

ĐẶT VẤN ĐỀ

Khả năng sinh sản là chức năng quan trọng của người phụ nữ, một trong những yếu tố quyết định khả năng sinh sản đó là số lượng và chất lượng các nang noãn còn lại ở buồng trứng - hay còn gọi là dự trữ buồng trứng [1],[2]. Dự trữ buồng trứng giảm dần theo tuổi và bị tác động bởi các yếu tố như gen, môi trường hay những bệnh lý của buồng trứng và những phương pháp điều trị tác động lên buồng trứng [3],[4],[5]. Trong khi đó, cùng với sự phát triển của xã hội, ngày càng có nhiều phụ nữ mong muốn có con ở lứa tuổi lớn hơn và khoảng cách giữa các lần sinh dài hơn, nghĩa là người phụ nữ mong muốn có con ở độ tuổi mà dự trữ buồng trứng đã suy giảm nhiều hoặc còn trẻ tuổi nhưng không biết thực trạng về dự trữ buồng trứng của mình. Chính vì vậy, việc xác định dự trữ buồng trứng có vai trò rất quan trọng để đánh giá, tiên lượng khả năng sinh sản của người phụ nữ nhằm tư vấn cho họ thời điểm có thai thích hợp giúp bảo tồn khả năng sinh sản của mình [1],[2],[3],[6].

Lạc nội mạc tử cung (LNMTC) là một bệnh lý phụ khoa thường gặp, chiếm khoảng 10% phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và chiếm đến 50% phụ nữ hiếm muộn, trong đó nang LNMTC tại buồng trứng là hình thái LNMTC thường gặp, chiếm khoảng 17% - 44% những bệnh nhân có LNMTC và chiếm khoảng 35% những trường hợp u buồng trứng lành tính [7]. Bệnh lý LNMTC ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống của người bệnh với biểu hiện chính là đau với nhiều hình thái và mức độ khác nhau và vô sinh, do đó đã được khuyến cáo chỉ nên điều trị khi có triệu chứng đau hoặc vô sinh với mục tiêu giảm đau, tăng khả năng có thai, giảm mức độ diễn tiến và tái phát của bệnh [8],[9],[10],[11]. Với nang LNMTC tại buồng trứng, mặc dù phương pháp điều trị hiệu quả nhất vẫn đang được bàn cãi nhưng mổ nội soi bóc nang LNMTC được chấp nhận và ứng dụng rộng rãi [12]. Tuy nhiên, phẫu thuật này có thể làm mất những nang trứng từ đó ảnh hưởng đến dự trữ buồng trứng và

khả năng sinh sản [13],[14],[15]. Chính vì vậy, cho đến nay giải pháp ngoại khoa trong điều trị nang LNMTC vẫn còn rất nhiều tranh cãi đặc biệt là tiêu chuẩn nào mới nên phẫu thuật, nhưng có một điểm chung là trước khi đi đến quyết định cần có sự thảo luận kỹ với bệnh nhân về lợi ích và nguy cơ giảm dự trữ buồng trứng khi lựa chọn phương pháp điều trị [8],[9],[10],[11].

Có rất nhiều test được dùng để đánh giá dự trữ buồng trứng, tuy nhiên cho đến nay Hormone kháng ống Muller (Anti - Mullerian Hormone - AMH) và siêu âm đếm số nang thứ cấp (Antral Follicle Count – AFC) được coi là 2 test có giá trị nhất trong đánh giá dự trữ buồng trứng, trong đó AMH được coi là có nhiều ưu việt hơn AFC vì AMH có giá trị dự báo sớm nhất đồng thời không phụ thuộc vào chu kỳ kinh nguyệt cũng như không bị ảnh hưởng bởi việc có lạc nội mạc tử cung, hay tiền sử phẫu thuật tại buồng trứng [16],[17],[18]. Trên thế giới, đã có những nghiên cứu đánh giá sự thay đổi của dự trữ buồng trứng sau mổ bóc nang LNMTC bằng một số test khác nhau và AMH cũng được thấy là test có giá trị nhất [19],[20],[21],[22]. Tuy nhiên, dự trữ buồng trứng thay đổi như thế nào, phụ thuộc vào những yếu tố gì, diễn biến sau mổ ra sao và có dự báo được không vẫn là những câu hỏi đang được quan tâm nghiên cứu. Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu theo dõi dọc nào về lạc nội mạc tử cung và dự trữ buồng trứng. Chính vì vậy, đề tài nghiên cứu **“Đánh giá sự thay đổi dự trữ buồng trứng bằng Anti - Mullerian Hormone (AMH) sau mổ nội soi bóc nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng”** được tiến hành với mục tiêu:

- 1. Đánh giá sự thay đổi dự trữ buồng trứng bằng AMH sau mổ nội soi bóc nang LNMTC 1tháng, 3 tháng, 6 tháng.**
- 2. Xác định một số yếu tố liên quan đến sự thay đổi nồng độ AMH sau mổ nội soi bóc nang LNMTC.**

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng

Lạc nội mạc tử cung (LNMTC) là sự hiện diện của mô tuyến và mô đệm nội mạc tử cung ở bên ngoài tử cung gây ra tình trạng viêm mạn tính, phát triển và thoái triển theo chu kỳ kinh nguyệt và chịu ảnh hưởng của nội tiết tố sinh dục [2],[23],[24],[25].

Nang LNMTC ở buồng trứng là hình thái LNMTC thường gặp và thường phối hợp với LNMTC ở nhiều vị trí khác nhau. Nang LNMTC cũng gây bệnh cảnh chính là đau và vô sinh, điều trị nang LNMTC với việc mổ nội soi bóc nang đã được khuyến cáo nhưng vẫn còn nhiều bàn cãi vì ảnh hưởng đến dự trữ buồng trứng và khả năng sinh sản của người bệnh.

1.1.1. Sinh bệnh học của nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng

1.1.1.1. Cơ chế hình thành nang LNMTC tại buồng trứng

Có 3 giả thuyết giải thích cho sự hình thành nang LNMTC tại buồng trứng.

Giả thuyết thứ nhất được mô tả bởi Hughesdon năm 1957 [26] tác giả cho rằng, có sự cấy ghép các tế bào nội mạc tử cung từ máu kinh nguyệt vào vỏ buồng trứng tạo ra như một “cái kén” xâm nhập vào buồng trứng, năm 1994 Brosens [27] cũng chứng minh điều này qua nội soi buồng trứng.

Giả thuyết thứ hai cho rằng nang LNMTC tại buồng trứng là kết quả của sự lõm vào của vỏ buồng trứng hay sự dị sản biểu mô của khoang cơ thể. Thuyết về sự dị sản biểu mô được các nhà ủng hộ dùng để giải thích cho việc có sự xuất hiện của biểu mô buồng trứng cùng với mô nội mạc tử cung lạc chỗ, nang LNMTC buồng trứng gặp cả ở những bệnh nhân hội chứng Rokitansky – Kuster – Hauser – những người không có tử cung nên không thể có sự trào ngược máu kinh qua vòi tử cung [28],[29].

Giả thuyết thứ ba được Nezhat mô tả, trong đó nang LNMTC tại buồng trứng là sự phát triển thứ cấp của các nang chức năng tại buồng trứng với sự cấy ghép của các tế bào nội mạc tử cung tại bề mặt buồng trứng [30].

1.1.1.2. Cơ chế gây đau của nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng

Bệnh nhân có nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng có thể kèm theo LNMTC ở nhiều vị trí khác nhau. Các giả thuyết giải thích cho hiện tượng đau trong LNMTC bao gồm: hệ thống thần kinh gây cảm giác đau được kích thích và nhạy cảm hơn trong bệnh lý LNMTC, các tổn thương LNMTC có chứa một số lượng lớn các tế bào cảm giác và các dây thần kinh kích thích cảm giác đau, hơn nữa, hiện tượng viêm trong sinh bệnh học LNMTC sẽ kích thích hệ thống miễn dịch và các tế bào viêm, các tế bào này có khả năng kích thích cảm giác đau [31].

1.1.1.3. Cơ chế gây vô sinh của nang LNMTC tại buồng trứng

Tỉ lệ có thai trong 1 tháng của các cặp vợ chồng bình thường là 15 – 20%, trong khi đó tỉ lệ này ở những phụ nữ LNMTC chỉ từ 2 – 10% [31],[32]. Giả thuyết về cơ chế gây vô sinh và giảm khả năng có thai của LNMTC nói chung và nang LNMTC tại buồng trứng nói riêng còn nhiều tranh luận.

Một số giả thuyết được đưa ra là [31],[32]:

- Giảm dự trữ buồng trứng: các nghiên cứu mô bệnh học đã chứng minh mật độ nang noãn ở mô buồng trứng bình thường giảm ở bệnh nhân có u LNMTC so với bệnh nhân có u buồng trứng khác và so với bệnh nhân không có u buồng trứng và cùng với đó là dự trữ buồng trứng ở phụ nữ có nang LNMTC tại buồng trứng giảm, từ đó làm giảm khả năng sinh sản [14],[15].

- Rối loạn cấu trúc giải phẫu tiểu khung: viêm dính vùng tiểu khung bao gồm buồng trứng và 2 vòi tử cung gây cản trở sự phóng noãn, sự thụ tinh và sự vận chuyển phôi vào buồng tử cung.

- Môi trường phúc mạc bị thay đổi với nồng độ cao của cytokine và đại thực bào làm ảnh hưởng xấu đến chức năng của tinh trùng, kể cả gây tổn thương ADN của tinh trùng và nang noãn. Ngoài ra, biến đổi nội tiết, chức năng NMTC, chức năng của trứng... cũng được nói đến trong bệnh lý này.

