể hóa sớm sẽ ảnh hưởng đến chất lượng noãn, chất lượng phôi và tỷ lệ có thai. Nghiên cứu của tác giả Trifon và cs (2008) cũng cho kết quả là nồng độ progesterone không khác nhau giữa hai nhóm phác đồ ngắn và phác đồ đối vận [154]. Nhiều nghiên cứu cho thấy, khi KTBT bằng phác đồ ngắn nang noãn phát triển không đồng đều, chất lượng noãn chọc hút ra thường không tốt bằng chất lượng noãn trong phác đồ dài và phác đồ đối vận. Trong phác đồ dài, tuyến yên bị ức chế hoàn toàn sau khi dùng chất đồng vận, KTBT được điều khiển hoàn toàn bằng FSH ngoại sinh nên noãn thu được đồng đều, chất lượng tốt hơn. Ở phác đồ đối vận, do sử dụng chất đối vận nên có thể tránh được hiện tượng hoàng thể hoá sớm, chất lượng noãn thu được cũng tốt so với noãn trong phác đồ ngắn. Theo nghiên cứu của Elnashar và cs (2010), thì tỷ lệ chu kỳ KTBT bằng phác đồ ngắn bị hoàng thể hoá sớm lên tới 52,3% trong khi tỷ lệ này ở nhóm phác đồ đối vận chỉ là 38,3% [140].

Cơ chế hiện tượng hoàng thể hóa sớm làm ảnh hưởng đến tỷ lệ thành công trong TTTON vẫn còn nhiều tranh cãi. Một số tác giả cho rằng nồng độ progesterone cao làm ảnh hưởng đến chất lượng noãn, đến sự trưởng thành của noãn và sự phát triển giai đoạn đầu của phôi [140], [141], [142], [143]. Tuy nhiên một số nghiên cứu khác lại cho rằng nồng độ progesterone cao làm ảnh hưởng đến niêm mạc tử cung mà cụ thể là ảnh hưởng đến khả năng tiếp nhận



phôi làm tổ tại niêm mạc tử cung nên ảnh hưởng đến tỷ lệ làm tổ và sự phát triển của phôi sau làm tổ [144], [145]. Chính vì những ảnh hưởng này mà một số tác giả trì hoãn chuyển phôi trong những chu kỳ KTBT mà nồng độ progesterone cao bằng cách trữ lạnh phôi để chuyển chu kỳ sau.

### **4.3 Phân tích giá trị của các yếu tố tiên lượng đáp ứng buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm**

#### ***4.3.1 Phân tích giá trị của các yếu tố tiên lượng đối với đáp ứng buồng trứng kém***

Các tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng buồng trứng kém, được sử dụng trong các nghiên cứu rất khác nhau, dẫn đến sự khó khăn trong việc so sánh kết quả các phác đồ điều trị nhằm cải thiện tình trạng này.

Gần đây, các chuyên gia trong lĩnh vực này đã họp lại Bologna, 2011 và đưa ra đồng thuận về chẩn đoán đáp ứng buồng trứng kém dựa trên các xét nghiệm khảo sát dự trữ buồng trứng và các yếu tố tiên lượng đáp ứng buồng trứng [42]. Trong nghiên cứu này chẩn đoán đáp ứng kém với KTBT khi số noãn thu được đáp ứng buồng trứng kém khi có  $\leq 3$  noãn [103], [104], [105].

Ở biểu đồ 3.5 cho thấy tỉ lệ đáp ứng kém là 7,9%. Tỷ lệ đáp ứng kém trong nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016) là 14,31 cao hơn nghiên cứu của chúng tôi [40].

Theo nghiên cứu của La Marca và cs (2013) [108], tỷ lệ hủy bỏ chu kỳ do không đáp ứng thuốc là 3,4%, tỷ lệ quá kích buồng trứng phải ngừng điều trị là 4,48%, Yates và cs (2011) [125], nghiên cứu 769 bệnh nhân quá kích buồng trứng 3,1% đông phôi toàn bộ, hủy chu kỳ do đáp ứng kém là 3,6%.

Theo các báo cáo trên thế giới, đáp ứng buồng trứng kém được ghi nhận xảy ra trong khoảng 2 – 24% các chu kỳ điều trị TTTON. Tỷ lệ đáp ứng kém có

sự dao động lớn, có thể vì tỷ lệ về độ tuổi trong các mẫu nghiên cứu là khác nhau dẫn đến có sự khác nhau về tỉ lệ các mức độ đáp ứng với kích thích buồng trứng [37], [38], [42].

#### *4.3.1.1. Tuổi trong dự báo đáp ứng buồng trứng kém*

Trong hỗ trợ sinh sản, tuổi vợ cao là yếu tố tiên lượng rất thấp về khả năng thành công của chu kỳ điều trị. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cho thấy có sự dao động lớn giữa các cá thể trong cùng một độ tuổi về dự trữ buồng trứng và đáp ứng buồng trứng. Nghiên cứu của Hansen và cs (2008) cùng một độ tuổi nhưng số lượng noãn dự trữ trong buồng trứng của người phụ nữ có thể khác biệt đến 100 lần. Trên thực tế, tuổi vợ càng lớn càng giảm khả năng sinh sản chủ yếu do giảm số lượng và chất lượng noãn ở 2 buồng trứng. Tuổi người phụ nữ có ý nghĩa khi dự đoán khả năng có thai của chu kỳ điều trị TTTON vì tuổi vợ có liên quan đến chất lượng noãn [58].

Nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình của nhóm đáp ứng kém là  $36,18 \pm 5,25$  tuổi cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) với nhóm đáp ứng không kém là  $32,80 \pm 4,52$  tuổi.

Theo Mutlu và cs (2013) nghiên cứu 192 bệnh nhân từ 18 → 44, nhóm bệnh nhân đáp ứng kém tuổi trung bình là  $36,4 \pm 4,7$ , và điểm cắt 37 tuổi cho độ nhạy 76% và độ đặc hiệu 79% [128].

Theo Jayaprakasan và cs (2010) tuổi trung bình của nhóm đáp ứng kém là  $35,7 \pm 1,9$  khác nhau có ý nghĩa với nhóm đáp ứng bình thường là  $33,3 \pm 3,6$  [42].

La Marca và cs (2014) [147], nghiên cứu trên 52.676 chu kỳ IVF ở tuổi dưới 35, tỷ lệ hủy bỏ chu kỳ chủ yếu là do quá kích buồng trứng hơn là đáp ứng kém. Khi phụ nữ > 40 tuổi tỷ lệ hủy bỏ chu kỳ là 11,5% chủ yếu là do đáp ứng kém. Tỷ lệ hủy bỏ chu kỳ ở tuổi > 43 là 17,4% và 50% là đáp ứng kém ở tuổi

43-44. Theo Arce và cs (2014) [160], tỷ lệ hủy bỏ chu kỳ của nhóm < 37 tuổi là 2,9% thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm >37 tuổi là 8,05%.

Khi phân tích hồi qui đa biến và vẽ đường cong ROC cho tuổi dự báo đáp ứng kém, ở bảng 3.21 chúng tôi thấy điểm cắt 37 tuổi, có giá trị dự báo với độ nhạy là 69,6% độ đặc hiệu là 78,6%. Tuy nhiên đường cong ROC về giá trị của tuổi trong tiên lượng đáp ứng kém chỉ có diện tích dưới đường cong là 0,69.

Kết quả của các nghiên cứu trên cũng phù hợp với nhận xét của Mohammad A.K và cs (2009) [161], trong TTTON khi tuổi phụ nữ cao dự trữ buồng trứng giảm, giảm tỷ lệ làm tổ được thể hiện ở cả số lượng và chất lượng noãn. Phụ nữ dưới tuổi 37, tổng liều gonadotropin tăng có liên quan đến sự gia tăng của nồng độ FSH ngày 3. Điều này có nghĩa là ở tuổi dưới 37 khi dự trữ buồng trứng giảm cần yêu cầu liều gonadotropin cao để KTBT nhằm đạt được sự đáp ứng tối đa của buồng trứng. Nhưng với nhóm phụ nữ tuổi  $\geq 37$  tổng liều gonadotropin không liên quan với nồng độ FSH ngày 3, nghĩa là phụ nữ tuổi cao từ trên 37 tuổi, giảm dự trữ buồng trứng cả về số lượng và chất lượng noãn, buồng trứng không còn đáp ứng kể cả khi liều gonadotropin tăng cao. Những bệnh nhân dưới 37 tuổi mà nồng độ FSH cơ bản lớn hơn 10 IU/ml, có sự giảm dự trữ buồng trứng nhưng chất lượng noãn không giảm, vẫn có cơ hội thành công trong TTTON. Điều này đã được thể hiện ở số noãn thu được thấp nhưng tỷ lệ thụ tinh và chất lượng phôi vẫn tốt. Nghiên cứu của Mutlu và cs (2013) cho thấy sự phối hợp giữa tuổi và AFC không làm tăng khả năng dự báo của AFC nhưng chỉ có tuổi là có giá trị trong dự báo khả năng sinh sống sau TTTON [128].

#### 4.3.1.2. AMH trong dự báo đáp ứng buồng trứng kém

Trong bảng phân tích mô hình hồi qui đa biến đánh giá các yếu tố liên quan đến sự đáp ứng của buồng trứng chúng tôi chia ra nhóm đáp ứng kém và nhóm đáp ứng không kém (bao gồm nhóm đáp ứng bình thường và đáp ứng cao), chúng tôi thấy nồng độ AMH trung bình của nhóm đáp ứng kém là  $1,62 \pm 0,86$  ng/ml thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không đáp ứng kém là  $5,03 \pm 4,1$  ng/ml.

Nghiên cứu của chúng tôi điểm cắt AMH  $< 1,2$  ng/ml có giá trị dự báo đáp ứng kém với độ nhạy 84,8% và độ đặc hiệu 86,5%. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016), nồng độ AMH  $< 1,25$  ng/ml cho dự báo đáp ứng kém với độ nhạy 86,7% và độ đặc hiệu 84,8% [40]. Theo nghiên cứu của Badawy và cs (2011) điểm cắt AMH  $< 1,65$  ng/ml cho giá trị dự báo đáp ứng kém với độ nhạy 89% và độ đặc hiệu 79% [146].

La Marca và cs (2014) nghiên cứu phân tích gộp 52676 chu kỳ IVF cho thấy các điểm cắt trong khoảng 0,1 -2,97 ng/ml có thể được cân nhắc dự báo đáp ứng kém [147].

Dự báo đáp ứng kém là vấn đề quan trọng trong tư vấn và điều trị vô sinh cho phụ nữ, các báo cáo công bố thường các điểm cắt trong khoảng 0,7 -1,3 ng/ml (bảng 4.4). Sự khác biệt về giá trị ngưỡng dự báo đáp ứng buồng trứng kém giữa các nghiên cứu có thể do có sự khác biệt về đặc điểm dân số ở từng nghiên cứu và hơn nữa giá trị xét nghiệm AMH có thể thay đổi theo chủng tộc.

**Bảng 4.3 Giá trị ngưỡng nồng độ AMH trong dự báo đáp ứng kém của các nghiên cứu**

<b>Nghiên cứu</b>	<b>N</b>	<b>AMH (ng/ml)</b>	<b>Độ nhạy (%)</b>	<b>Độ đặc hiệu (%)</b>
Nelson (2007) [106]	40	0,97	75	91
Jayprakasan (2008) [76]	35	1,37	97	73
Riggs (2008) [148]	123	1,15	83	79
Barad (2009) [152]	186	0,5	95,6	81,6
Lee (2011) <sub>a</sub> [149]	72	1,08	95	76
Lee 2011 <sub>b</sub> [150]	1538	0,94	64,7	85,1
Al-Azemi (2011) [107]	56	1,36	75,5	74,8
Badawy (2011)[146]	215	1, 65	83	79
Celik (2012) [151]	192	1,2	97,3	82,3
La Marca (2013) [147]	305	1, 36	75,5	83,4
Hamdine (2015) [105]	210	1, 45	79,5	78,8
Malek Aghssa (2015) [132]	105	1,65	89	71
Vương Thị Ngọc Lan (2016) [40]	820	1, 25	86,7	84,8
Trần Thùy Anh (2017)	419	1,2	84,8	86,5

#### 4.3.1.3. FSH trong dự báo đáp ứng buồng trứng kém

Nồng độ FSH ngày đầu kỳ kinh là một xét nghiệm đã được sử dụng từ lâu trong khảo sát dự trữ buồng trứng. FSH ở nồng độ cao có giá trị dự đoán đáp ứng buồng trứng kém với độ đặc hiệu cao nhưng có khả năng dương tính giả, nhất là khi xảy ra ở phụ nữ trẻ tuổi. Ở nồng độ trung bình và thấp, FSH ít có giá trị trong dự đoán đáp ứng, nhất là đáp ứng buồng trứng cao. Ngoài ra, độ tin cậy

và tính thuận tiện của FSH thấp làm cho vai trò của xét nghiệm FSH trong dự đoán đáp ứng buồng trứng ngày càng hạn chế.

Trong nghiên cứu này, nồng độ FSH trung bình ở nhóm đáp ứng kém là  $7,64 \pm 2,04$  IU/ml. Phù hợp với Jayaprakasan và cs (2010) nồng độ FSH trung bình của nhóm đáp ứng kém là  $8,3 \pm 1,5$  IU/ml, thấp hơn nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2015) nồng độ FSH của nhóm đáp ứng kém là  $10,8 \pm 5,1$  IU/L [42], [40].

Nghiên cứu của chúng tôi điểm cắt FSH  $> 9,1$  IU/L cho độ nhạy là 61,6% độ đặc hiệu là 90,9% theo Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016) điểm cắt FSH  $> 8,94$  IU/L cho độ nhạy 57,5% và độ đặc hiệu 85,4% trong dự báo đáp ứng kém [40].

Nghiên cứu của Muttukrishna và cs (2005), nồng độ FSH  $> 10$  IU/L dự báo đáp ứng kém với độ nhạy là 87% và độ đặc hiệu là 60%, theo ông tuổi và AFC dự báo tốt nhất cho đáp ứng kém [153].

Theo Broer và cs (2009), FSH  $> 12$  IU/L cho dự báo đáp ứng kém với độ nhạy 71,4% và độ đặc hiệu 82% [159]. Barad và cs (2009) cho thấy FSH  $> 12$  IU/L cho độ nhạy 65% độ đặc hiệu 82% [152].

Theo Nahum và cs (2001), nếu tuổi  $> 35$  và FSH  $> 10$  IU/L làm tăng tỷ lệ hủy bỏ chu kỳ do đáp ứng kém. Nghiên cứu của Arce và cs (2015) ở nhóm tuổi  $> 37$  kết hợp với FSH  $> 10$  IU/L hoặc FSH  $< 10$  IU/L là có đáp ứng khác nhau, khi nồng độ FSH  $> 11$  IU/L và tuổi  $> 37$  chẩn đoán là đáp ứng kém [156], [160].

Theo Wiweko, xét nghiệm AMH dự báo giảm dự trữ buồng trứng tốt hơn FSH ngày đầu kỳ kinh, theo ông nồng độ FSH tăng cùng với tuổi nhưng sự thay đổi của FSH xuất hiện muộn hơn AMH và AFC. Theo ông điểm cắt dự báo đáp ứng kém của FSH là 7,06 IU/ml [62].

Một phân tích gộp gồm 37 nghiên cứu về giá trị của FSH trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém cho thấy, chỉ khi ở nồng độ rất cao thì FSH cơ bản mới có độ chính xác tương đối trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém và kết quả

không có thai của điều trị [38]. 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 [64]. Độ nhạy của FSH thay đổi khá lớn giữa các nghiên cứu, từ 10 – 80%, khi dự đoán đáp ứng buồng trứng kém và giảm dần khi tuổi bệnh nhân tăng lên [65]. Các giá trị ngưỡng được sử dụng trong các nghiên cứu đa phần có độ đặc hiệu cao (80-100%) nhưng độ nhạy thấp (10 – 30%) [64] đưa đến việc đa số bệnh nhân được xét nghiệm FSH, kể cả những bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém sẽ không có giá trị FSH bất thường.

#### 4.3.1.4. AFC trong dự báo đáp ứng buồng trứng kém

Trong nhóm đáp ứng kém số nang thứ cấp trung bình là  $6,84 \pm 3,41$  nang thấp hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) so với nhóm đáp ứng bình thường và nhóm đáp ứng cao. Số nang thứ cấp trung bình của nhóm đáp ứng kém trong nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016) là  $4,4 \pm 2,5$  nang [40].

Cũng theo nghiên cứu của Jayaprakasan và cs (2010), AFC trung bình của nhóm đáp ứng kém là  $8,6 \pm 1,5$  nang khác nhau với nhóm đáp ứng bình thường là  $15,7 \pm 4,3$  nang ( $p < 0,001$ ) [42].

Nghiên cứu của chúng tôi AFC  $\leq 4$  cho dự báo đáp ứng kém với độ nhạy 81,8% và độ đặc hiệu 87,2%. Nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016) AFC  $\leq 5$  dự báo đáp ứng kém với độ nhạy 78,8 độ đặc hiệu là 80% [40]. Theo Mutlu và cs (2013) [128], điểm cắt AFC  $\leq 5,5$  cho độ nhạy 89% và độ đặc hiệu 87%. Theo Muttukrishna và cs (2005) điểm cắt AFC  $\leq 5$  cho độ nhạy 89% độ đặc hiệu 39% [153].

Dự báo đáp ứng kém là vấn đề quan trọng trong tư vấn và điều trị cho phụ nữ hiếm muộn, lựa chọn điểm cắt để có độ nhạy, độ đặc hiệu phù hợp để tư vấn cho người bệnh nhằm tránh được những trường hợp phải ngừng điều trị vì không có noãn. Chúng tôi lựa chọn AFC  $\leq 4$  với độ nhạy và độ đặc hiệu khá cân đối để với điểm cắt này, những trường hợp AFC  $\leq 4$  với độ nhạy tương đối cao

(0,82) sẽ không bỏ sót các trường hợp dự trữ buồng trứng giảm, đáp ứng kém mà bác sĩ lâm sàng không được dự báo trước để điều chỉnh liều thuốc gonadotropin phù hợp và người bệnh không được tư vấn giải thích trước khi điều trị, hay tránh phải hủy chu kì điều trị do đáp ứng kém một cách bị động mà không được tiên lượng từ trước. Ngược lại ở ngưỡng  $AFC \leq 4$  nghiên cứu của chúng tôi cũng cho độ đặc hiệu cao hơn các nghiên cứu khác, độ đặc hiệu trong các ngưỡng AFC để tiên lượng đáp ứng kém cũng rất quan trọng, khi ngưỡng của xét nghiệm có độ đặc hiệu cao thì sẽ tránh được các trường hợp chẩn đoán đáp ứng kém trong khi dự trữ buồng trứng bình thường, vì thế tránh được sự vội vàng trong việc tư vấn xin noãn ở người bệnh có chẩn đoán dương tính giả (không đáp ứng kém chẩn đoán nhầm là đáp ứng kém) tạo tâm lý căng thẳng lo âu cho người bệnh, và có thể mất cơ hội sinh con bằng chính noãn của người phụ nữ đó.

**Bảng 4.4 Giá trị ngưỡng AFC trong dự báo đáp ứng kém của các nghiên cứu**

Nghiên cứu	N	AFC	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
Chang (1998) [154]	149	3	73	96
Hsieh (2001)[155]	372	3	61	94
Nahum R (2001) [156]	224	6	95	69
Frattarelli (2003) [157]	267	4	30	96
Polyzos (2003) [104]	210	8	72,2	84,6
Bonilla – Musoles (2012) [158]	143	7	72	75
Vương Thị Ngọc Lan (2016) [40]	820	5	78,8	86
Trần Thuỳ Anh (2017)	419	4	81,82	89,6



#### 4.3.1.5. So sánh giá trị các yếu tố tiên lượng trong đáp ứng buồng trứng kém

Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân tích đường cong ROC để tìm các ngưỡng tuổi, AFC, nồng độ FSH, AMH nhằm tiên đoán sự đáp ứng của buồng trứng đối với các thuốc kích thích buồng trứng. Theo thuật toán này, dựa vào diện tích dưới đường cong ROC có thể xác định được một yếu tố rất có giá trị tiên đoán (khi diện tích dưới đường cong ROC từ 0,80 - 0,90), có giá trị tiên đoán (khi diện tích dưới đường cong ROC trong khoảng 0,60 – 0,70) hoặc không có giá trị tiên đoán khi (diện tích dưới đường cong ROC trong khoảng 0,50 – 0,60) [155].

Biểu đồ 3.7 thể hiện đường cong ROC với độ nhạy và độ đặc hiệu của AMH, AFC, E2, FSH và tuổi ở các mức độ khác nhau để dự báo nguy cơ đáp ứng buồng trứng kém, cho thấy AFC, AMH đều có giá trị dự báo tốt đối với đáp ứng buồng trứng kém với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) tương ứng là 0,85; 0,84. Trong khi đó FSH và tuổi có giá trị dự báo tương đối tốt với AUC tương ứng là 0,70; 0,69. Tiến hành kiểm định 3 giá trị AUC của AMH, AFC, theo phương pháp Delong không cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $z < 1,96$ ;  $p > 0,05$ ), do đó giá trị dự báo của AFC và AMH là tương đương nhau. Tuy nhiên khi so sánh AUC của AMH, AFC với FSH và tuổi cũng theo phương pháp Delong thì cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $z > 1,96$ ;  $p < 0,05$ ) [162].

Theo Mutlu và cs (2013), nghiên cứu 161 chu kỳ thụ tinh ống nghiệm, AFC dự báo tốt nhất cho đáp ứng kém với OR 0,52, 95% CI 0,43-0,64, độ nhạy 83% độ đặc hiệu 89,5%. Tiếp đến là AMH dự báo tốt hơn FSH, tuổi và ông đã kết luận sự phối hợp của AFC và AMH với tuổi không làm tăng khả năng dự báo của AFC, tuy nhiên chỉ tuổi là có giá trị dự báo sinh sống sau TTTON [128].

Nghiên cứu của La Marca và cs (2014), AFC có thể được sử dụng dự báo đáp ứng kém với điểm cắt  $AFC \leq 3$  nang với độ nhạy 89% và độ đặc hiệu 85%. Theo

ông khả năng các điểm cắt AFC khác nhau trong các nghiên cứu có thể là do sự khác nhau trong tiêu chuẩn đánh giá nang thứ cấp 2-5 mm hay 5-9mm [147].

Theo Muttukrishna và cs (2005), AFC liên quan đến số noãn thu được cũng như tỷ lệ thai lâm sàng, AFC kết hợp với tuổi dự báo tốt nhất cho đáp ứng buồng trứng kém [153].

Nghiên cứu của Panchal và cs (2012), AFC và AMH là như nhau trong dự báo đáp ứng buồng trứng và AFC có thể là 1 yếu tố dự báo tốt cho đáp ứng kém mà không cần đến các yếu tố khác. Vì vậy, Panchal khuyên nên siêu âm đếm nang thứ cấp lúc bắt đầu KTBT, để đánh giá dự trữ buồng trứng và định liều gonadotropin [133]. Theo Broer và cs (2011), AFC tương đương AMH trong dự đoán đáp ứng kém [122], [123].

Nghiên cứu của chúng tôi bằng phân tích đơn biến, cho thấy các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng kém là tuổi, thời gian vô sinh, AMH, FSH và AFC. Tuy nhiên khi phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến đáp ứng kém thấy chỉ có AMH và AFC là liên quan đến đáp ứng kém với kích thích buồng trứng.

Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016) [40]. Chỉ có AMH và AFC là 2 yếu tố tiên lượng độc lập đối với đáp ứng buồng trứng kém. Tuy nhiên trong nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan, AMH có đường cong ROC rộng hơn so với đường cong ROC của AFC cả trong đáp ứng kém và cao. Vương Thị Ngọc Lan cho rằng AMH có giá trị rất tốt cho dự báo đáp ứng kém, tiếp đến là AFC và FSH có giá trị trung bình để phân biệt tình trạng đáp ứng kém và không kém của bệnh nhân [40].

Kết quả của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu của Mutlu và cs (2013) [128], Muttukrishna và cs (2005) [153] và phù hợp với nghiên cứu của Fang và cs (2015) [130], cho thấy AMH và AFC là như nhau trong dự báo đáp ứng kém.

Điều này có thể được giải thích trong nhóm đáp ứng kém số nang thứ cấp với số lượng ít, khi siêu âm đếm nang thứ cấp sẽ dễ dàng chính xác ở 2 buồng

trứng và ít có sự sai số giữa các người làm siêu âm. Còn khi dự trữ buồng trứng tốt số nang thứ cấp nhiều sẽ có sai số lớn giữa các lần làm siêu âm và giữa các người làm siêu âm [133].

Lựa chọn điểm cắt AFC và AMH cho dự báo đáp ứng kém có giá trị trong tư vấn cho người bệnh về nguy cơ huỷ chu kỳ, chi phí điều trị cao, tỷ lệ thành công giảm để chuẩn bị tâm lý cho người phụ nữ. Nhưng cũng cần thận trọng, trong việc từ chối cơ hội điều trị của những người phụ nữ được dự báo đáp ứng kém. Điều này đặc biệt chú ý không nên từ chối điều trị cho bất kỳ người phụ nữ nào từ chu kỳ TTTON đầu tiên mà chỉ dựa vào các xét nghiệm cơ bản đánh giá dự trữ buồng trứng [171], [173]. Mặc dù AMH và AFC là các yếu tố dự báo tốt cho đáp ứng buồng trứng, nhưng với tỷ lệ dương tính giả 10-20%, tỷ lệ có thai ở những người trẻ tuổi có dự trữ buồng trứng kém vẫn còn được cân nhắc chấp nhận mặc dù có thể thấp hơn phụ nữ cùng độ tuổi có dự trữ buồng trứng tốt hơn. Bởi vì cả tuổi và dự trữ buồng trứng đều liên quan đến dự báo khả năng sinh sống sau TTTON [123], [149], [163], [164], [165], [166], [168], [169], [170], [171].

#### ***4.3.2 Phân tích giá trị của các yếu tố tiên lượng đối với đáp ứng buồng trứng cao***

Đáp ứng buồng trứng cao là tình trạng buồng trứng sản xuất nhiều noãn dưới tác động của KTBT. Khi số noãn vượt quá một con số nhất định, tỉ lệ có thai không tăng mà nguy cơ quá kích buồng trứng tăng và các tác động bất lợi khác trên phôi, nội mạc tử cung cũng tăng [2]. Hang Li và cs (2013) nghiên cứu trên 1156 phụ nữ cho thấy với những phụ nữ dưới 40 tuổi tỷ lệ sinh sống có tương quan với số noãn thu được lên đến 15 noãn và thực sự giảm đi khi số noãn thu được ngoài 20 và theo ông khi E2 tăng cao có thể tác động bất lợi đến nội mạc tử cung [174].

Nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng cao là 26,25%, tỷ lệ quá kích buồng trứng có chỉ định đông phôi toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi là 5%. Trong TTTON, tỉ lệ quá kích buồng trứng từ 8 - 23% đối với mức độ nhẹ, 0,005 - 7% đối với mức độ vừa và 0,008 - 2% đối với mức độ nặng [45]. Tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản, bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2006, tỉ lệ hội chứng quá kích buồng trứng là 8,7% [43].

Hội chứng quá kích buồng trứng là một biến chứng nghiêm trọng và có thể đe dọa tính mạng do kích thích buồng trứng gây nên. Việc nhận biết các đối tượng nguy cơ có ý nghĩa quan trọng trong dự phòng hội chứng quá kích buồng trứng. Nhiều nghiên cứu khác nhau đã đưa ra các giá trị về số noãn để chẩn đoán đáp ứng cao như số noãn lớn hơn 13 [3], số noãn trên 14 [34] số noãn lớn hơn 15 [2], và số noãn trên 18 [175].

Nghiên cứu của chúng tôi, chọn số noãn trên 15 là đáp ứng cao, phù hợp với tiêu chuẩn của nhiều nghiên cứu gần đây. Mốc số noãn trên 15, người bệnh sẽ được siêu âm kiểm tra lại sau chọc hút noãn và cân nhắc chỉ định đông phôi toàn bộ trì hoãn chuyển phôi tươi, và nếu cần sẽ sớm điều trị quá kích buồng trứng [103], [105], [120], [176].

#### *4.3.2.1 Tuổi trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao*

Trong nghiên cứu này ở bảng 3.23 và 3.24, biểu đồ 3.9 phân tích mô hình hồi qui đơn biến, tuổi là yếu tố liên quan đến đáp ứng buồng trứng nhưng khi phân tích mô hình hồi qui đa biến đã cho thấy tuổi ít liên quan đến đáp ứng buồng trứng cao với diện tích dưới đường cong ROC là 0,62.

Nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình của nhóm đáp ứng cao là  $31,55 \pm 4,2$  tuổi, khác nhau không có ý nghĩa thống kê với 2 nhóm còn lại nhóm đáp ứng bình thường và nhóm đáp ứng kém.

Ở bảng 3.7 so sánh các giá trị tổng liều FSH, số noãn thu được cho thấy ở các nhóm tuổi có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê (với  $p < 0,05$ ) tuổi dưới 35 tổng liều FSH dùng thấp nhất mà số noãn thu được cao nhất.

#### 4.3.2.2 AMH trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao

Xét nghiệm định lượng AMH, được báo cáo đầu tiên vào những năm 1990. Trải qua quá trình cải tiến hoàn thiện, với sự ra đời của các xét nghiệm có độ nhạy cao, có khả năng định lượng chính xác nồng độ AMH trong huyết thanh người phụ nữ. Xét nghiệm AMH được đưa vào sử dụng để dự đoán đáp ứng buồng trứng trong thời gian gần đây. Rất nhiều nghiên cứu về AMH trong một thời gian ngắn đã cho thấy AMH có độ chính xác và độ tin cậy cao vừa tiện lợi cho người bệnh nên được sử dụng trong dự báo đáp ứng buồng trứng, đặc biệt trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao và nguy cơ quá kích buồng trứng. Khi mà kỹ thuật đếm nang thứ cấp, có thể gặp nhiều sai số và nồng độ FSH ngày 3 ít có giá trị trong nhóm có dự trữ buồng trứng cao [111], [115].