1.1.2. Chẩn đoán nang LNMTC tại buồng trứng

1.1.2.1. Triệu chứng cơ năng

Nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng có thể tiềm tàng không triệu chứng, tuy nhiên bệnh nhân thường đi khám vì đau hoặc vô sinh.

- **Đau:** Phụ thuộc vào vị trí LNMTC kèm theo, thường gặp đau bụng kinh, đau mãn tính vùng chậu, đau khi giao hợp sâu [33],[34],[35]. Có nhiều thước đo để đánh giá tình trạng đau của bệnh nhân LNMTC, tổng quan hệ thống của Nicolas (2014) [36] chỉ ra rằng, VAS (Visual Analog Scale) và NRS (Numerical Rating Scale) là 2 thước đo phù hợp nhất để đánh giá mức độ đau ở bệnh nhân LNMTC, trong đó VAS là việc bệnh nhân nhìn vào một thước đo có độ dài 10cm và đánh dấu đau ở mức độ nào, còn NRS là việc bệnh nhân cho điểm mức độ đau với 10 điểm là mức độ đau nhất.

- **Vô sinh:** Các nghiên cứu chỉ ra rằng, có đến 50% những trường hợp vô sinh có LNMTC và 30% những trường hợp LNMTC kèm vô sinh (trong khi tỉ lệ vô sinh ở phụ nữ độ tuổi sinh sản nói chung là 2 – 10%). Do đó, trước mỗi trường hợp vô sinh nên xem xét có LNMTC hay không [9],[23].

- **Các triệu chứng khác:** như triệu chứng tiêu hóa, tiết niệu, hô hấp...khi có LNMTC ở các vị trí khác nhau kèm theo nang LNMTC tại buồng trứng.

1.1.2.2. Khám lâm sàng

- **Đặt mỏ vịt:** đôi khi thấy LNMTC tại cổ tử cung hay LNMTC ở túi cùng Douglas với hình ảnh dưới dạng nang chứa dịch xanh đen.

- **Thăm âm đạo và trực tràng:** có thể sờ thấy khối u LNMTC ở một hay hai bên BT với đặc trưng đau, ít di động, hay tử cung di động hạn chế và đau, đôi khi thấy một khối ở dây chằng tử cung cùng, cảm giác thâm nhiễm vách trực tràng âm đạo nếu có kèm theo LNMTC ở các vị trí khác nhau.

- **Vị trí khác:** ngoại lệ thấy lạc nội mạc tử cung tại sẹo mổ thành bụng hay chỗ cắt khâu tầng sinh môn.

Tất cả dấu hiệu khám được gợi ý hơn khi nó rõ hơn, nặng hơn trong vòng kinh, có tính chất chu kỳ [23].

1.1.2.3. Các phương pháp cận lâm sàng

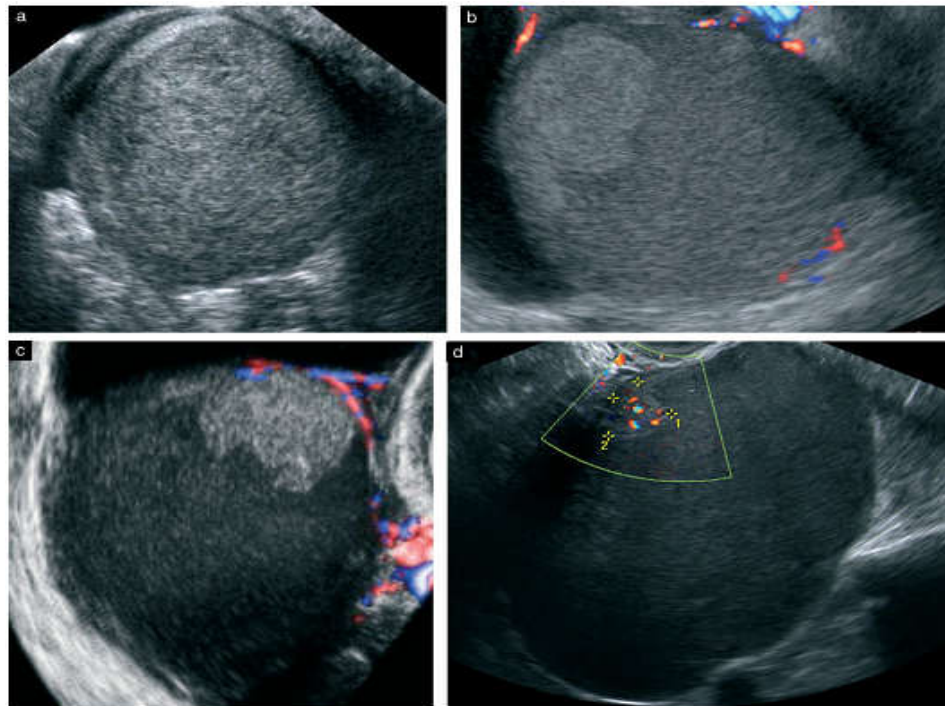
Các phương pháp hình ảnh

- *Siêu âm*: Siêu âm dễ thực hiện nên thường là chỉ định hình ảnh học đầu tiên trong chẩn đoán nang LNMTC tại buồng trứng.

+ Siêu âm 2 chiều:

Siêu âm trên mu với bàng quang đầy cho phép đánh giá tổng quan hình thái vùng tiểu khung, đặc biệt khi khối tổn thương nằm ở cao, có thể quan sát thấy khối u dạng LNMTC tại buồng trứng [37].

Siêu âm qua đường âm đạo: có thể cho thấy được u LNMTC ở buồng trứng với hình ảnh đặc trưng là khối khối echo kém, thành trơn láng, chứa dịch dạng vân mây hay dạng kính mài, những nang lâu ngày có thể có hình dạng thay đổi, thành nang dày, có thể có góc cạnh do bị dính, co kéo, echo đặc [37],[38] (Hình 1.1).



Hình 1.1: Hình ảnh u dạng LNMTC tại buồng trứng qua siêu âm đường âm đạo [38]

Tổng quan hệ thống và phân tích gộp của Moore và cs [39] từ 1257 phụ nữ có khối u ở buồng trứng, giá trị của siêu âm qua đường âm đạo được đánh giá khi so sánh với mô bệnh học, kết quả cho thấy, siêu âm qua đường âm đạo có độ nhạy 64-89%, độ đặc hiệu 89-100% khi chẩn đoán u lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng [39].

+ Siêu âm 3 chiều: Hỗ trợ cho chẩn đoán dạng LNMTC tại BT với việc thực hiện Doppler mạch máu phân bố vào khối u và trong khối u [39],[40].

- *Chụp cộng hưởng từ (MRI)*

MRI cho phép chẩn đoán phân biệt u LNMTC tại buồng trứng với các khối u khác hay với khối viêm phần phụ, ngoài ra còn cho phép đánh giá tổng quan vùng chậu, giúp phát hiện LNMTC thể sâu, thể adenomyosis, và đánh giá đầy đủ về vị trí và mức độ tổn thương, xâm lấn hay cơ quan bị xâm lấn.

- *Các phương pháp khác:* sử dụng khi tìm LNMTC ở vị trí khác kèm theo

Soi đại tràng, chụp đại tràng cản quang: áp dụng cho LNMTC sâu thâm nhiễm vào ruột, vách trực tràng âm đạo gây đại tiện khó, giao hợp đau.

Soi bàng quang: chỉ định khi nước tiểu có máu liên quan đến chu kỳ kinh.

Xét nghiệm

- *Định lượng CA-125:*

CA 125 tăng cao trong một số bệnh lý phụ khoa – trong đó có LNMTC, tuy nhiên các nghiên cứu chỉ ra rằng CA 125 ít có giá trị chẩn đoán LNMTC.

- *Xét nghiệm khác*

Xét nghiệm miễn dịch: không có chỉ dấu sinh học miễn dịch được biết đến có khả năng chẩn đoán LNMTC một cách không xâm lấn [42].

Các dấu ấn sinh học khác: không có marker nào có giá trị chẩn đoán LNMTC, tuy nhiên vai trò của các sợi thần kinh nội mạc tử cung và các phân tử tham gia vào sự điều khiển có chu kỳ của kinh nguyệt, các tế bào kết dính là những dấu ấn sinh học đầy hứa hẹn trong tương lai [43].

1.1.2.4. *Phẫu thuật nội soi ổ bụng*

Soi ổ bụng là xét nghiệm rất có giá trị khẳng định chẩn đoán nang LNMTC tại buồng trứng và vị trí LNMTC kèm theo, tiên lượng và điều trị LNMTC [8],[9],[10],[11],[23].

Hình thái tổn thương lạc nội mạc tử cung qua nội soi [23]:

+ **Tổn thương buồng trứng:** hay gặp nhất, tổn thương có thể tại bề mặt hay sâu trong buồng trứng tạo nên nang chứa dịch máu đậm đặc như dịch chocolate, thành nang mỏng, chỉ có một lớp tế bào hạt với phản ứng viêm xung quanh nên khó bóc tách khi phẫu thuật.

+ **Các tổn thương LNMTC kèm theo:** như tổn thương ở phúc mạc với các dạng tổn thương có thể là mảng, những điểm đỏ, nâu, socola, sẹo xơ tùy theo giai đoạn. **Tổn thương dính:** do phản ứng viêm, không khác so với dính nhiễm khuẩn, thường thấy sau tử cung, hố buồng trứng làm tử cung, buồng trứng không di động, ngoài ra có thể gặp tổn thương vòi tử cung, tổn thương sâu dạng u thâm nhiễm vào thành trực tràng, âm đạo...[23].

Phẫu thuật nội soi ổ bụng có hoặc không có xác minh mô bệnh học được sử dụng rộng rãi để chẩn đoán và loại trừ LNMTC, xét nghiệm mô bệnh học âm tính không loại trừ chẩn đoán LNMTC vì còn phụ thuộc vào kinh nghiệm của bác sĩ trong việc lấy bệnh phẩm, bảo quản mẫu, đọc kết quả, nhưng một kết quả phẫu thuật nội soi âm tính cũng không loại trừ bệnh lý LNMTC vì phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm của bác sĩ phẫu thuật trong việc đánh giá hình ảnh, tìm kiếm LNMTC đặc biệt vị trí khó trong ổ bụng [8],[44].

Phân loại lạc nội mạc tử cung: Có rất nhiều cách phân loại giai đoạn của LNMTC, nhưng cho đến nay phân loại theo Hiệp hội Sinh sản Hoa Kỳ (ASRM) - 1996 vẫn được áp dụng rộng rãi (Bảng 1.1) [8],[9],[10],[11].

Bảng 1.1: Phân loại giai đoạn LNMTC theo ASRM 1996 [45]

	LNMTC	<1cm	1-3cm	>3cm
Phúc mạc	Nông	1	2	4
	Sâu	2	4	6
Buồng trứng	Phải: Nông	1	2	4
	Sâu	4	16	20
	Trái: Nông	1	2	4
	Sâu	4	16	20
	Tổn thương cùng đồ sau	Một phần 4	Hoàn toàn 40	
	Dính	Bao phủ <1/3	Bao phủ 1/3-2/3	Bao phủ >2/3
Buồng trứng	Phải: Mỏng	1	2	4
	Dày	4	8	16
	Trái: Mỏng	1	2	4
	Dày	4	8	16
Vòi tử cung	Phải: Mỏng	1	2	4
	Dày	4*	8*	16
	Trái: Mỏng	1	2	4
	Dày	4*	8*	16

* Nếu như màng mỏng nhưng bao bọc hết vòi tử cung thì chuyển điểm thành 16.

Phân giai đoạn LNMTC như sau:

Giai đoạn I (Rất nhẹ) : 1 – 5 điểm

Giai đoạn III (trung bình): 16 – 40 điểm

Giai đoạn II (nhẹ) : 6 – 15 điểm

Giai đoạn IV (nặng) : > 40 điểm

1.1.2.5. Giải phẫu bệnh

Là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán LNMTC, kết quả mô bệnh học dương tính cho phép chẩn đoán chắc chắn LNMTC, nhưng kết quả mô bệnh học âm tính, bác sĩ cần thận trọng khi kết luận có bị LNMTC hay không [8],[44].

Hình ảnh vi thể của lạc nội mạc tử cung có cấu trúc giống niêm mạc tử cung bình thường, là biểu mô tuyến hình trụ cổ điển, nhiều tế bào và tổ chức đệm dày đặc, hai thành phần này không phải hài hòa nhau mà luôn thay đổi theo nội tiết [23].

1.1.3. Điều trị nang LNMTC tại buồng trứng

Bệnh lý lạc nội mạc tử cung nói chung chỉ nên điều trị khi có triệu chứng đau hoặc vô sinh với mục tiêu giảm đau, tăng khả năng có thai, giảm mức độ diễn tiến và tái phát của bệnh.

Điều trị đau và điều trị vô sinh là hai điều trị trái chiều nhau, nếu bệnh nhân có kèm theo tình trạng vô sinh, phải xem điều trị vô sinh là ưu tiên [7],[8],[9],[46].

1.1.3.1. Điều trị nang LNMTC tại buồng trứng không kèm vô sinh

Với bệnh nhân có nang LNMTC tại buồng trứng không có nhu cầu sinh thêm con, khi đó, mục tiêu điều trị là điều trị đau.

Điều trị nội khoa

Có mối liên hệ mật thiết giữa viêm và tình trạng cường estrogen trong bệnh sinh LNMTC, do đó việc điều trị đau không được tách rời hai đặc điểm sinh bệnh học này [2]. Trong đó điều trị hormone là làm giảm lượng estrogen huyết thanh từ đó làm cho tổn thương LNMTC teo đi, không có khả năng phát triển theo chu kỳ kinh nguyệt như NMTC trong buồng tử cung nữa.

Các loại thuốc thường được sử dụng:

- + Thuốc viên tránh thai nội tiết kết hợp liều thấp.
- + Dẫn xuất của androgen (Danazol).
- + GnRH đồng vận, không có hoặc có add-back.
- + Progestin: uống, tiêm, cấy dưới da hoặc đặt dụng cụ tử cung có chứa progestin (vòng Mirena).
- + Một số thuốc mới: Aromatase inhibitor, GnRH đối vận, thuốc gắn với thụ thể estrogens có chọn lọc (Selective Estrogen Receptors Modulators – SERMs), thuốc gắn với thụ thể progestin có chọn lọc (Selective Progestin Receptors Modulators – SPRMs) [2].
- + Ngoài các thuốc nội tiết, thuốc giảm đau thường được chỉ định kèm theo, loại giảm đau được sử dụng nhiều nhất là kháng viêm không steroid [2].

Điều trị ngoại khoa

Có thể có nhiều dạng LNMTC khác nhau cùng tồn tại trên bệnh nhân, do đó khi phẫu thuật u lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng cần lưu ý tìm và điều trị LNMTC ở những vị trí khác ngoài buồng trứng. Ở bệnh nhân không có nhu cầu sinh con nữa, phẫu thuật u LNMTC nên sớm đặt ra để cải thiện tình trạng đau đồng thời cần phải mổ lấy bệnh phẩm xác định mô bệnh học [47].

- Phẫu thuật nang LNMTC tại buồng trứng

+ Chọc hút nang qua siêu âm: khá đơn giản nhưng tỉ lệ tái phát cao vì vẫn còn mô LNMTC trong buồng trứng, do đó thường không được lựa chọn.

+ Phẫu thuật mở ổ bụng xử trí nang LNMTC: áp dụng trong những trường hợp khó mà phẫu thuật nội soi thất bại, vì phẫu thuật mở ổ bụng gây đau đớn cho bệnh nhân nhiều hơn, thời gian nằm viện kéo dài hơn và không hiệu quả hơn so với mổ nội soi [48].

+ Hút dịch và đốt phá hủy mô LNMTC bằng điện hay bằng laser qua nội soi: hiệu quả giảm đau kém hơn, mức độ tái phát và nguy cơ phẫu thuật lại cao hơn so với mổ nội soi bóc nang LNMTC.

+ Phẫu thuật nội soi bóc nang LNMTC ở buồng trứng: là phương pháp ngoại khoa đang được áp dụng rộng rãi. Tổng quan hệ thống của Hart [49] cho thấy, phẫu thuật bóc u tốt hơn so với kỹ thuật hút dịch rồi đốt bằng dao 2 cực hay đốt laser (Carmona – 2011 [50]) vì đây là phương pháp có hiệu quả giảm đau tốt hơn, đem lại khả năng có thai tự nhiên cao hơn, ít tái phát hơn và nguy cơ phẫu thuật lại thấp hơn so với các phương pháp ngoại khoa khác [22],[51]. Tuy nhiên, phẫu thuật bóc u LNMTC có thể gây giảm dự trữ buồng trứng hay suy buồng trứng sớm, cho nên dù bệnh nhân không có nhu cầu sinh con nữa nhưng việc bổ sung hormone thay thế là cần thiết ở những bệnh nhân mãn kinh sau mổ bóc nang LNMTC tại buồng trứng [8],[47].

- Phẫu thuật LNMTC kèm theo nang LNMTC tại buồng trứng

Tổng quan hệ thống và phân tích gộp của Jacobson (Cochrane 2009) [52] và của Duffy (Cochrane 2014) [31] cho thấy: lấy bỏ các tổn thương bằng cách cắt mô LNMTC và gỡ dính qua mô nội soi cải thiện đáng kể tình trạng đau của người bệnh đồng thời cho phép xác định tình trạng mô bệnh học.

- Các phẫu thuật khác

Được đặt ra sau khi phẫu thuật nội soi bóc nang LNMTC và lấy các LNMTC ngoài buồng trứng mà vẫn không cải thiện được tình trạng đau như Phẫu thuật cắt thần kinh trước xương cùng hay cắt tử cung và 2 phần phụ.

Liệu pháp Hormone trước và sau phẫu thuật bóc nang LNMTC điều trị đau và dự phòng tái phát

Không có dữ liệu khuyến khích việc điều trị trước phẫu thuật với thuốc ức chế với mục đích tạo thuận lợi cho phẫu thuật hay cải thiện kết quả của phẫu thuật. Tuy nhiên, điều trị hậu phẫu bằng các chất đồng vận (GnRHa) [53], viên uống tránh thai phối hợp [54] hay dùng hệ thống phóng thích levonogestrel trong tử cung [55] có thể hữu ích khi nghi ngờ còn sót tổn thương LNMTC, khi triệu chứng đau không giảm, hoặc kéo dài khoảng cách giữa các cơn đau sau phẫu thuật [8].

1.1.3.2. Điều trị nang LNMTC tại buồng trứng kèm vô sinh

Điều trị vô sinh và điều trị đau là hai điều trị theo hai chiều trái ngược nhau, nếu bệnh nhân đến về vô sinh thì phải xem điều trị vô sinh là ưu tiên.

Điều trị nội khoa

Lạc nội mạc tử cung gây ảnh hưởng đến khả năng sinh sản theo nhiều cách khác nhau, các phương pháp điều trị làm giảm bớt tình trạng nặng của LNMTC có hi vọng cải thiện tình trạng có thai của người bệnh. Tuy nhiên, vai trò của liệu pháp hormone trong điều trị vô sinh liên quan đến LNMTC là

hạn chế, các liệu pháp hormone trong một chừng mực nhất định đều có khả năng chống lại khả năng có thai của người bệnh do các thuốc nội tiết điều trị LNMTC đều ức chế hoạt động của trục hạ đồi - tuyến yên - buồng trứng. Tổng quan hệ thống và phân tích gộp của Hughes và cs [56] tổng hợp từ 18 nghiên cứu đánh giá khả năng mang thai ở bệnh nhân được điều trị LNMTC bằng hormone, kết quả cho thấy tỉ lệ mang thai và khả năng sinh sống không được cải thiện cho tất cả các thuốc được dùng để điều trị LNMTC [56].