Nghiên cứu của chúng tôi nồng độ AMH trung bình của nhóm đáp ứng cao là  $8,16 \pm 4,66$  ng/ml cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) với nhóm đáp ứng không cao là  $3,55 \pm 3,0$  ng/ml.

Giá trị ngưỡng AMH trong dự báo đáp ứng cao trong nghiên cứu của chúng tôi là 3,5 ng/ml với độ nhạy là 88,2% và độ đặc hiệu là 81,8%.

Trong nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan ngưỡng AMH  $> 3,57$  ng/ml dự báo đáp ứng cao với độ nhạy 83,7% và độ đặc hiệu là 79,8%

Theo Knez và cs (2015), nồng độ AMH  $> 4,5$  ng/ml dự báo nguy cơ cao quá kích buồng trứng [80]. Theo Ficicioglu và cs (2014) AMH  $> 6,95$  ng/ml nguy cơ quá kích buồng trứng cao và theo ông xét nghiệm AMH là tốt hơn tuổi trong dự báo đáp ứng cao và quá kích buồng trứng và ngưỡng AMH tốt nhất để dự báo đáp ứng cao là 3,07ng/ml với độ nhạy 82% và độ đặc hiệu 78% [139].

Kết quả của chúng tôi phù hợp với Lee và cs (2008) [109], Polyzos và cs (2013) [104], Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016) [40]. Các tác giả này đều chọn đáp ứng cao là số nang noãn  $> 15$  noãn. Nhưng kết quả của chúng tôi thấp hơn kết quả của Ocal và cs (2011), Arce và cs (2013) điều này có thể giải thích ngưỡng đáp ứng cao của 2 tác giả này chọn là  $> 19$  noãn khả năng quá kích buồng trứng sẽ rất cao. Hơn nữa, sự khác biệt về ngưỡng AMH giữa các nghiên cứu các nước khác nhau có thể còn do đặc điểm dân số nghiên cứu khác nhau [103], [105], [177].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy AMH có giá trị tiên đoán cao cho đáp ứng buồng trứng cao và AMH là đáng tin cậy với các ngưỡng lựa chọn có độ đặc hiệu và độ nhạy phù hợp. Tuy nhiên, việc lựa chọn 1 điểm cắt với độ nhạy và độ đặc hiệu thích hợp đòi hỏi phải đánh giá lợi ích cuối cùng so với tác hại của việc phân loại sai có thể có của một bệnh nhân.

Với dự đoán đáp ứng buồng trứng cao, độ nhạy có vai trò quan trọng hơn độ đặc hiệu vì việc không tiên lượng được đáp ứng cao hay bỏ sót bệnh nhân có nguy cơ quá kích buồng trứng có thể đưa đến hậu quả nghiêm trọng. Bệnh nhân quá kích buồng trứng nặng, tốn kém thời gian và chi phí điều trị cao, hơn nữa có nguy cơ ảnh hưởng đến tính mạng người bệnh.

Trước một xét nghiệm nồng độ AMH cao có thể người chỉ định liệu thuốc sẽ cân nhắc cho liều FSH khởi đầu thấp hơn, có kế hoạch theo dõi sát hơn và dự phòng biến chứng quá kích buồng trứng.

**Bảng 4.5. Giá trị ngưỡng nồng độ AMH trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao của các nghiên cứu**

Nghiên cứu	n	AMH	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
Ocal (2011) [177]	695	4,6	90	71
Lee (2012) [150]	162	3,57	94,4	83,3
Arce (2013)[103]	759	3,9	78	67
Polyzos (2013) [104]	210	3,52	89,5	83,8
Ficicioglu (2014)[139]	290	3,07	82	78
Hamdine (2015) [105]	360	2,75	82	72
Aghssa (2015) [132]	105	6,95	75	84
Vương Thị Ngọc Lan (2016 ) [40]	820	3,57	83,7	79,8
Trần Thuỳ Anh (2017)	419	3,5	88,2	81,8

#### 4.3.2.3. FSH trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao

Trong bảng 3.24 phân tích mô hình hồi qui đa biến đánh giá các yếu tố liên quan đến sự đáp ứng của buồng trứng chúng tôi chia ra nhóm đáp ứng cao và nhóm đáp ứng không cao (bao gồm nhóm đáp ứng bình thường và đáp ứng kém) chúng tôi thấy nồng độ FSH ở nhóm đáp ứng cao là  $6,67 \pm 1,9$  IU/L khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) với nhóm đáp ứng không cao là  $5,93 \pm 1,54$  IU/L. Giá trị dưới đường cong ROC của FSH trong tiên lượng đáp ứng cao là 0,60.

Theo nghiên cứu của Broekmans và cs (2006) cho thấy FSH ít có giá trị trong dự đoán đáp ứng buồng trứng cao [38]. Trong khi nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016) cho thấy FSH tương quan nghịch với mức độ đáp

ứng buồng trứng và có giá trị trong đáp ứng buồng trứng cao với diện tích dưới đường cong là 0,72 [40].

Nghiên cứu của chúng tôi, FSH ít có giá trị tiên lượng đáp ứng cao với diện tích dưới đường cong AUC 0,60. Phân tích hồi qui đơn biến cho thấy tuổi, FSH, AMH, AFC có liên quan đến đáp ứng cao, nhưng khi phân tích hồi quy đa biến đã cho thấy tuổi và FSH không còn là yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng cao mà chỉ có AMH, AFC là liên quan đến đáp ứng buồng trứng cao.

FSH là hormon của tuyến yên tham gia vào trục dưới đồi – tuyến yên - buồng trứng, dựa vào cơ chế chế tiết đã cho thấy khi nồng độ FSH tăng cao dự trữ buồng trứng giảm và có nguy cơ đáp ứng kém, nhưng điều ngược lại không đúng, nồng độ FSH thấp không cho biết dự trữ buồng trứng còn tốt, và đáp ứng cao với kích thích buồng trứng.

Theo Hiệp hội y học sinh sản hoa kỳ năm 2012 và một phân tích gộp của Broekmans và cs (2006) gồm 37 nghiên cứu về giá trị của FSH trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém đã cho thấy, chỉ khi ở nồng độ rất cao thì FSH cơ bản mới có độ chính xác tương đối trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém và kết quả không có thai của điều trị, FSH ở nồng độ thấp không có giá trị lâm sàng trong dự đoán đáp ứng buồng trứng và đặc biệt không có giá trị trong tiên lượng đáp ứng buồng trứng cao [65], [38]. Như vậy trong lâm sàng bác sĩ điều trị sẽ cân nhắc có nên sử dụng xét nghiệm FSH thường quy để đánh giá dự trữ buồng trứng cho bệnh nhân TTON trước khi KTBT hay không, nhằm giảm chi phí và những bất tiện vì xét nghiệm này phải thực hiện vào đầu kỳ kinh. Hay xét nghiệm FSH chỉ nên thực hiện khi bệnh nhân vô kinh để tìm nguyên nhân, phân loại suy buồng trứng do suy trung tâm hay suy buồng trứng tại chỗ [40].



#### 4.3.2.4 AFC trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao

Nghiên cứu của chúng tôi, ở bảng 3.23, 3.24 và biểu đồ 3.9 khi phân tích đa biến vẽ đường cong ROC cho thấy số nang thứ cấp trung bình của nhóm đáp ứng buồng trứng cao là  $19,75 \pm 7,1$  nang, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không đáp ứng cao là  $11,35 \pm 5,32$  nang. Điểm cắt AFC  $\geq 14$  nang dự báo đáp ứng buồng trứng cao với độ nhạy 83,6% và độ đặc hiệu là 91,5%. Mô hình phân tích hồi quy đa biến cho thấy AFC có giá trị tiên lượng đáp ứng cao với diện tích dưới đường cong là 0,84 phù hợp với nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016) diện tích dưới đường cong của AFC là 0,86 và nhóm đáp ứng cao có AFC là  $17,2 \pm 6,7$  nang, điểm cắt AFC  $> 12$  dự báo đáp ứng buồng trứng cao với độ nhạy 79,2% độ đặc hiệu là 81,7% [40].

Theo Hamdine và cs (2015) khi AFC  $< 10$  nang, cơ hội có thai thấp và tỉ lệ hủy bỏ chu kỳ cao và liều FSH dùng cao hơn mà thu được số noãn thấp hơn khi so sánh với những phụ nữ có AFC  $> 11$  nang [105].

Trong nghiên cứu của La Marca và cs (2014), AFC  $> 16$  cho độ nhạy là 89% và độ đặc hiệu là 92%, mô hình tính liều gonadotropin theo AFC là tương đương với tính liều theo AMH và ông khuyên: nên sử dụng mô hình chỉ dựa vào AFC có lợi là vừa siêu âm kiểm tra buồng trứng vừa đếm nang thứ cấp và định liều gonadotropin luôn [108], [147].

**Bảng 4.6. Giá trị ngưỡng AFC trong dự đoán đáp ứng buồng trứng cao của các nghiên cứu.**

Nghiên cứu	N	AFC	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
Kwee (2007) [178]	110	14	81	89
Aflatoonian (2009) [179]	159	16	89	92
Ocal (2011) [177]	80	8	78	65
Vương Thị Ngọc Lan (2016) [40]	820	12	79,2	81,7
Trần Thùy Anh (2017)	419	14	83,6	91,5

#### 4.3.2.5 So sánh giá trị của các yếu tố tiên lượng trong đáp ứng buồng trứng cao

Nghiên cứu của chúng tôi bảng 3.23 phân tích đơn biến cho thấy các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng cao là tuổi, thời gian vô sinh, tổng liều FSH, nồng độ E2 ngày hCG, AMH, FSH và AFC. Tuy nhiên, khi phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến đáp ứng cao thấy chỉ có AMH và AFC, nồng độ E2 ngày hCG là liên quan đến đáp ứng cao với kích thích buồng trứng.

Ở biểu đồ 3.9 phân tích và vẽ đường cong ROC cho thấy đối với đáp ứng cao, 4 yếu tố dự báo trước khi KTBT là FSH, AFC, AMH và tuổi. Kết quả cho thấy AMH, AFC, có giá trị dự báo rất tốt đối với đáp ứng buồng trứng cao với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) tương ứng là 0,84; 0,84. Trong khi đó FSH và tuổi có giá trị dự báo với AUC tương ứng là 0,61; 0,62. Tiến hành kiểm định 2 giá trị AUC của AMH, AFC theo phương pháp Delong không cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $z < 1,96$ ;  $p > 0,05$ ), do đó giá trị dự báo mức độ đáp ứng buồng trứng của 2 yếu tố này là tương đương nhau. Tuy nhiên khi so sánh AUC của AMH, AFC với FSH và tuổi cũng theo phương pháp Delong thì cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $z > 1,96$ ;  $p < 0,05$ ) [162].

Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016), để dự đoán đáp ứng buồng trứng mô hình đa biến phối hợp AMH và AFC có diện tích dưới đường cong ROC cao hơn có ý nghĩa thống kê so với AMH, AFC đơn thuần. Và Vương Thị Ngọc Lan kết luận việc phối hợp 2 xét nghiệm AMH và AFC làm tăng khả năng dự báo đối với đáp ứng buồng trứng cao[40].

Nghiên cứu của Arce và cs (2013) AMH có giá trị tốt nhất đối với đáp ứng cao với diện tích dưới đường cong AUC là 0,81 nhưng FSH có giá trị tốt hơn AFC trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao. Nghiên cứu của ông cho thấy nồng độ AMH có giá trị tiên lượng tương đương với sự kết hợp giữa AMH và FSH trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao [103].

Phân tích gộp của Broer và cs (2011), cho thấy AMH có giá trị tương AFC trong dự đoán đáp ứng cao [123]. Theo Wiweko và cs (2013), nồng độ AMH thay đổi sớm hơn AFC và FSH nên AMH dự báo sớm hơn cho tuổi sinh học vì vậy trong lâm sàng sẽ dự báo tốt hơn cho đáp ứng buồng trứng [62]. Nghiên cứu của Ficicioglu và cs (2014), nồng độ AMH tốt hơn tuổi và AFC trong dự báo quá kích buồng trứng [139].

Theo Hamdine và cs (2015), AMH dự báo đáp ứng buồng trứng cao tốt nhất với diện tích đường cong là 0,87 và Hamdine cũng đưa ra kết luận AMH có giá trị tiên lượng đáp ứng buồng trứng, tuy nhiên AMH dự báo đáp ứng buồng trứng cao tốt hơn dự báo đáp ứng kém [105]. Tương tự La Marca và cs (2013) cho rằng AMH là đáng tin cậy cho dự báo đáp ứng cao và quá kích buồng trứng [108].

Như vậy hầu hết các nghiên cứu khác đều thấy AMH rất có giá trị trong dự báo đáp ứng cao, tiếp đến là AFC và FSH, tuổi. Điều này cũng dễ dàng được giải thích, khác với đáp ứng buồng trứng kém số nang thứ cấp ít, trong khi đáp ứng buồng trứng cao với dự trữ buồng trứng tốt khi số nang thứ cấp > 10 nang ở mỗi buồng trứng sẽ làm tăng sai số giữa các người làm và giữa các lần siêu âm khác nhau.

#### ***4.3.3 Sử dụng giá trị ngưỡng của các yếu tố tiên lượng đáp ứng buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm***

Theo La Marca và cs (2014), một yếu tố quan trọng trong khi sử dụng các yếu tố dự báo đáp ứng buồng trứng là điểm cắt nào với độ nhạy và độ đặc hiệu tốt nhất được sử dụng. Giá trị AMH, AFC là đáng tin cậy, tuy nhiên việc lựa chọn 1 điểm cắt với mức độ thích hợp đòi hỏi phải đánh giá lợi ích cuối cùng so với tác hại của việc phân loại sai có thể có của từng bệnh nhân [147]. Ví dụ giá trị ngưỡng AMH trong dự báo đáp ứng cao trong nghiên cứu của chúng tôi là 3,5 mg/ml với độ nhạy là 88,2% và độ đặc hiệu là 81,8%. Nghiên cứu của

Ficicioglu và cs (2014) đáp ứng cao ngưỡng 3,07 ng/ml được hiển thị cho kết quả với độ nhạy là 83% và độ đặc hiệu 78% hay trong nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016) ngưỡng AMH > 3,57 ng/ml dự báo đáp ứng cao với độ nhạy 83,7% và độ đặc hiệu là 79,8% nghĩa là khi bệnh nhân có nồng độ AMH trên ngưỡng này được coi là nhóm có dự trữ buồng trứng tốt, khả năng sẽ đáp ứng cao khi KTBT dẫn đến nguy cơ quá kích buồng trứng nên cần cân nhắc lựa chọn phác đồ điều trị, liều FSH phù hợp, phải giám sát theo dõi cẩn thận, giảm liều thuốc KTBT khi cần, tiêm GnRH trưởng thành noãn có kế hoạch đông phôi toàn bộ để tránh quá kích buồng trứng [139], [40].

Hay đối với nhóm đáp ứng kém nghiên cứu của chúng tôi điểm cắt AMH < 1,2 ng/ml có giá trị dự báo đáp ứng kém với độ nhạy 84,9% và độ đặc hiệu 86,5%, nghiên cứu của Ficicioglu và cs (2014) ,ngưỡng AMH < 0,66 ng/ml dự báo đáp ứng kém, nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016), AMH < 1,25 cho độ nhạy 86,7% và độ đặc hiệu 84,8%, những bệnh nhân có AMH dưới ngưỡng này cần xem xét dùng liều thuốc FSH cao, cân nhắc sử dụng phác đồ điều trị nhằm tránh phải huỷ chu kỳ do không có noãn và có kế hoạch tư vấn cho người bệnh [139], [40].

Dự đoán đáp ứng buồng trứng kém hay đáp ứng cao cho phép nhà lâm sàng đưa đến cho người phụ nữ những thông tin chính xác được xem như là biết trước kịch bản của quá trình làm TTTON. Người bệnh sẽ được nhận những thông tin về việc có thể phải điều trị kéo dài, nguy cơ huỷ chu kỳ hay quá kích buồng trứng giảm khả năng thành công [108]. Tuy nhiên, các kết quả này cần được diễn giải một cách thận trọng. Ngưỡng đáp ứng kém không nên sử dụng như là tiêu chí để từ chối điều trị cho một phụ nữ vì xét nghiệm có thể dương tính giả làm cho người bệnh mất cơ hội điều trị thành công bằng noãn của mình. Do đó các xét nghiệm đánh giá dự trữ buồng trứng không bình thường chỉ nên sử dụng như là một công cụ hỗ trợ bác sĩ lâm sàng trong

việc tư vấn cho bệnh nhân về khả năng thành công của chu kỳ điều trị và lựa chọn kế hoạch điều trị tối ưu [139].

Sau nhiều thập kỷ sử dụng thuốc và các phác đồ kích thích buồng trứng trong TTTON. Hiện nay, có một điều rất rõ ràng rằng không có một phương pháp nào có thể phù hợp cho tất cả mọi người. Cá thể hóa điều trị, không phải là mới trong y học, mặc dù khái niệm này là tương đối mới trong y học sinh sản. Nhiều yếu tố đánh giá dự trữ buồng trứng được hoàn thiện, cải tiến trong phương pháp đo lường đã tăng độ chính xác và độ tin cậy. Với một số lượng lớn các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đã hỗ trợ quan điểm cho rằng cá thể hóa trong TTTON là một xu hướng điều trị đầy hứa hẹn.

Đáp ứng buồng trứng trong TTTON là một vấn đề phức tạp nhưng chúng ta đã biết được những phần quan trọng nhất của vấn đề này là các yếu tố đánh giá dự trữ buồng trứng. Với các phép đo chính xác của các yếu tố này đã cho phép một ước tính khoa học về số lượng các nang có khả năng đáp ứng với kích thích buồng trứng. Các nghiên cứu được công bố cho thấy vai trò quan trọng của cả AFC và AMH trong dự đoán những mức độ đáp ứng của buồng trứng và là cơ sở cho việc cá thể hoá trong điều trị. Đây là cơ sở cho việc lựa chọn phác đồ điều trị và điều chỉnh liều gonadotrophin phù hợp cho từng phụ nữ [146].

Mục tiêu cuối cùng là sự lựa chọn ra một cách thức hiệu quả để KTBT đưa lại đáp ứng phù hợp, đảm bảo được sự cân bằng giữa nguy cơ đáp ứng buồng trứng kém và đáp ứng buồng trứng cao. Những lợi ích của việc cá thể hóa điều trị có thể bao gồm cả việc giảm nguy cơ quá kích buồng trứng, giảm tỷ lệ ngừng điều trị giữa chừng, cũng như giảm gánh nặng về tinh thần và chi phí điều trị cho người bệnh.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 419 chu kỳ điều trị thụ tinh trong ống nghiệm lần đầu, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

### 1. Đánh giá kết quả kích thích buồng trứng của bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm

#### ❖ *Đáp ứng buồng trứng*

- Tỷ lệ đáp ứng cao là 26,2%
- Đáp ứng bình thường là 65,9%
- Đáp ứng kém là 7,9%

#### ❖ *Số ngày dùng FSH trung bình là $9,75 \pm 1,00$ ngày.*

#### ❖ *Số noãn thu được trung bình là $12,2 \pm 7,4$ noãn.*

#### ❖ *Nồng độ progesterone ngày tiêm hCG*

- Nhóm phác đồ ngắn là  $2,79 \pm 1,42$  nmol/l;
- Nhóm phác đồ dài là  $2,69 \pm 1,48$  nmol/l
- Nhóm phác đồ đối vận là  $3,68 \pm 2,95$  nmol/l.
- Nồng độ progesterone trung bình nhóm phác đồ dài thấp hơn nhóm phác đồ đối vận có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

### 2. Phân tích giá trị tiên lượng của 4 yếu tố: Tuổi, AMH, FSH, AFC đối với sự đáp ứng của buồng trứng.

#### ❖ *Giá trị của tuổi, AMH, FSH, AFC trong dự báo đáp ứng buồng trứng kém*

- Tuổi  $\geq 37$  với độ nhạy 69,6% , độ đặc hiệu 78,6%.
- AMH  $\leq 1,2$  ng/ml với độ nhạy 84,8% , độ đặc hiệu 86,5% ,
- AFC  $\leq 4$  nang với độ nhạy 81,8% , độ đặc hiệu 87,2%.
- FSH  $\geq 9,1$  IU/L với độ nhạy 61,6% , độ đặc hiệu 90,9%.

- ◆ AFC, AMH đều có giá trị dự báo tốt như nhau đối với đáp ứng buồng trứng kém, diện tích dưới đường cong ROC (AUC) tương ứng là 0,85; 0,84.
- ◆ FSH và tuổi có giá trị dự báo tương đối tốt với đáp ứng buồng trứng kém AUC tương ứng là 0,70; 0,69.
- ◆ AFC và AMH có giá trị hơn FSH và tuổi trong dự báo đáp ứng buồng trứng kém.

❖ **Giá trị của tuổi, AMH, FSH, AFC trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao**

- Tuổi  $\leq 34$  với độ nhạy 76%, độ đặc hiệu 41%.
- AMH  $\geq 3,5$  ng/ml với độ nhạy 88,2%, độ đặc hiệu 81,8%
- AFC  $\geq 14$  với độ nhạy 83,6%, độ đặc hiệu 91,5%.
- FSH  $\leq 7,2$  IU/L với độ nhạy 82%, độ đặc hiệu 54%
- ◆ AMH, AFC, có giá trị dự báo tốt đối với đáp ứng buồng trứng cao, diện tích dưới đường cong ROC (AUC) tương ứng là 0,84; 0,84.
- ◆ FSH và tuổi ít có giá trị dự báo đáp ứng buồng trứng cao với AUC tương ứng là 0,61; 0,62.
- ◆ AFC và AMH có giá trị hơn FSH và tuổi trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao

## **KIẾN NGHỊ**

Từ kết quả nghiên cứu này, chúng tôi đưa ra một số kiến nghị sau:

1. Sử dụng thường quy xét nghiệm AMH và chỉ số AFC, cân nhắc giảm xét nghiệm nồng độ FSH ngày đầu kỳ kinh trong đánh giá dự trữ buồng trứng nhằm giảm chi phí và hạn chế sự bất tiện cho người bệnh.
2. Phối hợp kết quả AMH và AFC trong dự đoán đáp ứng buồng trứng của từng bệnh nhân. Đối với chỉ số AFC nên siêu âm đếm nang thứ cấp lúc bắt đầu kích thích buồng trứng đặc biệt là những phụ nữ tiên lượng đáp ứng kém hoặc cao, để định liều gonadotropin và tư vấn cho người bệnh về nguy cơ đáp ứng buồng trứng bất thường.



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Claman P, Domingo M, Garner P, et al, (1993). Natural cycle in vitro fertilization-embryo transfer at the University of Ottawa: an inefficient therapy for tubal infertility. *Fertil Steril.* 60(2), 298-302.
2. Sunkara, S.K., V. Rittenberg, N. Raine-Fenning, et al, (2011). Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod.* 26(7), 1768-74.
3. Van der Gaast, M.H., N.G. Beckers, K. Beier-Hellwig, et al, (2002). Ovarian stimulation for IVF and endometrial receptivity--the missing link. *Reprod Biomed Online.* 5 Suppl 1, 36-43.
4. Borini A, Lagalla C, Bonu MA, et al, (2006). Cumulative pregnancy rates resulting from the use of fresh and frozen oocytes: 7 years' experience. *Reprod Biomed Online.* 12(4).
5. Tarlatzis, B.C., L. Zepiridis, G. Grimbizis, et al, (2003). Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 9(1), 61-76.
6. Meniru GI, Craft IL, (1997). Utilization of retrieved oocytes as an index of the efficiency of superovulation strategies for in-vitro fertilization treatment. *Human Reproduction.* 12(10), 2129-2132.
7. Van Rooij, I.A., F.J. Broekmans, G.J. Scheffer, et al, (2005). Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril.* 83(4), 979-87.
8. Joo, B.S., S.H. Park, B.M. An, et al, (2010). Serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation influence the pregnancy outcome of in vitro fertilization in a concentration-dependent manner. *Fertil Steril.* 93(2), 442-6.

9. Eldar - Geva T, Ben - chetrit A, Spitz I.M, 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*. 3178 - 3183.
10. Kwee J, Schats R, McDonnell J, et al, (2006). The clomiphene citrate challenge test versus the exogenous follicle-stimulating hormone ovarian reserve test as a single test for identification of low responders and hyperresponders to in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 85(6), 1714-22.
11. Nikolaou D, Templeton A, (2004). Early ovarian ageing. 13(2), 126-133.
12. Nikolaou, D., A. Templeton, (2003). Early ovarian ageing: a hypothesis. Detection and clinical relevance. *Hum Reprod*. 18(6), 1137-9.
13. Nguyễn Thị Ngọc Phượng, (1999). Kích thích buồng trứng, *Hiếm muộn, vô sinh và kỹ thuật hỗ trợ sinh sản*. Nhà xuất bản thành phố Hồ Chí Minh.
14. Franks S, Murray MA, Jequier AM, et al, (1975). Incidence and significance of hyperprolactinaemia in women with amenorrhea. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 4(6), 597-607.
15. Macklon, N.S., R.L. Stouffer, L.C. Giudice, et al, (2006). The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev*. 27(2), 170-207.
16. Mohamed, K.A., W.A. Davies, H. Lashen, (2006). AntiMullerian hormone and pituitary gland activity after prolonged down-regulation with goserelin acetate. *Fertil Steril*. 86(5), 1515-7.
17. Scott, R.T., J.P. Toner, S.J. Muasher, et al, (1989). Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 51(4), 651-4.
18. Steven F.P, David L.O, (1996). *Reproductive physiology novak's Gynecology*. Williams Wilkins,.

19. Nguyễn Cận, Dương Tử Kỳ, (1974). *Sinh lý phụ khoa*. Nhà xuất bản Y học.
20. Freour, T., D. Masson, S. Mirallie, et al, (2008). Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. *Reprod Biomed Online*. 16(1), 96-102.
21. Phan Trường Duyệt (2003). Siêu âm theo dõi sự phát triển của nang noãn, *Chẩn đoán và điều trị vô sinh*. Nhà xuất bản Y học: Hà Nội.
22. Daniel R, Mishell Jr.C, (2001). Reproductive Endocrinology: Neuroendocrinology, Gonadotrophins, Sex Steroids, prostaglandins, Ovulation, Menstruation, Hormone Assay. Comprehensive. *Gynecology Philadelphia*.
23. Nguyễn Xuân Huy, (2004). Nghiên cứu kết quả thụ tinh trong ống nghiệm tại Bệnh viện phụ sản Trung ương năm 2003. *Luận văn thạc sỹ Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.
24. Wald T.V, Thornton K, (2007). Assisted reproductive technology, in *Reproductive Endocrinology and infertility*. Landes Bioscience: Texas, USA. 178-187.
25. Yao M.W, Schust D.J, (2002). Infertility, in *Novac's gynecology*. Lippincott Williams & Wilkins: USA. 973 - 1046.
26. Hồ Mạnh Tường, (2007). Kỹ thuật hỗ trợ sinh sản, *Y học sinh sản*.
27. Wang, J.G., G.S. Nakhuda, M.M. Guarnaccia, et al, (2007). Mullerian inhibiting substance and disrupted folliculogenesis in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 196(1), 77 e1-5.
28. Schoolcraft WB, (2001). *Embryo transfer*. UK: Martin Dun.
29. Havelock JC, Bradshaw KD, (2007). Ovulation induction, in *Reproductive Endocrinology and infertility*. Landes Bioscience: Texas, USA. 165-176.

30. Hoff, J.D., M.E. Quigley, S.S. Yen, (1983). Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 57(4), 792-6.
31. Macklon NS, Pieters MH, Fauser BC, (2001). Indications for IVF treatment: from diagnosis to prognosis”, *Textbook of assisted reproductive techniques*,. UK: Martin Dunitz.
32. Serono, (1999). Pharmacology of rFSH, in *Conceiving the possibilities in life, Product monograph*. 1-22.
33. Van der Gaast, M.H., M.J. Eijkemans, J.B. van der Net, et al, (2006). Optimum number of oocytes for a successful first IVF treatment cycle. *Reprod Biomed Online*. 13(4), 476-80.
34. Popovic-Todorovic B, Loft A, Bredkjaer H.E, et al, (2003). A prospective randomized clinical trial comparing an individual dose of recombinant FSH based on predictive factors versus a “standard” dose of 150 IU/day in “standard” subjects undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod* 18(11), 2275-2282
35. Goldenberg RL, Powell RD, Rosen SW, et al, (1976). Ovarian morphology in women with anosmia and hypogonadotropic hypogonadism. *American Journal of Obstetrics&Gynecology*. 126(1), 91-94.
36. Gonen, Y., H. Balakier, W. Powell, et al, (1990). Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 71(4), 918-22.
37. Andersen, A.N., H. Witjes, K. Gordon, et al, (2011). Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment. *Hum Reprod.* 26(12), 3413-23.