Điều trị ngoại khoa

Quan hệ giữa phẫu thuật và hỗ trợ sinh sản luôn là mối quan tâm chính trong quyết định điều trị LNMTC có kèm theo vô sinh. Vai trò của phẫu thuật trong LNMTC có kèm vô sinh đã được xác nhận, vai trò của kỹ thuật hỗ trợ sinh sản trong điều trị vô sinh kèm LNMTC cũng được xác nhận, phẫu thuật hay hỗ trợ sinh sản khác nhau ở chỗ trả lại cho bệnh nhân khả năng có thai tự nhiên hay khả năng có thai dựa vào sự hỗ trợ. Vì thế, phải luôn cân nhắc giữa khôi phục khả năng có thai tự nhiên hay tránh làm mất cơ hội điều trị hỗ trợ sinh sản để có thai [8].

Với bệnh nhân có u LNMTC ở buồng trứng: phân tích gộp của Hart và cộng sự [49] đã chứng minh rằng phẫu thuật bóc u LNMTC có hiệu quả hơn so với hút dịch và đốt bề mặt vỏ nang trong việc cải thiện khả năng có thai tự nhiên, giảm đau, giảm mức độ tái phát và diễn tiến của bệnh. Tuy nhiên, phẫu thuật này có khả năng làm mất những nang trứng [14], [15], ảnh hưởng đến dự trữ buồng trứng [13], [22] do đó cần cân nhắc và tư vấn kỹ cho bệnh nhân trước khi lựa chọn phẫu thuật u LNMTC buồng trứng. ESHRE khuyến cáo bệnh nhân vô sinh chỉ nên phẫu thuật khi khối u LNMTC > 3cm [25], và > 4cm theo khuyến cáo của ASRM [9].

Cũng như trong điều trị đau, hỗ trợ nội tiết trước và sau phẫu thuật cũng không có hiệu quả trong việc cải thiện khả năng có thai [8].

Hỗ trợ sinh sản

Phẫu thuật bóc nang LNMTC tại buồng trứng trước khi thực hiện các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản hay thực hiện hỗ trợ sinh sản luôn mà không cần xử trí nang LNMTC luôn là câu hỏi khó cho các bác sĩ lâm sàng ở những bệnh nhân vô sinh có nang LNMTC tại buồng trứng [32].

Phần lớn các bằng chứng gần đây gợi ý rằng:

+ Với những bệnh nhân vô sinh kèm nang LNMTC tại buồng trứng mà không có triệu chứng đau, đặc biệt là ở những bệnh nhân lớn tuổi, có giảm dự trữ buồng trứng, có nang LNMTC ở 2 bên buồng trứng hay có tiền sử phẫu thuật LNMTC trước đó nên được làm luôn IVF để điều trị vô sinh mà không cần phải trải qua phẫu thuật vì sẽ tránh được các nguy cơ của phẫu thuật và rút ngắn được thời gian có thai cho bệnh nhân [32].

+ Với những bệnh nhân vô sinh có nang LNMTC tại buồng trứng mà có kèm theo triệu chứng đau, bệnh nhân trẻ tuổi, dự trữ buồng trứng không bị ảnh hưởng, nang LNMTC ở 1 bên buồng trứng, dấu hiệu trên siêu âm gợi ý khả năng ác tính hay bệnh nhân không có điều kiện hay kế hoạch làm IVF, phẫu thuật bóc nang LNMTC tại buồng trứng nên được đặt ra để giảm đau, tăng khả năng có thai tự nhiên, nhưng bệnh nhân phải được tư vấn kỹ về khả năng giảm dự trữ buồng trứng sau phẫu thuật [32], sau đó hoặc đợi có thai tự nhiên hoặc IUI [9], nếu IUI không kết quả thì bước tiếp theo là IVF.

Cho đến nay, vẫn thiếu những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đánh giá hiệu quả điều trị vô sinh ở những bệnh nhân được phẫu thuật hay không phẫu thuật bóc nang LNMTC trước khi thực hiện hỗ trợ sinh sản, đồng thời, cũng cần có những nghiên cứu để tìm ra phương pháp phẫu thuật ít ảnh hưởng đến dự trữ buồng trứng nhất. Dự trữ buồng trứng sau phẫu thuật có dự báo trước được hay không, diễn biến thế nào, bị ảnh hưởng bởi những yếu tố nào và có hồi phục sau phẫu thuật hay không vẫn là những câu hỏi cần nghiên cứu [32].

1.2. Các test dự trữ buồng trứng

Dự trữ buồng trứng là khái niệm mô tả số lượng và chất lượng các nang noãn của buồng trứng. Dự trữ buồng trứng là một trong những yếu tố quan trọng quyết định khả năng sinh sản của người phụ nữ [3]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng dự trữ buồng trứng giảm theo chương trình cùng với sự tăng lên của tuổi [3], đồng thời dự trữ buồng trứng bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như gen, môi trường, các bệnh lý của buồng trứng hay các phương pháp điều trị tác động lên buồng trứng [4].

Các test dự trữ buồng trứng gồm các test hormone và siêu âm, ngoài ra sinh thiết mô buồng trứng và gen cũng được đề cập đến.

1.2.1. Các test hormone đánh giá dự trữ buồng trứng

1.2.1.1. Follicle Stimulating Hormone - FSH

- FSH là một loại glycoprotein được chế tiết ra từ thùy trước tuyến yên, đáp ứng với GnRH của vùng dưới đồi và FSH cũng là trung tâm phản hồi âm tính (negative feedback) từ estradiol và inhibin B [57],[58]. Khi số lượng nang trứng ở buồng trứng giảm và cùng với đó là hormone do nang trứng tiết ra cũng giảm (oestradiol) sẽ tạo hiệu ứng feedback lên tuyến yên và tuyến yên sẽ tăng tiết FSH với mục đích kích thích buồng trứng tăng tiết hormone (oestradiol), chính vì vậy, nồng độ FSH cơ bản cao trong huyết thanh sẽ gián tiếp cho biết dự trữ buồng trứng giảm [1],[3],[57],[58]. Ngược lại, khi dự trữ buồng trứng bình thường, FSH chịu sự điều hòa của trục hạ đồi – tuyến yên – buồng trứng nên nồng độ FSH cơ bản được giữ trong giới hạn bình thường.

- Thời gian làm xét nghiệm: làm vào ngày 2 hoặc 3 của kỳ kinh nguyệt.

1.2.1.2. Luteinizing Hormone (LH)

- Được thùy trước của tuyến yên tiết ra cùng FSH

- Nồng độ cao hay thấp của LH vào đầu chu kỳ đều ảnh hưởng đến đáp ứng của buồng trứng trong các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm [58].

1.2.1.3. Oestradiol huyết thanh (E2)

- Phần lớn oestradiol (E2) được sản xuất từ các tế bào hạt của buồng trứng, ngoài ra, còn có sự chuyển hóa E2 từ testosterone, E2 cũng được sản xuất một phần nhỏ từ vỏ thượng thận, não [59]. Ở đầu chu kỳ kinh, nồng độ E2 thấp sẽ phản hồi lên tuyến yên, tuyến yên tăng tiết FSH kích thích nang noãn phát triển, khi nồng độ E2 được tiết ra từ nang noãn tăng lên đủ lớn sẽ tạo hiệu ứng phản hồi ngược âm tính để tuyến yên giảm tiết FSH [2],[60].

- Thời gian làm xét nghiệm: để đánh giá dự trữ buồng trứng, xét nghiệm E2 được làm vào ngày 2 (hoặc 3) của chu kỳ kinh nguyệt.

1.2.1.4. Progesteron huyết thanh (P4)

- Có mối liên quan giữa hiện tượng hoàng thể hóa sớm, sự tăng lên sớm của P4 với dự trữ buồng trứng kém [59], do đó để đánh giá dự trữ buồng trứng thường làm xét nghiệm này vào ngày 10 của chu kỳ kinh nguyệt [59].

1.2.1.5. Inhibin - B

- Inhibin B là glycoprotein thuộc họ TGF- β , được sản xuất bởi tế bào hạt ở giai đoạn sớm và giữa của pha nang noãn, có tác dụng ngăn cản tuyến yên sản xuất ra FSH [61], do đó nồng độ cơ bản của Inhibin B giảm liên quan đến sự giảm số lượng nang trứng [57].

- Thời gian làm xét nghiệm: Ngày 2 (3) của chu kỳ kinh nguyệt.

1.2.1.6. Hormone kháng ống Muller (Anti-Mullerian Hormone – AMH)

- AMH là một phân tử gồm 2 chuỗi glycoprotein, trong bào thai bé trai, AMH được tiết ra bởi tế bào Sertoli của tinh hoàn thai nhi, AMH trong cơ thể bé trai có tác dụng gây thoái triển hệ thống 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 hệ thống 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 [62],[63], AMH được sản xuất ra từ các tế bào

hạt của các nang tiền hóc và các nang có hóc nhỏ của buồng trứng (<8mm), AMH không có trong các nang noãn phát triển rồi thoái hóa và các nang noãn lớn (>8mm) ở người phụ nữ trưởng thành [63].

- AMH có tác dụng điều hòa tình trạng tạo noãn bằng việc hạn chế sự chiêu mộ quá mức các nang noãn của FSH [57],[62].

- Thời gian xét nghiệm: vào bất kỳ ngày nào của chu kỳ kinh nguyệt hay từ dịch nang noãn.