38. Broekmans, F.J., J. Kwee, D.J. Hendriks, et al, (2006). A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 12(6), 685-718.
39. Vương Thị Ngọc Lan, (1999). Sự phát triển của nang noãn, sự trưởng thành của noãn và sự rụng trứng, *Hiếm muộn - vô sinh và kỹ thuật hỗ trợ sinh sản*. Nhà xuất bản thành phố Hồ Chí Minh.
40. Vương Thị Ngọc Lan, (2016). Giá trị các xét nghiệm AMH, FSH và AFC dự đoán đáp ứng buồng trứng thụ tinh trong ống nghiệm. *Luận án Tiến sỹ Y học*, Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh.
41. Nguyễn Xuân Hợi, (2009). Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả kích thích buồng trứng và tỉ lệ thai lâm sàng trong IVF/ICSI. *Tài liệu Hội thảo các chuyên gia Vô sinh, Hội nội tiết Sinh sản và Vô sinh TPHCM*. 25-29.
42. Jayaprakasan, K., B. Campbell, J. Hopkisson, et al, (2010). A prospective, comparative analysis of anti-Mullerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 93(3), 855-64.
43. Vũ Minh Ngọc, (2006). Đánh giá kết quả của phác đồ dài kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. *Luận văn thạc sỹ Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.
44. Danforth, D.R., L.K. Arbogast, J. Mroueh, et al, (1998). Dimeric inhibin: a direct marker of ovarian aging. *Fertil Steril*. 70(1), 119-23.
45. Speroff L, Glass RH, Kase NG, (1999). Induction ovulation, *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Lippincott Williams & Wilkins: USA. 1097 - 1125.
46. Delvigne, A., S. Rozenberg, (2002). Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update*. 8(6), 559-77.

47. Kushnir O, Ben-Rafael Z, J. Shalev, et al, (1991). Hormonal profiles and follicular growth in cycles with imminent ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod.* 6(5), 665-9.
48. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, et al, (2005). Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. *Human Reproduction.* 20(3), 611-615.
49. Conn, P.M., W.F. Crowley, Jr., (1994). Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Annu Rev Med.* 45, 391-405.
50. Keck, C., R. Bassett, M. Ludwig, (2005). Factors influencing response to ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online.* 11(5), 562-9.
51. Salha, O., T. Dada, V. Sharma, (2001). Influence of body mass index and self-administration of hCG on the outcome of IVF cycles: a prospective cohort study. *Hum Fertil (Camb).* 4(1), 37-42.
52. Esinler, I., G. Bozdog, F. Aybar, et al, (2006). Outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection after laparoscopic cystectomy for endometriomas. *Fertil Steril.* 85(6), 1730-5.
53. Gelbaya, T.A., L.G. Nardo, C.T. Fitzgerald, et al, (2006). Ovarian response to gonadotropins after laparoscopic salpingectomy or the division of fallopian tubes for hydrosalpinges. *Fertil Steril.* 85(5), 1464-8.
54. Wellons, M.F., G.W. Bates, P.J. Schreiner, et al, (2013). Antral follicle count predicts natural menopause in a population-based sample: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Women's Study. *Menopause.* 20(8), 825-30.
55. Trần Thị Phương Mai, Nguyễn Thị Ngọc Phượng và cộng sự, (2000). *Hiếm muộn – vô sinh và kỹ thuật hỗ trợ sinh sản*. Nhà xuất bản Hà Nội.
56. TeVelde, E.R., P.L. Pearson, (2002). The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update.* 8(2), 141-54.

57. Bancsi, L.F., F.J. Broekmans, M.J. Eijkemans, et al, (2002). Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 77(2), 328-36.
58. Hansen, K.R., G.M. Hodnett, N. Knowlton, et al, (2011). Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril.* 95(1), 170-5.
59. Kwee, J., R. Schats, J. McDonnell, et al, (2008). Evaluation of anti-Mullerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 90(3), 737-43.
60. Watt, A.H., A.T. Legedza, E.S. Ginsburg, et al, (2000). The prognostic value of age and follicle-stimulating hormone levels in women over forty years of age undergoing in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet.* 17(5), 264-8.
61. Seifer, D.B., E.T. Golub, G. Lambert-Messerlian, et al, (2009). Variations in serum mullerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women. *Fertil Steril.* 92(5), 1674-8.
62. Wiweko, B., D.M. Prawesti, A. Hestiantoro, et al, (2013). Chronological age vs biological age: an age-related normogram for antral follicle count, FSH and anti-Mullerian hormone. *J Assist Reprod Genet.* 30(12), 1563-7.
63. La Marca, A., E. Spada, G. Sighinolfi, et al, (2011). Age-specific nomogram for the decline in antral follicle count throughout the reproductive period. *Fertil Steril.* 95(2), 684-8.
64. 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, 118.

65. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., (2012). Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril.* 98(6), 1407-15.
66. Charleston, J.S., K.R. Hansen, A.C. Thyer, et al, (2007). Estimating human ovarian non-growing follicle number: the application of modern stereology techniques to an old problem. *Hum Reprod.* 22(8), 2103-10.
67. Almog, B., F. Shehata, E. Shalom-Paz, et al, (2011). Age-related normogram for antral follicle count: McGill reference guide. *Fertil Steril.* 95(2), 663-6.
68. Broekmans FJ, Faddy MJ, Scheffer G, et al, (2004). Antral follicle counts are related to age at natural fertility loss and age at menopause. *Menopause.* 11(6), 607-614.
69. Freour, T., D. Masson, L. Dessolle, et al, (2012). Ovarian reserve and in vitro fertilization cycles outcome according to women smoking status and stimulation regimen. *Arch Gynecol Obstet.* 285(4), 1177-82.
70. Deb, S., B.K. Campbell, C. Pincott-Allen, et al, (2012). Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Mullerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 39(5), 574-80.
71. Bentzen, J.G., J.L. Forman, A. Pinborg, et al, (2012). Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online.* 25(6), 612-9.
72. Deb, S., B.K. Campbell, J.S. Clewes, et al, (2013). Intracycle variation in number of antral follicles stratified by size and in endocrine markers of ovarian reserve in women with normal ovulatory menstrual cycles. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 41(2), 216-22.



73. Hansen, K.R., J.L. Morris, A.C. Thyer, et al, (2003). Reproductive aging and variability in the ovarian antral follicle count: application in the clinical setting. *Fertil Steril*. 80(3), 577-83.
74. Arce J. C, La Marca A, Klein B. M, et al, (2013). Reply of the authors. *Fertil Steril* 100, 10.
75. Deb, S., K. Jayaprakasan, B.K. Campbell, et al, (2009). Intraobserver and interobserver reliability of automated antral follicle counts made using three-dimensional ultrasound and SonoAVC. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 33(4), 477-83.
76. Jayaprakasan, K., B.K. Campbell, J.F. Hopkisson, et al, (2008). Effect of pituitary desensitization on the early growing follicular cohort estimated using anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod*. 23(11), 2577-83.
77. Merce, L.T., B. Gomez, V. Engels, et al, (2005). Intraobserver and interobserver reproducibility of ovarian volume, antral follicle count, and vascularity indices obtained with transvaginal 3-dimensional ultrasonography, power Doppler angiography, and the virtual organ computer-aided analysis imaging program. *J Ultrasound Med*. 24(9), 1279-87.
78. Elter, K., A. Sismanoglu, F. Durmusoglu, (2005). Intercycle variabilities of basal antral follicle count and ovarian volume in subfertile women and their relationship to reproductive aging: a prospective study. *Gynecol Endocrinol*. 20(3), 137-43.
79. Van Disseldorp, J., C.B. Lambalk, J. Kwee, et al, (2010). Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod*. 25(1), 221-7.

80. Knez, J., B. Kovacic, M. Medved, et al, (2015). What is the value of anti-Mullerian hormone in predicting the response to ovarian stimulation with GnRH agonist and antagonist protocols? *Reprod Biol Endocrinol.* 13, 58.
81. Broekmans, F.J., D. de Ziegler, C.M. Howles, et al, (2010). The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril.* 94(3), 1044-51.
82. Ficicioglu, C., T. Kutlu, E. Baglam, et al, (2006). Early follicular antimullerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 85(3), 592-6.
83. Grondahl, M.L., M.E. Nielsen, M.B. Dal Canto, et al, (2011). Anti-Mullerian hormone remains highly expressed in human cumulus cells during the final stages of folliculogenesis. *Reprod Biomed Online.* 22(4), 389-98.
84. Jeppesen, J.V., R.A. Anderson, T.W. Kelsey, et al, (2013). Which follicles make the most anti-Mullerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod.* 19(8), 519-27.
85. Weenen, C., J.S. Laven, A.R. Von Bergh, et al, (2004). Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod.* 10(2), 77-83.
86. Iglesias, C., M. Banker, N. Mahajan, et al, (2014). Ethnicity as a determinant of ovarian reserve: differences in ovarian aging between Spanish and Indian women. *Fertil Steril.* 102(1), 244-9.
87. Bleil, M.E., S.E. Gregorich, N.E. Adler, et al, (2014). Race/ethnic disparities in reproductive age: an examination of ovarian reserve estimates across four race/ethnic groups of healthy, regularly cycling women. *Fertil Steril.* 101(1), 199-207.

88. Ferraretti, A.P., A. La Marca, B.C. Fauser, et al, (2011). ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 26(7), 1616-24.
89. Iliodromiti, S., R.A. Anderson, S.M. Nelson, (2015). Technical and performance characteristics of anti-Mullerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Hum Reprod Update.* 21(6), 698-710.
90. Nelson, S.M., E.E. Telfer, R.A. Anderson, (2013). The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum Reprod Update.* 19(1), 67-83.
91. Dolleman, M., W.M. Verschuren, M.J. Eijkemans, et al, (2013). Reproductive and lifestyle determinants of anti-Mullerian hormone in a large population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 98(5), 2106-15.
92. Anderson, E.L., A. Fraser, W. McNally, et al, (2013). Anti-mullerian hormone is not associated with cardiometabolic risk factors in adolescent females. *PLoS One.* 8(5), e64510.
93. Freour, T., S. Mirallie, K. Bach-Ngohou, et al, (2007). Measurement of serum anti-Mullerian hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA: comparison and relevance in assisted reproduction technology (ART). *Clin Chim Acta.* 375(1-2), 162-4.
94. Anderson, R.A., A.P. Themmen, A. Al-Qahtani, et al, (2006). The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod.* 21(10), 2583-92.
95. Hagen, C.P., K. Sorensen, R.A. Anderson, et al, (2012). Serum levels of antimullerian hormone in early maturing girls before, during, and after suppression with GnRH agonist. *Fertil Steril.* 98(5), 1326-30.

96. Kallio, S., J. Puurunen, A. Ruukonen, et al, (2013). Antimullerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. *Fertil Steril.* 99(5), 1305-10.
97. Nelson, S.M., F. Stewart, R. Fleming, et al, (2010). Longitudinal assessment of antimullerian hormone during pregnancy-relationship with maternal adiposity, insulin, and adiponectin. *Fertil Steril.* 93(4), 1356-8.
98. Su, H.I., K. Maas, P.M. Sluss, et al, (2013). The impact of depot GnRH agonist on AMH levels in healthy reproductive-aged women. *J Clin Endocrinol Metab.* 98(12), E1961-6.
99. Jayaprakasan, K., K.F. Walker, J.S. Clewes, et al, (2007). 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.* 29(3), 335-41.
100. Dewailly, D., H. Gronier, E. Poncelet, et al, (2011). Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 26(11), 3123-9.
101. Iliodromiti, S., T.W. Kelsey, R.A. Anderson, et al, (2013). Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab.* 98(8), 3332-40.
102. Lauritsen, M.P., J.G. Bentzen, A. Pinborg, et al, (2014). The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod.* 29(4), 791-801.
103. Arce, J.C., A. La Marca, B. Mirner Klein, et al, (2013). Antimullerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertil Steril.* 99(6), 1644-53.

104. Polyzos, N.P., H. Tournaye, L. Guzman, et al, (2013). Predictors of ovarian response in women treated with corifollitropin alfa for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 100(2), 430-7.
105. Hamdine, O., M.J. Eijkemans, E.W. Lentjes, et al, (2015). Ovarian response prediction in GnRH antagonist treatment for IVF using anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod.* 30(1), 170-8.
106. Nelson, S.M., R.W. Yates, R. Fleming, (2007). Serum anti-Mullerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles--implications for individualization of therapy. *Hum Reprod.* 22(9), 2414-21.
107. Al-Azemi, M., S.R. Killick, S. Duffy, et al, (2011). Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction. *Hum Reprod.* 26(2), 414-22.
108. La Marca, A., V. Grisendi, S. Giulini, et al, (2013). Individualization of the FSH starting dose in IVF/ICSI cycles using the antral follicle count. *J Ovarian Res.* 6(1), 11.
109. Lee, T.H., C.H. Liu, C.C. Huang, et al, (2008). Serum anti-Mullerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod.* 23(1), 160-7.
110. Kwee J, Schats R, McDonnell J, et al, (2008). Evaluation of anti-Mullerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 90(3), 737-43.
111. Fanchin, R., J. Taieb, D.H. Lozano, et al, (2005). High reproducibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod.* 20(4), 923-7.

112. Gigli, I., R.A. Cushman, C.M. Wahl, et al, (2005). Evidence for a role for anti-Mullerian hormone in the suppression of follicle activation in mouse ovaries and bovine ovarian cortex grafted beneath the chick chorioallantoic membrane. *Mol Reprod Dev.* 71(4), 480-8.
113. Hehenkamp, W.J., C.W. Looman, A.P. Themmen, et al, (2006). Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab.* 91(10), 4057-63.
114. La Marca, A., G. Stabile, A.C. Artenisio, et al, (2006). Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod.* 21(12), 3103-7.
115. Tsepelidis, S., F. Devreker, I. Demeestere, et al, (2007). Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod.* 22(7), 1837-40.
116. Hadlow, N., K. Longhurst, A. McClements, et al, (2013). Variation in antimullerian hormone concentration during the menstrual cycle may change the clinical classification of the ovarian response. *Fertil Steril.* 99(6), 1791-7.
117. Kissell, K.A., M.R. Danaher, E.F. Schisterman, et al, (2014). Biological variability in serum anti-Mullerian hormone throughout the menstrual cycle in ovulatory and sporadic anovulatory cycles in eumenorrheic women. *Hum Reprod.* 29(8), 1764-72.
118. Overbeek, A., F.J. Broekmans, W.J. Hehenkamp, et al, (2012). Intra-cycle fluctuations of anti-Mullerian hormone in normal women with a regular cycle: a re-analysis. *Reprod Biomed Online.* 24(6), 664-9.
119. Sowers, M., D. McConnell, K. Gast, et al, (2010). Anti-Mullerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. *Fertil Steril.* 94(4), 1482-6.

120. Lê Việt 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 án kích thích buồng trứng ở bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm. *Tạp chí Phụ Sản*. 11(4), 20-25.
121. Nardo, L.G., T.A. Gelbaya, H. Wilkinson, et al, (2009). Circulating basal anti-Mullerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 92(5), 1586-93.
122. Broer, S.L., J. van Disseldorp, K.A. Broeze, et al, (2013). Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update*. 19(1), 26-36.
123. Broer, S.L., M. Dolleman, B.C. Opmeer, et al, (2011). AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 17(1), 46-54.
124. Vollenhoven, B., T. Osianlis, J. Catt, (2008). Is there an ideal stimulation regimen for IVF for poor responders and does it change with age? *J Assist Reprod Genet*. 25(11-12), 523-9.
125. Yates, A.P., O. Rustamov, S.A. Roberts, et al, (2011). Anti-Mullerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF. *Hum Reprod*. 26(9), 2353-62.
126. La Marca, A., E. Papaleo, V. Grisendi, et al, (2012). Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles. *BJOG*. 119(10), 1171-9.

127. Gleicher, N., A. Kim, V. Kushnir, et al, (2013). Clinical relevance of combined FSH and AMH observations in infertile women. *J Clin Endocrinol Metab.* 98(5), 2136-45.
128. Mutlu, M.F., M. Erdem, A. Erdem, et al, (2013). Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-Mullerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles. *J Assist Reprod Genet.* 30(5), 657-65.
129. EHSRE Capri Workshop Group, (2005). Fertility and Ageing. *Human Reproduction Update* 11. 261-276.
130. Fang, T., Z. Su, L. Wang, et al, (2015). Predictive value of age-specific FSH levels for IVF-ET outcome in women with normal ovarian function. *Reprod Biol Endocrinol.* 13, 63.
131. The European Recombinant Human LH Study Group, (1998). Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study.. *J Clin Endocrinol Metab.* 83(5), 1507-14.
132. Aghssa, M.M., A.M. Tarafdari, E.S. Tehraninejad, et al, (2015). Optimal cutoff value of basal anti-mullerian hormone in iranian infertile women for prediction of ovarian hyper-stimulation syndrome and poor response to stimulation. *Reprod Health.* 12, 85.
133. Panchal, S., C. Nagori, (2012). Comparison of anti-mullerian hormone and antral follicle count for assessment of ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci.* 5(3), 274-8.
134. Barbakadze, L., J. Kristesashvili, N. Khonelidze, et al, (2015). The correlations of anti-mullerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count in different age groups of infertile women. *Int J Fertil Steril.* 8(4), 393-8.



135. Al-Inany, H.G., M.A. Youssef, M. Aboulghar, et al, (2011). Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* (5), CD001750.
136. Milton L, Pasquale P. Poor responders: How to define diagnose and treat?
137. Lolis, D.E., O. Tsolas, I.E. Messinis, (1995). The follicle-stimulating hormone threshold level for follicle maturation in superovulated cycles. *Fertil Steril.* 63(6), 1272-7.
138. Messinis, I.E., A.A. Templeton, (1990). The importance of follicle-stimulating hormone increase for folliculogenesis. *Hum Reprod.* 5(2), 153-6.
139. Ficicioglu, C., P.O. Cenksoy, G. Yildirim, et al, (2014). Which cut-off value of serum anti-Mullerian hormone level can predict poor ovarian reserve, poor ovarian response to stimulation and in vitro fertilization success? A prospective data analysis. *Gynecol Endocrinol.* 30(5), 372-6.
140. Elnashar, A.M., (2010). Progesterone rise on the day of HCG administration (premature luteinization) in IVF: an overdue update. *J Assist Reprod Genet.* 27(4), 149-55.
141. Shulman, A., Y. Ghetler, Y. Beyth, et al, (1996). The significance of an early (premature) rise of plasma progesterone in in vitro fertilization cycles induced by a "long protocol" of gonadotropin releasing hormone analogue and human menopausal gonadotropins. *J Assist Reprod Genet.* 13(3), 207-11.
142. Hofmann, G.E., J. Khoury, C.A. Johnson, et al, (1996). Premature luteinization during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization-embryo transfer has no impact on pregnancy outcome. *Fertil Steril.* 66(6), 980-6.
143. Bosch, E., I. Valencia, E. Escudero, et al, (2003). Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 80(6), 1444-9.

144. Yovel, I., Y. Yaron, A. Amit, et al, (1995). High progesterone levels adversely affect embryo quality and pregnancy rates in in vitro fertilization and oocyte donation programs. *Fertil Steril*. 64(1), 128-31.
145. Silverberg K.M, Burns W.N, Olive D.N, et al, (1991). Serum Progesterone Levels Predict Success of in Vitro Fertilization/Embryo Transfer in Patients Stimulated with Leuprolide Acetate and Human Menopausal Gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab*. 73, 797-803.
146. Badawy, A., A. Wageah, M. El Gharib, et al, (2011). Prediction and diagnosis of poor ovarian response: the dilemma. *J Reprod Infertil*. 12(4), 241-8.
147. La Marca, A., S.K. Sunkara, (2014). Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update*. 20(1), 124-140.
148. Riggs, R.M., E.H. Duran, M.W. Baker, et al, (2008). Assessment of ovarian reserve with anti-Mullerian hormone: a comparison of the predictive value of anti-Mullerian hormone, follicle-stimulating hormone, inhibin B, and age. *Am J Obstet Gynecol*. 199(2), 202 e1-8.
149. Lee R.K, Wu F.S.Y, Lin M.H, et al, (2011). The predictability of serum anti-Müllerian level in IVF/ICSI outcomes for patients of advanced reproductive age. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 9(115).
150. Lee, S., S. Ozkavukcu, E. Heytens, et al, (2011). Anti-Mullerian hormone and antral follicle count as predictors for embryo/oocyte cryopreservation cycle outcomes in breast cancer patients stimulated with letrozole and follicle stimulating hormone. *J Assist Reprod Genet*. 28(7), 651-6.
151. Celik, H., D. Bildircin, D. Guven, et al, (2012). Random anti-Mullerian hormone predicts ovarian response in women with high baseline follicle-stimulating hormone levels: anti-Mullerian hormone in poor responders in assisted reproductive treatment. *J Assist Reprod Genet*. 29(8), 797-802.

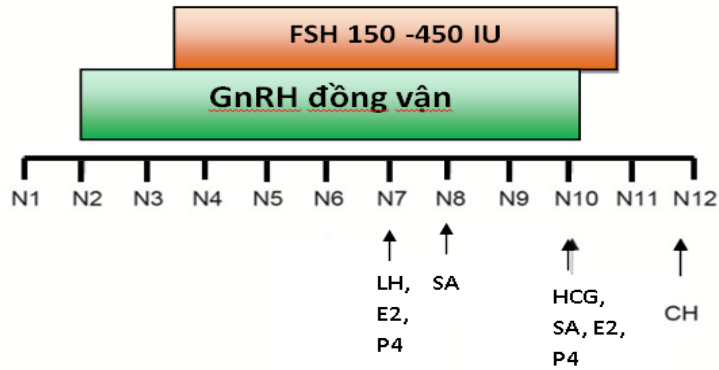
152. Barad, D.H., A. Weghofer, N. Gleicher, (2009). Comparing anti-Mullerian hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) as predictors of ovarian function. *Fertil Steril.* 91(4 Suppl), 1553-5.
153. Muttukrishna, S., H. McGarrigle, R. Wakim, et al, (2005). Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG.* 112(10), 1384-90.
154. Chang, M.Y., C.H. Chiang, T.T. Hsieh, et al, (1998). Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 69(3), 505-10.
155. Hsieh, Y.Y., C.C. Chang, H.D. Tsai, (2001). Antral follicle counting in predicting the retrieved oocyte number after ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet.* 18(6), 320-4.
156. Nahum, R., J.L. Shifren, Y. Chang, et al, (2001). Antral follicle assessment as a tool for predicting outcome in IVF--is it a better predictor than age and FSH? *J Assist Reprod Genet.* 18(3), 151-5.
157. Frattarelli, J.L., A.J. Levi, B.T. Miller, et al, (2003). A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 80(2), 350-5.
158. Bonilla-Musoles, F., J.C. Castillo, O. Caballero, et al, (2012). Predicting ovarian reserve and reproductive outcome using antimullerian hormone (AMH) and antral follicle count (AFC) in patients with previous assisted reproduction technique (ART) failure. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 39(1), 13-8.
159. Broer, S.L., B.W. Mol, D. Hendriks, et al, (2009). The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril.* 91(3), 705-14.

160. Arce, J.C., B.M. Klein, A. La Marca, (2014). The rate of high ovarian response in women identified at risk by a high serum AMH level is influenced by the type of gonadotropin. *Gynecol Endocrinol.* 30(6), 444-50.
161. Mohammad A.K, (2009). Age and basal FSH as a predictor of ART outcome *Iranian Journal of Reproductive Medicine.* 7(1), 19-22.
162. DeLong et al, (1988). Use the method of DeLong et al. (1988) for the calculation of the Standard Error of the Area Under the Curve (AUC) and of the difference between two AUCs.
163. Gleicher, N., A. Weghofer, D.H. Barad, (2010). Anti-Mullerian hormone (AMH) defines, independent of age, low versus good live-birth chances in women with severely diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 94(7), 2824-7.
164. Holte, J., T. Brodin, L. Berglund, et al, (2011). Antral follicle counts are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction, with superior treatment outcome in women with polycystic ovaries. *Fertil Steril.* 96(3), 594-9.
165. Jayaprakasan, K., Y. Chan, R. Islam, et al, (2012). Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *Fertil Steril.* 98(3), 657-63.
166. Khader A, Lloyd S.M, McConnachie A, et al, (2013). External validation of anti-Müllerian hormone based prediction of live birth in assisted conception. *Journal of Ovarian Research.* 6(3).
167. Klinkert E.R, L.W.N. Broekmans F.J.M, Habbema J.D.F, et al, (2005). Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial.. *Human Reproduction.* 20(3), 611-615.

168. La Marca, A., G. Sighinolfi, D. Radi, et al, (2010). Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 16(2), 113-30.
169. La Marca, A., S.M. Nelson, G. Sighinolfi, et al, (2011). Anti-Mullerian hormone-based prediction model for a live birth in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 22(4), 341-9.
170. Lie Fong, S., E.B. Baart, E. Martini, et al, (2008). Anti-Mullerian hormone: a marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality? *Reprod Biomed Online*. 16(5), 664-70.
171. Oudendijk, J.F., F. Yarde, M.J. Eijkemans, et al, (2012). The poor responder in IVF: is the prognosis always poor?: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 18(1), 1-11.
172. Smeenk, J.M., F.C. Sweep, G.A. Zielhuis, et al, (2007). Antimullerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 87(1), 223-6.
173. Ulug, U., I. Ben-Shlomo, E. Turan, et al, (2003). Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: a retrospective study in 300 consecutive cycles. *Reprod Biomed Online*. 6(4), 439-43.
174. Li, H.W., V.C. Lee, E.Y. Lau, et al, (2013). Role of baseline antral follicle count and anti-Mullerian hormone in prediction of cumulative live birth in the first in vitro fertilisation cycle: a retrospective cohort analysis. *PLoS One*. 8(4), e61095.
175. Lee, K.H., S.H. Kim, B.C. Jee, et al, (2010). Comparison of clinical characteristics between early and late patterns in hospitalized patients with ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 93(7), 2274-80.

176. Vương Thị Ngọc Lan, Giang Huỳnh Như, Hồ Mạnh Tường, (2012). Tương quan giữa nồng độ anti-mullerian hormone và đáp ứng buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm. *Tạp chí Y học TP HCM, chuyên đề Sức khỏe Sinh sản và Bà mẹ - trẻ em*,. 16(1), 201-210.
177. Ocal, P., S. Sahmay, M. Cetin, et al, (2011). Serum anti-Mullerian hormone and antral follicle count as predictive markers of OHSS in ART cycles. *J Assist Reprod Genet*. 28(12), 1197-203.
178. Kwee, J., M.E. Elting, R. Schats, et al, (2007). Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol*. 5, 9.
179. Aflatoonian, A., H. Oskouian, S. Ahmadi, et al, (2009). Prediction of high ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation: anti-Mullerian hormone versus small antral follicle count (2-6 mm). *J Assist Reprod Genet*. 26(6), 319-25.

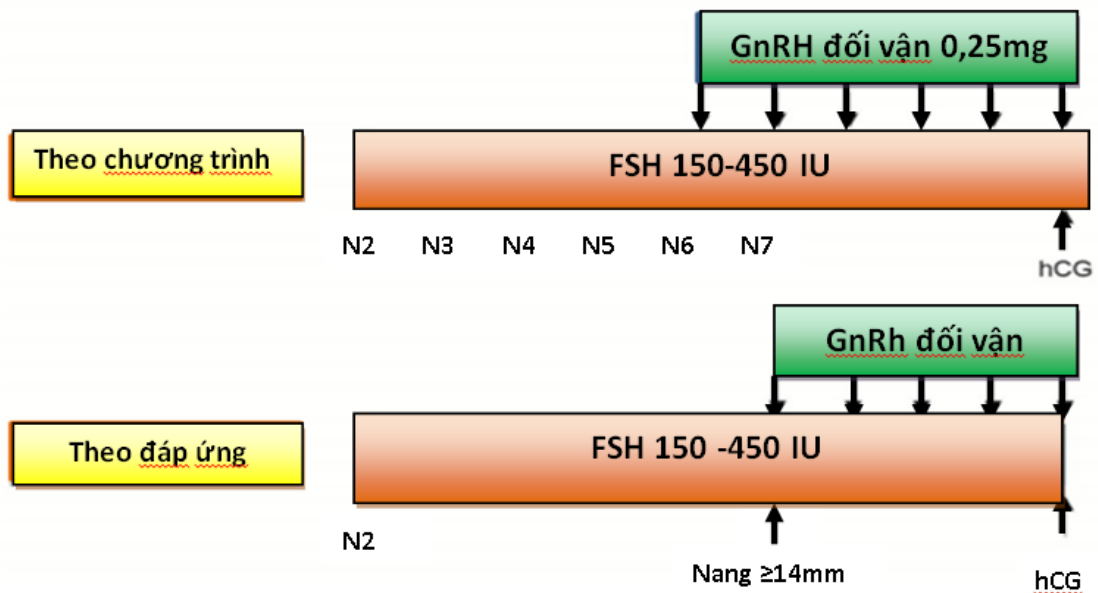
## PHỤ LỤC 1: CÁC PHÁC ĐỒ KTBT TRONG TTTON



SA: siêu âm; N: ngày chu kỳ; CH: chọc hút; E2: estradiol; P4: progesterone; LH: lutenizing hormone, hCG: human chorionic gonadotropin

Tiêm hCG khi có ít nhất 2 nang  $\geq 17$ mm; CH noãn sau tiêm hCG 36-38 giờ

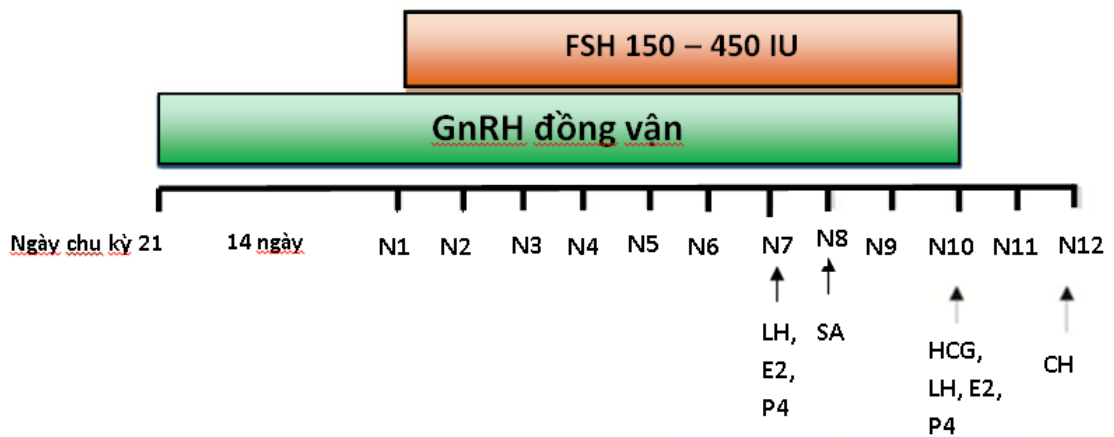
*Hình 1: Phác đồ ngăn phối hợp GnRH đồng vận và FSH*



Tiêm hCG khi có ít nhất 2 nang  $\geq 17$ mm; chọc hút noãn sau tiêm hCG 36-38 giờ.