1.2.1.7. Các test hormone kích thích đánh giá dự trữ buồng trứng

Bao gồm: Thử nghiệm Clomiphene Citrate (Clomiphene citrate challenge test), FSH ngoại sinh đánh giá dự trữ buồng trứng, GnRH-agonist stimulation test (GAST), đáp ứng với Gonadotropin ở chu kỳ IVF trước đó, có thể dùng để khảo sát dự trữ buồng trứng trước các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm, ít được dùng để khảo sát thường qui dự trữ buồng trứng.

1.2.2. Siêu âm đánh giá dự trữ buồng trứng

1.2.2.1. Đếm số nang noãn thứ cấp (Antral Follicle Count – AFC)

- AFC là ấn chỉ sinh học của dự trữ buồng trứng: Sự phát triển của nang noãn nguyên thủy đến phóng noãn có sự gia tăng về kích thước của nang noãn lên khoảng 500 lần. Nang noãn nguyên thủy có kích thước khoảng 30µm nên không thể quan sát được trên siêu âm, chỉ đến khi nang noãn đạt giai đoạn thứ cấp, có sự hình thành của hóc chứa dịch và đạt đến một kích thước nhất định (2 – 10mm) thì mới có thể thấy và đếm được trên siêu âm. AFC thường được xem là một chỉ điểm trực tiếp của dự trữ buồng trứng nhưng thật 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 quan sát được qua siêu âm [56].

- Siêu âm đếm số nang noãn thứ cấp

+ AFC: Được tính bằng tổng số nang trứng kích thước từ 2 – 10 mm đếm được qua siêu âm đầu dò âm đạo ở cả 2 bên buồng trứng [59].

+ Thời gian làm siêu âm: Ngày 2 (4) của chu kỳ kinh nguyệt hay ngày 1 sử dụng gonadotropins.

+ Phương pháp siêu âm: phổ biến nhất là sử dụng siêu âm 2 chiều qua đường âm đạo, tuy nhiên có sự dao động giữa các bác sĩ làm siêu âm và trong cùng một bác sĩ ở các thời điểm khác nhau, do đó đã có những nghiên cứu sử dụng siêu âm 3 chiều hay dùng phần mềm đếm và phân tích tự động, tuy nhiên do có những nhược điểm của các phương pháp này như tăng chi phí, không tức thời... nên siêu âm 2 chiều qua đường âm đạo vẫn được ủng hộ.

1.2.2.2. Thể tích buồng trứng

- Thể tích buồng trứng giảm khi tuổi của người phụ nữ tăng lên, vì vậy đo thể tích buồng trứng được cho là có khả năng dự báo dự trữ buồng trứng [1].

- Cách tính: Có thể tính thể tích buồng trứng dựa vào siêu âm 2D với đầu dò âm đạo ở ngày 2 của chu kỳ kinh. Thể tích buồng trứng được tính bằng $D1 \times D2 \times D3 \times \pi/6$ trong đó D1, D2, D3 là kích thước 3 chiều của buồng trứng [59].

1.2.2.3. Doppler động mạch buồng trứng

Có thể sử dụng siêu âm Doppler đầu dò âm đạo vào ngày 2 (3) của chu kỳ kinh nguyệt hay ngày tiêm hCG để đánh giá động mạch buồng trứng. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng doppler động mạch buồng trứng thấp có liên quan đến việc sử dụng liều lượng gonadotropins thấp hơn và tỉ lệ có thai cao hơn. Tuy nhiên, khả năng dự báo đáp ứng buồng trứng của Doppler động mạch buồng trứng không rõ ràng [1],[58],[59].

1.2.3. So sánh giá trị của các test dự trữ buồng trứng

1.2.3.1. Khả năng dự báo sớm

Dựa vào cơ chế hoạt động của các test, AMH được cho là có khả năng đánh giá dự trữ buồng trứng sớm nhất vì nó được tiết ra từ các tiền nang (không quan sát được trên siêu âm) và các nang có hóc nhỏ của buồng trứng, trong khi đó AFC chỉ đánh giá được các nang ở giai đoạn muộn hơn khi nang đã có hóc, chứa dịch đủ để có thể quan sát được trên siêu âm, FSH dự báo dự trữ buồng trứng muộn hơn nữa [64].

1.2.3.2. Khả năng dự báo đáp ứng của buồng trứng với kích thích buồng trứng

Rất nhiều nghiên cứu so sánh khả năng dự báo đáp ứng kém, đáp ứng quá mức của các test dự trữ buồng trứng, một tổng quan hệ thống (2010) cho thấy AMH tốt hơn FSH, Estrogen, inhibinB và ít nhất có giá trị tương đương AFC trong dự báo đáp ứng của buồng trứng trong các chu kỳ IVF [16].

1.2.3.3. Tính ưu việt của các test dự trữ buồng trứng

Bảng 1.2: Tính ưu việt của các test dự trữ buồng trứng [16]

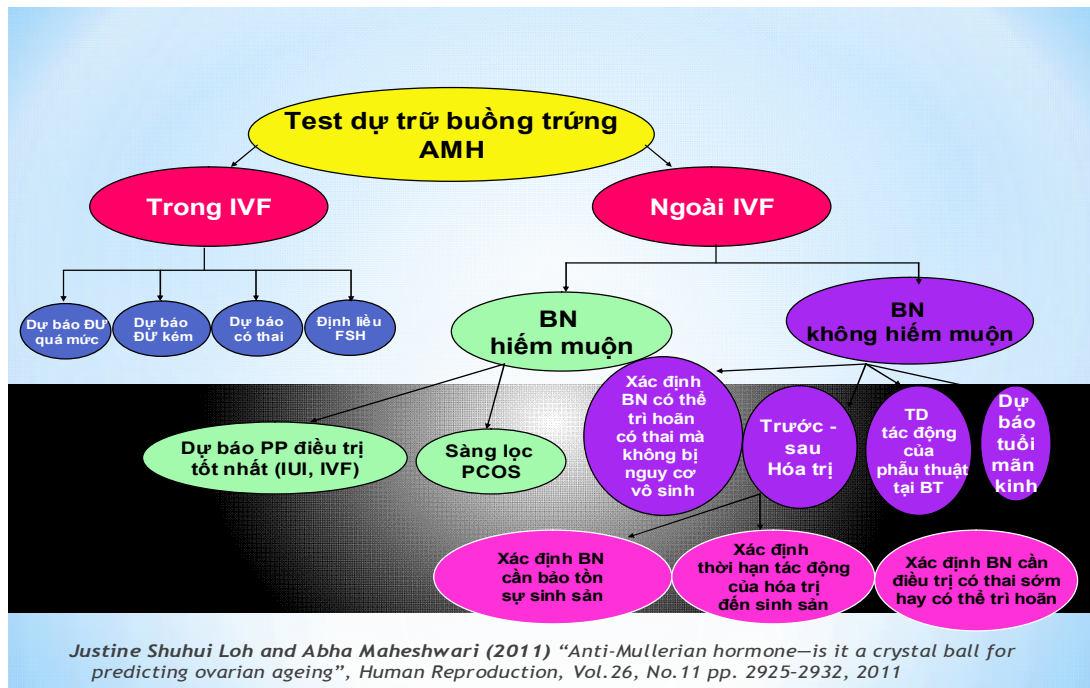
Đặc tính của một test tốt	Tuổi	AMH	FSH	AFC
Dự báo đáp ứng kém	+	+++	++	+++
Dự báo đáp ứng quá mức	+	+++	-	++
Biến thiên thấp trong một chu kỳ	+++	++	-	++
Biến thiên thấp giữa các chu kỳ	+++	++	-	++
Không phụ thuộc người làm	+++	+++	+++	-
Có thể áp dụng cho tất cả các bệnh nhân	+++	+++	+	+
Giá thành rẻ	+++	-	-	-

**: FSH và AFC không có nhiều giá trị ở những bệnh nhân sử dụng hormone tránh thai, GnRH agonist, lạc nội mạc tử cung hay tiền sử phẫu thuật tại buồng trứng*

- FSH tuy là một test được sử dụng từ lâu nhưng giá trị dự báo dự trữ buồng trứng không cao.

- AMH và AFC có giá trị cao, tuy nhiên AFC không có giá trị nhiều ở những bệnh nhân sử dụng hormone tránh thai, sử dụng GnRH agonist, tiền sử phẫu thuật ở buồng trứng hay lạc nội mạc tử cung (Bảng 1.2) [16].

1.2.3.4. Tính ứng dụng của các test dự trữ buồng trứng



Hình 1.2: Các ứng dụng của AMH [65]

AMH là test dự trữ buồng trứng không chỉ ứng dụng cho những bệnh nhân vô sinh mà còn có rất nhiều ứng dụng trong việc xác định và theo dõi dự trữ buồng trứng cho những bệnh nhân không vô sinh nhằm tư vấn cho họ thực trạng dự trữ buồng trứng và lựa chọn thời điểm có thai thích hợp (Hình 1.2).

1.2.3.5. Các test dự trữ buồng trứng được khuyến cáo

Cho đến nay, chưa có test dự trữ buồng trứng nào được coi là lý tưởng, nhưng dựa trên những bằng chứng y học, năm 2012, Hiệp Hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ đưa ra khuyến cáo về sử dụng các test dự trữ buồng trứng, trong đó AMH và AFC vẫn là 2 test có giá trị nhất trong đánh giá dự trữ buồng trứng (Bảng 1.3) [57],[58].

Bảng 1.3: Các Test dự trữ buồng trứng được khuyến cáo [57]

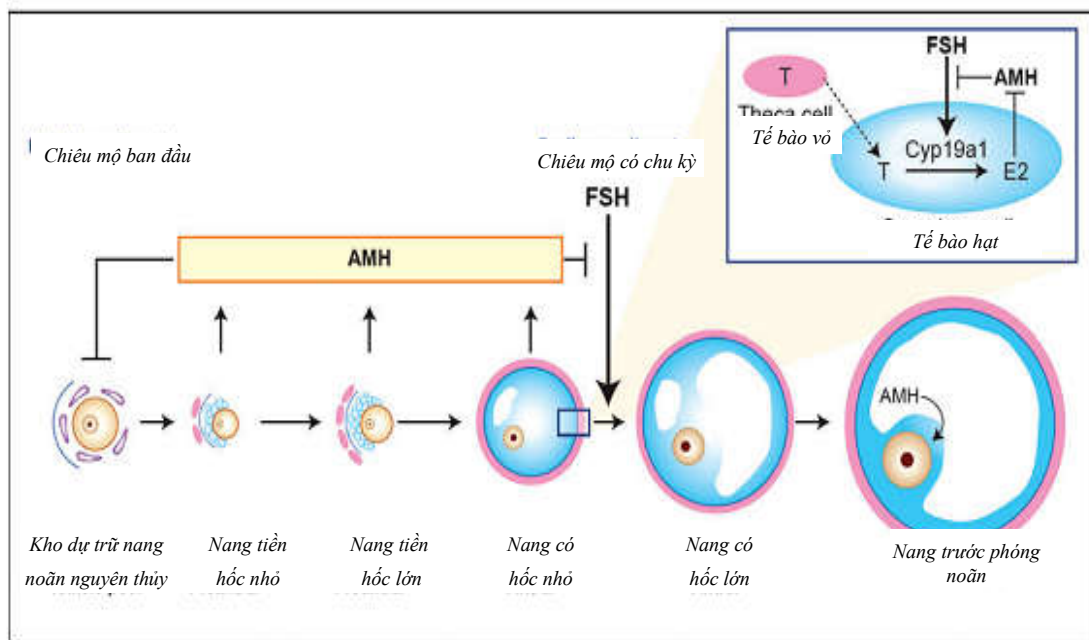
Test	Giá trị
FSH phối hợp Estrogen	<ul style="list-style-type: none"> - Xét nghiệm máu vào ngày 2 – 3 của kỳ kinh - Có thể thay đổi giữa các chu kỳ kinh nguyệt - Nồng độ cao của FSH liên quan đến đáp ứng kém với KTBT - Không có giá trị dự báo không có thai
AMH	<ul style="list-style-type: none"> - Có thể xét nghiệm vào bất kỳ ngày nào của kỳ kinh nguyệt - Giá trị ổn định trong cùng một chu kỳ và giữa các chu kỳ kinh nguyệt - Nồng độ thấp của AMH liên quan đến đáp ứng kém với KTBT - Không có giá trị dự báo không có thai
AFC	<ul style="list-style-type: none"> - Số lượng các nang noãn quan sát được qua siêu âm đầu dò âm đạo - Thực hiện vào ngày 2 – 5 của chu kỳ kinh nguyệt - Số lượng nang noãn liên quan đến đáp ứng với KTBT - Không có giá trị dự báo không có thai

1.3. Anti – Mullerian Hormone (AMH)

1.3.1. Sinh lý học Anti – Mullerian Hormone

1.3.1.1. Nguồn gốc AMH

AMH là một phân tử gồm 2 chuỗi glycoprotein, có trọng lượng phân tử 140KDa, thuộc nhóm các yếu tố tăng trưởng và biệt hóa TGF – β [66]. AMH được tiết ra bởi tế bào Sertoli của tinh hoàn bào thai nam, có tác dụng gây thoái triển hệ thống 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 hệ thống ống Muller tiếp tục phát triển thành tử cung, vòi tử cung và phần trên âm đạo, thai từ 36 tuần trở đi, trong cơ thể bé gái có sự hiện diện của AMH do AMH được chế tiết ra bởi các tế bào hạt của các nang nhỏ của buồng trứng [63],[67]. Sự hiện diện của AMH có ngay sau khi các nang nguyên thủy được chiêu mộ vào nhóm phát triển, AMH có nhiều nhất ở các nang tiền hốc và có hốc nhỏ của buồng trứng, không còn ở các nang đã bước vào giai đoạn phát triển phụ thuộc FSH (>8mm) và các nang thoái triển [68],[69] (Hình 1.3).



Hình 1.3: Sự chế tiết của AMH từ buồng trứng [63]

1.3.1.2. Vai trò AMH trong sinh lý buồng trứng

Vai trò của AMH trong sinh lý buồng trứng được chứng minh qua một nghiên cứu trên chuột của Durling và cộng sự năm 1999 [70] khi phân tích số lượng nang trứng trong buồng trứng khi thiếu hụt AMH ở các lứa tuổi khác nhau. Nghiên cứu chỉ ra rằng, khi không có mặt AMH, dưới tác động của FSH, các nang nguyên thủy được chiêu mộ với tốc độ nhanh hơn và kết quả là không còn nang nguyên thủy khi còn ở lứa tuổi rất trẻ.

Hiệu quả ức chế của AMH trên những nang nhạy cảm với FSH cũng đóng vai trò quan trọng trong hình thành nang trội, khi những nang phát triển to hơn, hoạt động của AMH giảm xuống làm giảm ngưỡng của FSH cho phép nang noãn tiếp tục phát triển đến phóng noãn.

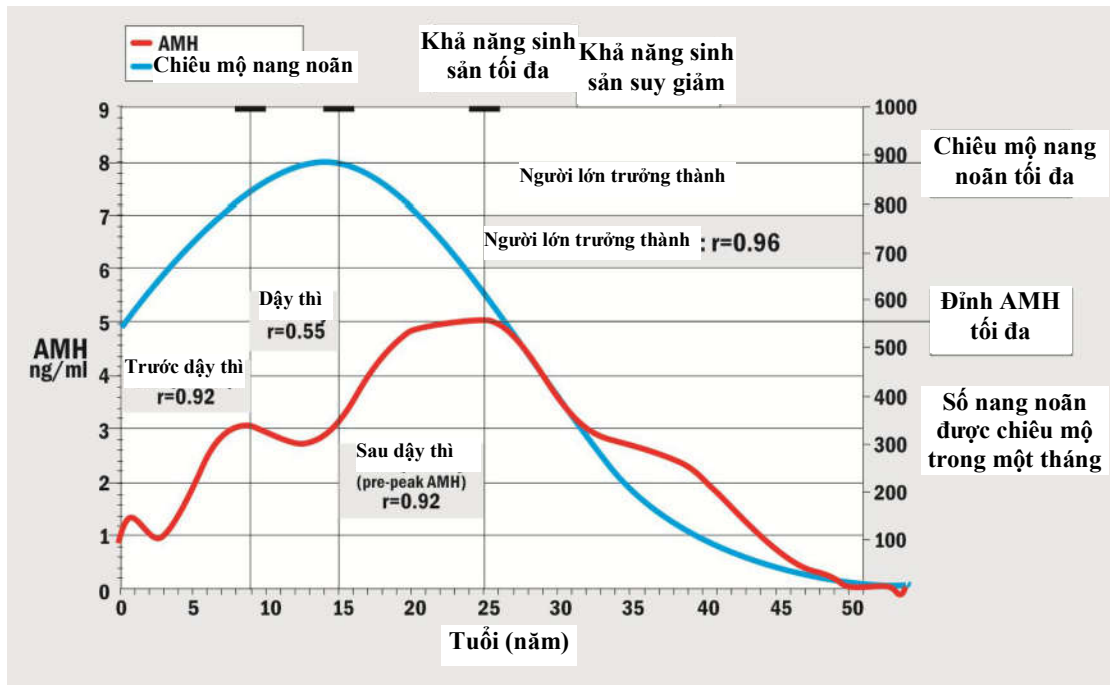
Như vậy, AMH có tác dụng điều hòa tình trạng tạo noãn bằng việc hạn chế sự chiêu mộ quá mức các nang noãn của FSH [63],[67].

1.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến AMH

1.3.2.1. Thay đổi nồng độ AMH theo tuổi

AMH được biết đến như một test dự trữ buồng trứng có giá trị đã và đang được nghiên cứu và ứng dụng rộng rãi, vì thế, nhu cầu hiểu biết về sự biến đổi nồng độ AMH trong suốt đời sống sinh sản của người phụ nữ ngày càng tăng. Đa số các nghiên cứu đều thực hiện trên các bé gái và phụ nữ khỏe mạnh nhưng chỉ trong một độ tuổi có giới hạn, vì vậy, để xây dựng mô hình biến đổi AMH ở các độ tuổi khác nhau, Kelsey và cộng sự [71] đã sử dụng kỹ thuật trích xuất số liệu bán tự động để có đủ số liệu phân tích nồng độ AMH ở các lứa tuổi khác nhau, kết quả là có được 3260 phụ nữ từ - 0,3 đến 53 tuổi đại diện cho các phụ nữ khỏe mạnh để xây dựng mô hình dự đoán sự thay đổi nồng độ AMH theo tuổi (Biểu đồ 1.1) [71].

Phân tích mô hình biến đổi AMH này cho thấy, nồng độ AMH thay đổi theo tuổi của người phụ nữ theo nhiều pha khác nhau: trước dậy thì: nồng độ AMH thay đổi với 2 đỉnh là ngay sau sinh và trước dậy thì, tuy nhiên nồng độ đều ở mức thấp, sau dậy thì, nồng độ AMH tăng dần để đạt đỉnh xung quanh 25 tuổi sau đó giảm đều đặn cho đến khi không phát hiện được nữa ở trung bình 50 – 51 tuổi – tương ứng với thời kỳ mãn kinh (Hình 1.4) [63],[71].