N: Ngày chu kỳ

*Hình 2: Phác đồ đối vận, phối hợp FSH và GnRH đối vận*



SA: siêu âm; N: ngày chu kỳ; CH: chọc hút; E2: estradiol; LH: luteninzing hormone;  
 P4: progesterone; hCG: human chorionic gonadotropin

Tiêm hCG khi có ít nhất 2 nang  $\geq 17\text{mm}$ ; CH noãn sau tiêm hCG 36-38 giờ

**Hình 3: Phác đồ dài, phối hợp GnRH đồng vận và FSH**



## PHỤ LỤC 2: QUY ƯỚC VỀ CÁCH ĐIỀU CHỈNH LIỀU THUỐC FSH

◆ Quy ước về cách điều chỉnh liều thuốc FSH như sau :

\* Điều chỉnh liều được bắt đầu thực hiện từ ngày thứ 6 trở đi (nếu cần).

\* Không điều chỉnh liều nếu bệnh nhân có  $> 4$  nang noãn 7-9mm ở lần siêu âm đầu tiên vào ngày 5 của KTBT.

\* Nếu bệnh nhân không có hay  $\leq 3$  nang noãn phát triển kích thước 7-9mm ở lần siêu âm đầu tiên vào ngày 5 của KTBT, bác sỹ lâm sàng tư vấn cho bệnh nhân về nguy cơ chọc hút không có noãn. Bệnh nhân tự quyết định có tiếp tục tiêm thuốc KTBT hay ngừng chu kỳ. Nếu quyết định ngừng chu kỳ, bệnh nhân bị loại khỏi nghiên cứu do không hoàn thành quá trình KTBT.

\* Tăng liều khi các nang noãn lớn nhất trên buồng trứng chênh lệch kích thước với các nang noãn nhỏ hơn 3-4mm. Không cần điều chỉnh liều nếu sự chênh lệch về kích thước  $< 3$ mm do trong quá trình KTBT tiếp theo, các nang noãn nhỏ sẽ theo kịp tốc độ và sự chênh lệch quá nhỏ cũng có thể chỉ là sai số của đo đạc. Không điều chỉnh liều nếu kích thước chênh lệch quá lớn  $> 4$ mm vì không hiệu quả, nang lớn lúc này đã là nang vượt trội và tạo ra phản hồi âm lên hạ đồi, tuyến yên để ức chế sự phát triển của các nang nhỏ khác.

\* Giảm liều khi có  $> 20$  nang kích thước  $\geq 12$ mm trên 2 buồng trứng vào ngày thứ 6 của KTBT. Nếu kích thước nang  $< 12$ mm, mặc dù số lượng nang nhiều  $> 20$  nhưng vẫn chưa giảm liều vào thời điểm này vì nang có thể bị nhỏ lại toàn bộ làm kéo dài quá trình KTBT.

\* Theo dõi sự phát triển nang noãn được thực hiện bởi người thực hiện đề tài theo quy ước nêu trên.

# BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU SỐ T A .....

Số hồ sơ:.....

Họ và tên:.....

Tuổi:.....

Địa chỉ:.....

1. Para Số con sống:.....

GEU:.....nạo hút.....

2 Vòng kinh:..... Ngày

3. Tiểu sử mổ:  UBT:

Lạc NMTC:

NS Vô sinh:

Khác:U xơ tử cung

4 Số lần IUI :.....

5. Phim: Buồng TC.....

VT(P): .....

VT(T):.....

6. Thời gian vô sinh: ..... năm

7 Cân nặng ..... kg

Chiều Cao .....m

8 Nguyên nhân vô sinh  Do vòi

Tuổi cao Do chồng

Buồng trứng đa nang

Không rõ nguyên nhân

9 ĐIỀU TRỊ: Phác đồ:  Dài

Antagonist Agonist

- Loại thuốc dùng:

PUREGON

GONAL F

- Liều thuốc .....đơn vị /ngày

- Số ngày dùng FSH: ..... ngày

- Tổng liều :..... đơn vị

- Có thay đổi liều FSH không:  Tăng

Giảm



14. Chồng:

Mật độ:.....

A..... B..... Hoặc  $A+B =$  .....

Bình thường.....

15. Bệnh nhân dùng phác đồ Dài:

XN ngày 12

FSH..... LH..... E2..... P4..... Siêu âm, Chọc nang

## DANH SÁCH BỆNH NHÂN

TT	SỐ HỒ SƠ IVF	HỌ VÀ TÊN	ĐỊA CHỈ	GI
1	314	NGUYEN THI TH	HÀ NỘI	
2	413	BUI THI H	HẢI PHÒNG	
3	414	BUI PHUONG TH	BẮC NINH	
4	713	NG T TUYET NH	HÀ NỘI	
5	1315	TRAN THI H	HÀ NỘI	
6	1510	VO THI MINH H	HÀ NỘI	
7	1512	KIM THI KH	BẮC CẠN	
8	1581	NGUYEN THI MINH H	YÊN BÁI	
9	1633	VU THI H	HẢI DƯƠNG	
10	4413	NGUYEN THI TH	HƯNG YÊN	
11	4713	LE THI B	THANH HÓA	
12	6713	NGUYEN THI H	BẮC NINH	
13	8213	HOANG T MINH H	HÀ NỘI	
14	8913	NGUYEN THUY D	HÀ NỘI	
15	9613	NGUYEN HA THUY NH	HÀ NỘI	
16	10313	PHUNG THUY V	HÀ NỘI	
17	10813	HOANG THI NG	HÀ NỘI	
18	11211	NGUYEN T MINH NG	HÀ NỘI	
19	11313	NGUYEN THANH X	HÀ NỘI	
20	12813	MAC THU Q	LẠNG SƠN	
21	12913	TRAN THI TH	HÀ NỘI	
22	13913	TRAN THI D	HÀ TĨNH	
23	14913	NGUYEN HAI A	HÀ NỘI	
24	15513	NGO T THUY D	HÀ NỘI	
25	15613	TRAN THI H	QUẢNG NINH	

26	15712	CAO THI TH	HÀ NỘI
27	15813	NGUYEN T HUONG TH	HÀ NỘI
28	16612	TRAN THI KIM D	HẢI DƯƠNG
29	17513	TRAN THI Y	HẢI DƯƠNG
30	17614	PHAM THI THANH TH	HÀ NỘI
31	18314	NGUYEN THI VIET H	VĨNH PHÚC
32	18613	TRAN HOANG Y	HÀ NỘI
33	18671	TRAN T THU H	HÀ NỘI
34	18915	TRUONG THI HUONG GI	HÀ NỘI
35	19213	TRAN THI HUYEN L	HÀ NỘI
36	19913	NGUYEN THUY NG	HÀ NỘI
37	20913	NGUYEN T THU L	HÀ NỘI
38	21112	PHAM T THU TH	BẮC CẠN
39	22413	DAM THI A	HÀ NỘI
40	24612	NGUYEN HA TH	HÀ NỘI
41	24614	PHAM THI TH	NINH BÌNH
42	24913	NGUYEN THU H	HÀ NỘI
43	26213	TRAN T MINH T	THÁI NGUYÊN
44	26513	NGUYEN T NGOC H	PHÚ THỌ
45	27109	HOANG T THU H	HÀ NỘI
46	27413	LE THI NH	THANH HÓA
47	27912	NGUYEN T HONG O	HÀ NỘI
48	28313	DUONG THI NG	BẮC GIANG
49	29009	NGUYEN T THUY NG	HÀ NỘI
50	29713	POCK SISENG CH	HÀ NỘI
51	30013	HOANG THI THAO M	PHÚ THỌ
52	31113	NGUYEN T LAN PH	HÀ NỘI
53	32213	LE THI MINH H	HÀ NỘI

54	32613	NGUYEN THI S	HÀ NỘI
55	33013	HO HONG H	HÀ NỘI
56	33413	NGUYEN NGOC D	HẢI PHÒNG
57	33810	HA THI TH	HÀ NỘI
58	33911	VU THI N	HÀ NỘI
59	34013	BUI T THU H	NINH BÌNH
60	35513	TRAN THI Y	THÁI BÌNH
61	38313	NGUYEN T TUYET CH	HÀ NỘI
62	38513	NGUYEN THI NG	HÀ NỘI
63	40412	NGUYEN THI NH	HÀ TĨNH
64	41613	TUONG THI H	HÀ NỘI
65	41813	DINH THI H	THÁI NGUYÊN
66	42111	NGUYEN THI TH	HÀ NỘI
67	42213	PHAM THI TH	HẢI PHÒNG
68	42814	NGUYEN THI KIEU A	HÀ NỘI
69	42814	NGUYEN THI KIEU A	HÀ NỘI
70	42913	HAM THU H	HÀ NỘI
71	45713	NGUYEN THI TH	HÀ NỘI
72	46713	NGO QUYNH TR	HÀ TĨNH
73	47112	TRAN THANH X	HÀ NỘI
74	47912	NGUYEN THI L	QUẢNG TRỊ
75	48009	NGUYEN THI L	HÀ NAM
76	48013	NGUYEN THI MAI A	HÀ NỘI
77	48414	DO NGOC B	HÀ NỘI
78	48414	DONGOC B	HÀ NỘI
79	49913	MAC THI HUONG L	CAO BẰNG
80	49914	NGUYEN T NGOC L	HÀ NỘI
81	51413	DAO THANH M	HÀ NỘI

82	51813	PHAN T THU PH	VĨNH PHÚC	
83	52113	VU THI Y	THÁI BÌNH	
84	52213	PHAN THI MY H	HÀ TĨNH	
85	52412	DU THI THU H	HÀ NỘI	
86	52413	NGUYEN T THU TR	HÀ NỘI	
87	53413	NGUYEN THU GI	QUẢNG NINH	
88	55313	NGUYEN THI THANH H	HÀ NỘI	
89	55510	DINH THI KIM NG	HẢI PHÒNG	
90	56913	NGUYEN T BICH H	HÀ NỘI	
91	57213	TRAN T KIM TH	HÀ NỘI	
92	57713	VU THI T	LÀO CAI	
93	58809	TRINH T L	HÀ NỘI	
94	59013	PHAM THANH H	HÀ NỘI	
95	61613	PHAM T ANH T	BẮC NINH	
96	62014	VU THI H	LẠNG SƠN	
97	63013	NGUYENTHI H	HÀ TÂY	
98	63513	PHAM THI TH	HÀ NAM	
99	64913	VU THI NH	NAM ĐỊNH	
100	66613	BUI T THUY D	HÀ NỘI	
101	69012	NGUYEN THI H	HÀ NỘI	
102	69813	NGUYEN THI VAN A	QUẢNG NINH	
103	69913	TRAN T TUYET M	HÀ NỘI	
104	70213	LE T NGOC A	BẮC GIANG	
105	71014	PHAM THI CH	HÀ NỘI	
106	71413	LE THI H	THÁI BÌNH	
107	71613	NGUYEN THI H	HẢI DƯƠNG	
108	72313	TRUONG THI M	NGHỆ AN	
109	72913	LE T VINH H	HÀ NỘI	



110	73113	NGUYEN T H	HẢI DƯƠNG
111	73313	NGUYEN T MINH TH	HÀ NỘI
112	74113	TRINH THI T	THÁI BÌNH
113	75213	NGUYEN T NHU Q	QUẢNG NINH
114	75413	CHU T BICH H	LẠNG SƠN
115	75813	LE THI L	NGHỆ AN
116	76413	NGUYEN THI THU H	LÀO CAI
117	76613	NGUYEN HOAI TH	HÀ TĨNH
118	77413	NGUYEN T H	HÀ NỘI
119	78213	DUONG KIM S	HÀ NỘI
120	78613	NGUYEN T NGOC H	HÀ NỘI
121	78711	TRINH HONG Y	HÀ NỘI
122	79313	TRUONG T KIM T	HÀ NỘI
123	79713	LUYEN HONG TH	SƠN LA
124	80911	CHU THI MAI TH	HÀ NỘI
125	81413	PHAM THI TH	HÀ NỘI
126	81713	NGUYEN THI TH	HÀ NỘI
127	82613	NGO THI M	BẮC NINH
128	85014	LE THI HAI Y	HÀ NỘI
129	85813	DINH THI THU H	HÀ NỘI
130	86413	LUONG THI M	HẢI DƯƠNG
131	86813	PHAM THI H	LÀO CAI
132	88011	HOANG T NGOC TR	THÁI NGUYÊN
133	88013	NGUYEN THI PH	NAM ĐỊNH
134	89313	NGUYEN THUY TR	HÀ NỘI
135	89913	HOANG THI H	HÀ NỘI
136	90013	LE THI NG	THANH HÓA
137	91913	TRAN THI THU KH	NGHỆ AN

138	93413	HUYNH MAI H	HÀ NỘI
139	93513	HOANG TUYET NH	HẢI DƯƠNG
140	93813	NGUYEN THI H	NAM ĐỊNH
141	94210	BUI THI H	HƯNG YÊN
142	94712	TRAN T LAN PH	HÀ NỘI
143	96513	NGUYEN THI T	HẢI DƯƠNG
144	96813	DAO HUONG L	HÀ NỘI
145	97413	TRUONG THI T	HÀ NỘI
146	97513	NGUYEN THI T	THANH HÓA
147	97613	PHAM THI HA GI	HÀ TĨNH
148	97813	HOANG THI H	HƯNG YÊN
149	98110	NGUYEN THI C	HÀ NỘI
150	99013	PHAN THI NG	VĨNH PHÚC
151	99413	DO THI NG	HÀ NỘI
152	99813	NGUYEN T MAI NGH	VĨNH PHÚC
153	100413	LUONG THI HOAI T	QUẢNG NINH
154	100813	DO THI CH	HÀ NỘI
155	101013	DAO TO U	HÀ NỘI
156	103212	NGUYEN T MINH PH	HẢI PHÒNG
157	104213	NGUYEN T MINH TH	HÀ NỘI
158	104413	NGUYEN THI D	HẢI DƯƠNG
159	105013	DO THI H	HÀ NAM
160	105413	NGUYEN THI S	HÀ NỘI
161	106313	HOANG THI TR	HÀ NỘI
162	106612	NGUYEN THI H	HÀ NỘI
163	107913	DAO THI MINH H	NAM ĐỊNH
164	108213	NGUYEN T THANH X	HÀ NỘI
165	108713	PHAM THI THUY L	HÀ NỘI