Hình 1.4: Liên quan giữa AMH với tuổi và sự chiêu mộ nang noãn [63]

Để giải thích cho sự biến đổi của nồng độ AMH theo tuổi, các tác giả phân tích mối liên quan giữa nồng độ AMH với sự chiêu mộ nang noãn [63], (Hình 1.4). Kết quả của những nghiên cứu cho thấy: nồng độ AMH tương quan mạnh với tốc độ chiêu mộ nang noãn và cũng giảm dần theo tuổi đến ngưỡng không thể phát hiện được vào khoảng 5 năm trước khi mãn kinh [63],[71],[72]. Tuy nhiên, sau 25 tuổi, giảm AMH song song với giảm số nang noãn nhỏ được chiêu mộ, trước 25 tuổi, mối liên hệ giữa AMH và sự chiêu mộ nang noãn phức tạp hơn. Sự chiêu mộ nang noãn đạt tối đa ở tuổi 15 tuy nhiên đỉnh AMH tối đa lại ở tuổi 25, do đó cần thận trọng trong việc sử dụng AMH để giải thích tình trạng dự trữ buồng trứng của phụ nữ trước 25 tuổi. Các giả thuyết được đưa ra để giải thích cho hiện tượng này là: (1) ở độ tuổi 25, đoàn hệ các nang noãn được chiêu mộ gồm nhiều nang có hóc hơn mà AMH có biểu hiện mạnh nhất ở các nang có hóc nhỏ, (2) các nang noãn được chiêu mộ ở thời điểm này có nhiều tế bào hạt hơn và (3) sức sống của nang noãn từ tuổi dậy thì đến 25 tuổi tốt hơn dù số nang được chiêu mộ có giảm đi, do đó, nồng độ AMH tăng lên đạt đỉnh ở tuổi 25 [66],[72].

1.3.2.2. Thay đổi nồng độ AMH khi có thai

Koninger và cộng sự nghiên cứu thay đổi nồng độ AMH trong quá trình mang thai và sau sinh [73], kết quả cho thấy AMH giảm mạnh sau khi có thai và tăng nhanh ngay sau khi sinh. Sự giảm AMH khi có thai được giải thích là do buồng trứng bị ức chế, do đó nồng độ AMH trong khi mang thai không phản ánh dự trữ buồng trứng.

1.3.2.3. Thay đổi nồng độ AMH theo chu kỳ kinh nguyệt

- Nồng độ AMH giữa 2 chu kỳ kinh nguyệt

Nồng độ AMH ở 2 chu kỳ kinh nguyệt khác nhau trên cùng một cá thể đã được thực hiện ở 2 nghiên cứu tiến cứu với cỡ mẫu khá lớn của Fanchin và Sowers [74]. Cả 2 nghiên cứu này có hệ số tương quan là 0,89. Kết quả từ các nghiên cứu đều ghi nhận, AMH có độ biến thiên giữa các chu kỳ kinh nguyệt thấp và có thể tin cậy được, do đó không cần thiết phải lặp lại xét nghiệm AMH ở 2 chu kỳ khác nhau.

- Nồng độ AMH giữa các ngày khác nhau trong một chu kỳ kinh nguyệt:

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 [63],[75],[76],[77]. Khi phân tích sự biến đổi AMH trong chu kỳ kinh nguyệt, các tác giả mô tả có 2 kiểu biến đổi: “buồng trứng trẻ” hơn có nồng độ trung bình AMH cao hơn và có sự dao động AMH cũng lớn hơn, “buồng trứng già” hơn có nồng độ trung bình AMH thấp hơn nhưng 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 trong chu kỳ kinh nguyệt và không đủ lớn để gây nên các tác động 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 [74],[78],[79].

1.3.2.4. Thay đổi nồng độ AMH giữa các cá thể

Đã có nhiều nghiên cứu [76],[80] so sánh nồng độ AMH của các cá thể khác nhau trong cùng nhóm tuổi, và trong cùng một cá thể với các thời điểm khác nhau, trong đó nghiên cứu đa trung tâm của AlMog và cs (2011) [80] cho thấy: có sự biến động lớn về nồng độ AMH giữa các cá thể - ngay cả khi các cá thể trong cùng một nhóm tuổi, nhưng trong cùng một cá thể, biến đổi AMH là thấp với hệ số tương quan là 0,81 [80]. Sự thay đổi về nồng độ AMH giữa các cá thể là do mật độ nang noãn giữa các cá thể không giống nhau. Khi đánh giá một xét nghiệm, một trong những yêu cầu là xét nghiệm đó phải phân biệt được cá thể này với cá thể khác vì đặc tính riêng của từng cá thể [75], và với tính biến động lớn giữa các cá thể, AMH được coi là xét nghiệm lý tưởng để áp dụng trong lâm sàng [76].

1.3.2.5. Ảnh hưởng của các yếu tố di truyền và môi trường

- Chủng tộc: Maria (2014) so sánh nồng độ AMH của 947 phụ nữ ở những chủng tộc khác nhau, kết quả cho thấy: nồng độ AMH của người Châu Phi, Châu Mỹ thấp hơn lúc trẻ nhưng tốc độ giảm AMH theo tuổi ít hơn, nồng độ AMH của người LaTinh và Trung Quốc thấp hơn người da trắng và nguy cơ mãn kinh cũng sớm hơn [81]. 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 các nang noãn. Do đó, cần lưu ý khi áp dụng giá trị AMH của các nghiên cứu không cùng chủng tộc.

- Hút thuốc lá: Đã có những bằng chứng rõ ràng rằng, thuốc lá ảnh hưởng trực tiếp đến số lượng các nang noãn của buồng trứng, dẫn đến sự cạn kiệt nang noãn và theo đó mãn kinh sẽ sớm hơn [82],[83], tuy nhiên, bên cạnh một số nghiên cứu chỉ ra rằng nồng độ AMH giảm rõ rệt ở nhóm có hút thuốc thì cũng có một số nghiên cứu cho rằng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm này [75]. Như vậy, cho đến nay, tác động của thuốc lá đến dự trữ buồng trứng và AMH vẫn chưa được sáng tỏ.

- Béo phì: các nghiên cứu về mối liên quan giữa béo phì và AMH không nhiều và thường với cỡ mẫu nhỏ, kết quả của các nghiên cứu cũng khác nhau trong việc khẳng định mối liên quan giữa BMI và AMH [4],[75]. Một nghiên cứu lớn gần đây thực hiện trên các phụ nữ khỏe mạnh cho thấy chỉ có mối liên quan giữa AMH và tuổi, nồng độ AMH giảm và BMI tăng chỉ là yếu tố nhiều trong mối quan hệ với tuổi [84].

- Thuốc tránh thai: một số nghiên cứu chỉ ra rằng, nồng độ AMH không thay đổi khi sử dụng thuốc tránh thai [4], [85] trong khi nghiên cứu thuần tập của Dollerman [86] lại chỉ ra rằng, thuốc tránh thai có liên quan đến giảm nồng độ AMH và có thể tăng trở lại trong vòng 2 tháng sau khi ngừng thuốc. Tác giả cho rằng, thuốc tránh thai có tác động ức chế sự chế tiết AMH ít nhất khi dùng trong một thời gian dài, vì thế nồng độ AMH có thể không giữ được độ chính xác của nó khi dự báo dự trữ buồng trứng cho những phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai trong một thời gian dài [75], [86].

- Gen và biến thể của gen được thừa nhận có ảnh hưởng đến AMH. Đa hình gen AMH và thụ thể của nó, các biến thể di truyền qua gen được cho là có qui định sự già hóa của buồng trứng do đó gây giảm nồng độ AMH [4].

1.3.3. Các loại xét nghiệm AMH

1.3.3.1. Xét nghiệm DSL, IOT

Xét nghiệm AMH được báo cáo đầu tiên vào những năm 1990 [87], được cải tiến độ nhạy và bán ra thị trường qua công ty Berman Couter với tên gọi là IOT (Immunoassays) với ngưỡng phát hiện là 0,14ng/ml. Cùng lúc này, một xét nghiệm định lượng AMH khác cũng được phát triển và đưa vào sử dụng qua công ty Diagnostic Systems Lab (DSL) với ngưỡng phát hiện là 6,3pmol/l (hệ số qui đổi: 1ng/ml = 7,14pmol/l) [88],[89]. Các xét nghiệm này khác nhau chủ yếu ở các loại kháng thể nhận dạng phân tử AMH trong huyết thanh, do đó giá trị định lượng được khác nhau nhiều, và phần lớn các nghiên cứu cho thấy giá trị AMH định lượng theo hệ thống IOT cao hơn DSL [90].

1.3.3.2. Xét nghiệm AMH Gen II

Do còn có nhiều hạn chế về độ nhạy, giá trị AMH không tương đương nhau giữa DSL và IOT, năm 2010, công ty Beckman Coulter đã hợp nhất 2 loại xét nghiệm này thành hệ thống AMH Gen II Elisa sử dụng DSL Gen I antibody với tiêu chuẩn IOT [88] và đạt được độ nhạy là 0,08ng/ml [91].

So sánh giá trị AMH được thực hiện bằng xét nghiệm AMH Gen II với giá trị AMH được thực hiện bằng IOT, DSL, các nghiên cứu [88],[92] chỉ ra rằng có mối tương quan tốt giữa 3 loại xét nghiệm này, tuy nhiên Raymond (2012) [92] cho thấy nồng độ AMH thực hiện bằng AMH Gen II cao hơn thực hiện bằng IOT khoảng 38% và cao hơn thực hiện bằng DSL khoảng 33%.