166	108813	DINH THI H	PHÚ THỌ
167	109413	NGUYEN T THUY D	HÀ NỘI
168	111613	HOANG T LAN H	HÀ TĨNH
169	112412	PHAM KIM A	HÀ NỘI
170	112413	VU THI NH	NAM ĐỊNH
171	113114	NGUYEN HOANG NGAN TH	HÀ NỘI
172	114113	VU THI T	HÀ NỘI
173	115313	TRAN THI NG	HÀ NỘI
174	116213	NGUYEN VU LIEN H	PHÚ THỌ
175	116813	NGUYEN T HONG TH	HÀ NỘI
176	118012	HO THI THU TH	HƯNG YÊN
177	118213	HOANG THI TH	NAM ĐỊNH
178	119213	VU T HONG L	HÀ NỘI
179	121009	BUI THI LOA	HƯNG YÊN
180	122012	LE THI H	HÀ NỘI
181	122410	LE THI THU H	HÀ NỘI
182	122711	LUC THI NH	HÀ NỘI
183	124613	NGUYEN VU ANH NG	HÀ NỘI
184	124713	TRAN T THANH NG	PHÚ THỌ
185	125213	VU THI H	HÀ NỘI
186	129613	DANG THI T	HÀ NỘI
187	130013	LE THI PHUONG L	HÀ NỘI
188	130113	DO THI H	HẢI PHÒNG
189	132013	NG T NGOC V	HÀ NỘI
190	133612	PHAM THI NGOC L	HÀ NỘI
191	134110	NGUYEN NHU Q	HÀ NỘI
192	135414	NGUYEN THI D	HÀ NỘI
193	135813	TRAN THI HIEN D	NGHỆ AN

194	136013	HO THI PH	HÀ NỘI
195	136913	NGUYEN T BICH L	HÀ NỘI
196	137013	NGUYEN T DIEP CH	HÀ NỘI
197	137413	NGUYEN T THU PH	VĨNH PHÚC
198	138113	TRAN THI THU H	HÀ NỘI
199	138913	NGUYEN THI H	HẢI DƯƠNG
200	139313	DANG THI M	HẢI DƯƠNG
201	139714	BUI THI T	HÀ NỘI
202	140013	NGUYEN THI V	QUẢNG NAM
203	141113	TRAN T KIM H	PHÚ THO
204	141512	VU THI THANH X	THÁI NGUYÊN
205	141613	HOANG THI Y	BẮC NINH
206	142213	PHAN THI HOAI V	HÀ NỘI
207	142914	LE CAM L	HÀ NỘI
208	144213	VU THI THU T	HẢI PHÒNG
209	145713	NGUYEN THI THU H	HÀ NỘI
210	145913	NGUYEN THI NG	QUẢNG BÌNH
211	146013	TRAN T KIM Q	HÒA BÌNH
212	146513	DUONG THI H	QUẢNG NINH
213	147213	DAO THI D	HÀ NỘI
214	147512	TRAN THI B	HÀ NỘI
215	148913	QUACH THI NG	HÀ TĨNH
216	149112	PHAM THI TH	HẢI DƯƠNG
217	149913	TRAN THU TR	HÀ NỘI
218	150513	DAO THUY H	HÀ NỘI
219	150712	DUONG THI H	THANH HÓA
220	150813	BUI THI L	HÀ NỘI
221	150913	DO THI PH	HƯNG YÊN

222	151712	NGUYEN T THU B	HÀ NỘI
223	153010	DINH THI TH	YÊN BÁI
224	153713	LE THI H	HÀ NỘI
225	154513	DO T NGOC TH	THÁI NGUYÊN
226	155413	PHUNG THI NH	HÀ NỘI
227	155611	LE T MINH PH	HÀ NỘI
228	156213	NGUYEN T TH	HẢI DƯƠNG
229	156512	DO THI THANH H	HÀ NỘI
230	158613	DO T THUY H	HÀ NỘI
231	158813	NGUYEN T THUY K	BẮC GIANG
232	160011	TRAN THI M	HÀ NỘI
233	162813	NGUYEN T NGOC B	SƠN LA
234	162813	LUONG THI D	HÀ NỘI
235	163111	NGUYEN THI L	HÀ NỘI
236	163213	PHAM THI H	LÀO CAI
237	163314	DO THI H	HÀ NỘI
238	163713	NGUYEN THI TH	HẢI DƯƠNG
239	165012	NGO THI B	BẮC GIANG
240	165513	NGUYEN THI CH	HẢI DƯƠNG
241	166113	HOANG T HUONG GI	HÀ ĐÔNG
242	167112	NGUYEN T THU H	HÀ NỘI
243	167512	LE T THU H	HẢI DƯƠNG
244	170013	NGUYEN T M	HÀ NỘI
245	170312	NGUYEN THI HOANG H	HẢI DƯƠNG
246	170713	NGUYEN T H	HÀ NỘI
247	172712	NGUYEN T THANH X	HÀ NỘI
248	174313	BUI THI MAI H	HÀ NỘI
249	175513	TRINH THI H	BẮC NINH

250	175713	NGUYEN T CH	HÀ NỘI
251	176313	LUONG MINH TH	HÀ NỘI
252	177013	NGUYEN T HAI L	BẮC GIANG
253	177911	BUI THI THU H	HÀ NỘI
254	178813	PHAM T L	HÀ NỘI
255	179713	NGUYEN T MAI TH	HÀ NỘI
256	181112	PHAM THI HAI Y	HẢI DƯƠNG
257	181813	NGUYEN T H	NAM ĐỊNH
258	181913	NGUYEN THI TH	VĨNH PHÚC
259	182513	DONG T PHUONG L	HÀ NỘI
260	182814	PHUNG T NGOC A	HÀ NỘI
261	183112	DO THI S	HƯNG YÊN
262	183113	VU THI H	NINH BÌNH
263	183613	HOANG PHUONG TH	HÀ NỘI
264	183913	PHU THI L	PHÚ THỌ
265	184713	NGUYEN THANH TH	HƯNG YÊN
266	185813	VU THI H	HẢI DƯƠNG
267	186113	VU HONG M	HÀ NAM
268	188411	NGUYEN THI THANH TH	HÀ NỘI
269	189612	LE THUY NG	HẢI DƯƠNG
270	189711	DANG THI M	HÀ NỘI
271	190313	HOANG THI HONG D	HÀ NỘI
272	190412	NGUYEN THI M	HÀ NỘI
273	190613	LUU THI M	PHÚ THỌ
274	191113	PHAM VU DIEM TH	HÀ NỘI
275	191412	NGUYEN THI H	HÀ NỘI
276	192212	DO THI HONG V	HÀ NỘI
277	192515	VU THI TH	HẢI PHÒNG

278	192911	HOANG THI H	HÀ NỘI
279	193212	CHU THI HONG D	THANH HÓA
280	193813	HUA LAN A	CAO BẰNG
281	194813	NG T HUNG GI	HÀ NỘI
282	195213	TRAN THI THUY V	HÀ NỘI
283	195511	NGUYEN THI TH	BẮC NINH
284	196713	PHAM THI CAT H	HÀ NỘI
285	197613	TRAN THI L	HÀ NỘI
286	198612	NGUYEN T MINH TH	HÀ NỘI
287	199612	NGUYEN THI HUYEN TR	HÀ NỘI
288	201113	DO THI NH	HÀ NỘI
289	202913	NGUYEN THI NG	HÀ NỘI
290	203213	NGUYEN THI TU A	HÀ NỘI
291	204113	PHAM THI Q	HÀ NỘI
292	204213	PHAM THI THANH X	HÀ NỘI
293	204813	DINH THI B	HÀ NỘI
294	206913	TRAN UYEN CH	HÀ NỘI
295	207012	LO THI A	SƠN LA
296	207013	BUI THANH TH	HÀ NỘI
297	208812	TRAN THI X	BẮC CẠN
298	212913	PHAM THI T	HÀ NAM
299	213113	BUI THI THU H	HÀ NỘI
300	215313	VU THI H	HÀ NỘI
301	216712	NGUYEN THI VIET H	NINH BÌNH
302	217312	NGUYEN HONG D	HÀ NỘI
303	217313	HA THANH TH	NINH BÌNH
304	217713	DOAN BICH PH	LẠNG SƠN
305	218412	VU THU H	HÀ NỘI

306	219213	DANG THI D	HƯNG YÊN
307	219314	NGUYEN THI HAI H	HÀ NỘI
308	220012	DUONG THI HONG H	HÀ NỘI
309	221613	TRAN THI NG	HÀ NỘI
310	222012	LE THI MINH H	HÀ NỘI
311	222712	TRAN THI THANH NG	HÀ NỘI
312	223813	BUI THI THANH M	HÀ NỘI
313	224613	PHUNG THI T	HÀ NỘI
314	226114	TRAN THI TH	HÀ NAM
315	226114	TRAN THI TH	HÀ NAM
316	228014	TRAN THI KIM NG	VĨNH PHÚC
317	229201	CHU THI H	BẮC GIANG
318	232213	PHAM HA THU TR	HÀ NỘI
319	232913	LE THI L	HÀ NỘI
320	236313	PHAN THI THANH H	HÀ NỘI
321	237913	NGUYEN T THANH PH	HÀ NỘI
322	241713	NGUYEN THI NHU L	HÀ NỘI
323	242013	NGUYEN THI TH	HƯNG YÊN
324	246213	HO THI NH	HÀ NỘI
325	246314	NGUYEN THI VAN KH	HÀ NỘI
326	281914	TRAN PHUONG TH	HÀ NỘI
327	282014	TRINH THI L	HÀ ĐÔNG
328	289314	NGUYEN THI H	NGHỆ AN
329	295414	PHAM THI NH	THÁI BÌNH
330	299814	NGUYEN T PHUONG D	HÀ NỘI
331	302014	NGUYEN THI KIM TH	QUẢNG NINH
332	306114	LUU THI VAN NG	NINH BÌNH
333	306314	BUI THI H	HÀ NỘI



334	310214	NGUYEN THI NH	HÀ GIANG
335	332010	NGUYEN THI THU Y	HÀ NỘI
336	382013	NG THI THANH H	HÀ NỘI
337	412013	NGUYEN THI H	HÀ GIANG
338	432013	NGUYENTHI T	HÀ NAM
339	472014	DUONG THI M	HÀ NỘI
340	562013	VU THI LAN A	HÀ NỘI
341	602013	TRINH HONG D	HÀ NỘI
342	652013	NGUYEN THI L	HÀ NỘI
343	1022014	BUI THI NG	NAM ĐỊNH
344	1362012	NGO THI X	HÀ NỘI
345	1672014	PHAM THI L	HẢI DƯƠNG
346	1752014	VU T KIM TH	HƯNG YÊN
347	1782014	DO THI NGOC H	HÀ NỘI
348	1992014	LE MAI S	CAO BẰNG
349	2002011	LUU THI H	HÀ NỘI
350	2332014	DO THI L	HƯNG YÊN
351	2632014	NGUYEN THI D	HẢI DƯƠNG
352	2952013	LE THI BICH H	THÁI BÌNH
353	3072014	NGUYEN THI PH	HÀ NỘI
354	3482013	NGUYEN THI TH	BẮC NINH
355	3642013	VU THI H	HÀ NỘI
356	3712014	NGUYEN THI HOAI TH	HÀ NAM
357	3792014	TRINH T MINH NG	HÒA BÌNH
358	4262013	HA THI TH	YÊN BÁI
359	4262014	CHU THI L	HÀ NỘI
360	4392014	TRAN T THANH L	PHÚ THỌ
361	4452013	NGUYEN THI BICH L	HÀ NỘI

362	4722013	HOANG THI H	HÀ NỘI
363	4722013	PHAM THI H	HÀ NỘI
364	6742012	HOANG THI H	HÀ NỘI
365	6762011	NGUYEN THI X	BẮC GIANG
366	6902013	NGO THI NGOC L	HÀ NỘI
367	7362013	TA THI THANH H	HÀ NỘI
368	7582014	DANG THI T	BẮC NINH
369	8822011	VU THI HONG NG	PHÚ THỌ
370	8852013	TONG THI TH	LÀO CAI
371	8972013	DO THI HAI Y	HÀ NỘI
372	9812013	BUI THANH L	HÀ NỘI
373	9912013	NGUYEN HONG NH	TUYÊN QUANG
374	10362013	HA T NGUYET M	HÀ NỘI
375	10452013	PHAM THUY L	HÀ NỘI
376	10552013	VU THI T	BẮC GIANG
377	11312013	DOAN THU TH	HẢI DƯƠNG
378	11952014	NGUYEN THI TH	HÀ NỘI
379	12332010	BUI THI H	NGHỆ AN
380	13362013	VU THI TH	HÀ NỘI
381	13432013	NGUYEN THI PHUONG TH	TUYÊN QUANG
382	13942011	NGUYEN THI H	BẮC GIANG
383	14342013	BUI THI D	HÀ NỘI
384	15632010	TONG THI L	THANH HÓA
385	15772011	NGUYEN THI L	HÀ NỘI
386	15962013	TRINH T BICH L	SƠN LA
387	16932013	PHAM THI M	BẮC NINH
388	17022012	NGUYEN THI KIM CH	HÀ NỘI
389	17392011	DAO THI CH	THÁI BÌNH

390	18212013	NGUYEN THI B	HÀ NỘI
391	18282013	NGUYEN THI L	THÁI NGUYÊN
392	18532013	CAO THI H	THANH HÓA
393	18702013	TRAN THI HAI Y	HÀ NỘI
394	18832013	NGUYEN THI TH	NINH BÌNH
395	19292013	NGUYEN THU H	NAM ĐỊNH
396	19532013	PHAM THI H	NINH BÌNH
397	19762011	NGUYEN THI H	HÀ NỘI
398	19962013	HOANG THI THU H	HÀ NỘI
399	20472013	NGUYEN THI HAI Y	HÀ NỘI
400	20682012	NGUYEN THI S	HÀ NỘI
401	20892013	LE THI QUY NG	SƠN LA
402	21052012	DAM THUY H	HÀ NỘI
403	21352012	NGO THI D	HÀ NỘI
404	21432013	NGUYEN T THANH D	HÀ NỘI
405	21552013	DOAN THI L	NGHỆ AN
406	22352012	NGUYEN THI X	HÀ NỘI
407	22732012	VU HA GI	HÀ NỘI
408	22922013	TRAN KIM O	HÀ NỘI
409	23282013	NGUYEN THI T	YÊN BÁI
410	23602013	NGUYEN LE CH	HÀ NỘI
411	24272013	KHUC THAI NG	SƠN LA
412	24552013	VU THI D	ĐIỆN BIÊN
413	24682013	HO THI BICH L	HÀ NỘI
414	24722013	NGUYEN T THUY T	HÀ NỘI
415	25162013	GIAP THI TR	HÀ NỘI
416	25322013	CHU THI L	HÀ NỘI
417	25482013	TRAN LAN H	VĨNH PHÚC

418	25542013	NGUYEN THI MINH PH	BẮC GIANG
419	25582013	PHAN THI H	HÀ NỘI

**XÁC NHẬN  
CỦA GIÁO  
VIÊN HƯỚNG  
DẪN**

**XÁC NHẬN PHÒNG  
NCKH**