Từ 2010, AMH Gen II được sử dụng rộng rãi trong nghiên cứu và thực tế lâm sàng. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cho thấy, kết quả định lượng AMH bằng AMH Gen II không ổn định và đã chỉ ra một số nguyên nhân: (1) tương tác của bộ thể trong quá trình xét nghiệm, (2) kết quả AMH thực hiện trong máu toàn phần kém ổn định so với trong huyết thanh, (3) điều kiện lưu mẫu xét nghiệm có tác động tới kết quả xét nghiệm do bộ thể bị suy biến trong quá trình lưu mẫu [93],[94]. Từ đó, qui trình bảo quản đã được điều chỉnh và khuyến cáo nhằm giảm sai số của xét nghiệm AMH Gen II, gồm: (1) mẫu máu phải được tách huyết thanh và thực hiện trong vòng 8h khi để ở nhiệt độ phòng, (2) nếu không được thực hiện ngay thì mẫu huyết thanh phải được trữ lạnh ở nhiệt độ từ -20°C đến -80°C trong không quá 7 ngày, (3) qui trình xét nghiệm cần pha thuốc thử với mẫu huyết thanh trước khi cho tiếp xúc với kháng thể nhận dạng [89].

1.3.3.3 Xét nghiệm Ansh Labs Ultra – Sensitive AMH và Pico AMH

Mặc dù đã được cải thiện qui trình để hạn chế sai số, tuy nhiên việc đáp ứng những điều kiện bảo quản mẫu và qui trình thực hiện AMH Gen II làm

cho tính khả thi và thực hiện của xét nghiệm thấp, công ty Ansh Labs đưa ra 2 loại xét nghiệm mới cho nghiên cứu và thực hiện lâm sàng là Ansh Labs Ultra – Sensitive AMH (áp dụng khi ước lượng AMH nằm trong ranh giới chuẩn, ước khoảng 1 – 62 pmol/l) và Pico AMH sử dụng cho các mẫu có nồng độ AMH thấp (khoảng 0,05 – 5pmol/l) [93].

Một đặc điểm nổi bật của hệ thống xét nghiệm này là sử dụng AMH protein người tái tổ hợp có thể giúp xét nghiệm ổn định theo thời gian. Kết quả nghiên cứu của Welsh và cộng sự năm 2014 [93] so sánh AMH Gen II và Ansh Labs cho thấy: có độ tương quan mạnh giá trị AMH giữa 2 hệ thống xét nghiệm này nhưng giá trị AMH theo Ansh Labs Ultra – Sensitive AMH cao hơn khoảng 40% so với AMH Gen II và Pico AMH rất có giá trị, là xét nghiệm siêu nhạy khi nồng độ AMH ở ngưỡng rất thấp [93].

1.3.3.4. Xét nghiệm AMH tự động hoàn toàn Elecsys và Access 2

Mặc dù các công ty không ngừng nghiên cứu và đưa ra các loại xét nghiệm tốt nhất nhằm giảm thiểu sai số, ngưỡng phát hiện thấp, tuy nhiên vẫn chưa có những tiêu chuẩn và kỹ thuật chung giữa các phương pháp xét nghiệm, dẫn đến sự hoài nghi về kết quả và nồng độ AMH [90]. AMH Gen II là xét nghiệm đang sử dụng rộng rãi nhất và đến Ansh Labs cho độ nhạy rất cao, dù đã được hiệu chỉnh để tăng độ chính xác và hạn chế sai số nhưng đây vẫn là các xét nghiệm làm bằng tay nên không thể tránh được những sai số do con người làm [94].

Từ tháng 9 năm 2014, 2 loại xét nghiệm tự động hoàn toàn định lượng AMH được đưa vào nghiên cứu và sử dụng có tên là Access 2 IA AMH (công ty Beckman Coulter) và Elecsys AMH (công ty Roche). Cả 2 xét nghiệm này đều sử dụng kháng thể như AMH Gen II, tuy nhiên việc gắn kết và phát tín hiệu của kháng thể nhận dạng đều xảy ra trong dung dịch mà không gắn kết với bề mặt nên tránh được các khiếm khuyết của AMH Gen II [96],[97].

- Tính ưu việt của Access 2 được Beckman Coulter thông báo [98]:

+ Kết quả thống nhất và chuẩn hóa với AMH Gen II thông qua việc sử dụng các kháng thể giống hệt nhau và bộ định chuẩn.

+ Nâng cao khả năng đánh giá chức năng sinh sản thông qua việc tăng độ nhạy và độ chính xác vào giới hạn thấp của dải xét nghiệm.

+ Cải thiện tính chính xác từ bộ định chuẩn với AMH người tái tổ hợp.

+ Tốc độ và sự linh hoạt thông qua các thiết bị hoàn toàn tự động.

+ Tăng tính ổn định từ các bộ định chuẩn đông khô.

- Tính ưu việt và giá trị của Elecsys được Emma đưa ra trong một tổng quan về Elecsys [99]:

+ Phương pháp xét nghiệm hoàn toàn tự động để đo nồng độ AMH trong huyết thanh và plasma.

+ Thời gian xét nghiệm ngắn.

+ Độ nhạy và độ chính xác cao với dải đo rộng.

+ Có mối tương quan tốt với các xét nghiệm AMH làm bằng tay và AFC

+ Cung cấp một phương pháp tốt đánh giá khả năng sinh sản cho phụ nữ.

- Kể từ khi đưa vào ứng dụng, đã có nhiều nghiên cứu so sánh giá trị của AMH được làm bằng 2 hệ thống xét nghiệm tự động hoàn toàn và AMH Gen II, các nghiên cứu ghi nhận giá trị định lượng bằng xét nghiệm tự động Elecsys có tương quan thuận và mạnh với AMH Gen II [90],[100] nhưng thấp hơn 24 – 28% [90]. Nghiên cứu của Nelson và cộng sự (2015) so sánh nồng độ AMH có được từ các hệ thống Access 2, Elecsys và AMH Gen II chỉ ra rằng, có sự tương quan chặt chẽ giữa nồng độ AMH xét nghiệm bằng Access2 và Elecsys nhưng thấp hơn xét nghiệm bằng AMH Gen II khoảng 22% [101].

Như vậy cho đến nay có nhiều phương pháp định lượng AMH đã được sử dụng và nghiên cứu, Iliodrimiti (2014) đã đưa ra bảng tóm tắt đặc điểm các loại xét nghiệm đang được sử dụng và nghiên cứu như sau: (Bảng 1.4) [89].

Bảng 1.4: Đặc điểm các loại xét nghiệm AMH [89].

	Immunotech AMH (Beckman Coulter, 2012)	AMH Gen II (Beckman Coulter, 2010, 2013)	AnshLabs Ultrasensitive AMH (AnshLabs, 2014)	AnshLabs pico AMH (AnshLabs, 2014)	Elecsys AMH (Roche, 2014)	Access2 IA AMH (Beckman Coulter, 2014)
Loại XN	Bằng tay	Bằng tay	Bằng tay	Bằng tay	Tự động	Tự động
Mức Sai số	< 14%	< 8%	<6%	<6%	1,8-2%	2,87-4,34%
Mẫu sử dụng	Huyết thanh Huyết tương	Huyết thanh Huyết tương	Huyết thanh Huyết tương	Huyết thanh Huyết tương	Huyết thanh Huyết tương Li-heparin	Huyết thanh Huyết tương Li-heparin
Thể tích mẫu tối thiểu	25µl	20 µl	50 µl	100 µl	50 µl	20 µl
Thời gian ủ mẫu	3h	<3h	2,5h	4,5h	18phút	39phút
Ngưỡng phát hiện	0,14ng/ml	0,08ng/ml	0,023ng/ml	0,0012ng/ml	0,01ng/ml	< 0,02ng/ml
Ngưỡng định lượng	0,35ng/ml	0,16ng/ml	0,06ng/ml	0,0039ng/ml	0,03ng/ml	<0,08ng/ml
Khoảng đo lượng	0,42 – 21,0 ng/ml	0,16-22,5 ng/ml	0,16-11,6 ng/ml	0,003-0,75 ng/ml	0,01-23 ng/ml	0,02-24 ng/ml

1.4. Các nghiên cứu về thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ nội soi bóc nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng

1.4.1. Các nghiên cứu về nguyên nhân ảnh hưởng của phẫu thuật nội soi đến dự trữ buồng trứng

Các nghiên cứu chỉ ra rằng, phẫu thuật nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng ảnh hưởng đến dự trữ buồng trứng là do có một lượng mô buồng trứng lành bị mất đi cùng với tổ chức nang LNMTC và do hậu quả của quá trình cầm máu, ngoài ra, ảnh hưởng của thuốc gây mê, CO₂ trong quá trình phẫu thuật dù chưa được khẳng định nhưng cũng đã được đề cập đến [14],[15], [102].

1.4.1.1. Phẫu thuật bóc nang LNMTC làm mất đi một phần mô buồng trứng

- Erbil D và cộng sự (2011) nghiên cứu 104 bệnh nhân mổ u buồng trứng với độ tuổi từ 19 – 40 (trung bình $29,05 \pm 0,5$) với 127 u buồng trứng (61 u dạng LNMTC và 66 u buồng trứng khác) thấy 92% những mẫu bệnh phẩm có sự xuất hiện của mô buồng trứng lành trong nhóm LNMTC [102] .

- Jinghua và cs (2011) nghiên cứu mô bệnh học của 140 bệnh nhân mổ u buồng trứng, trong đó: 74 bệnh nhân có nang LNMTC mà không dùng liệu pháp hormone trước mổ (Group A), 40 bệnh nhân được điều trị bằng GnRHa trước mổ (Group B), 26 bệnh nhân có u buồng trứng khác (Group C), kết quả cho thấy số lượng các nang trứng bị mất đi sau mổ ở nhóm u LNMTC ($9,47 \pm 7,69$) cao hơn ở nhóm u buồng trứng khác ($1,57 \pm 0,89$) [14] .

- Masako và cs (2012) nghiên cứu mô bệnh học của 61 bệnh nhân mổ u LNMTC và 42 bệnh nhân mổ u buồng trứng khác cho thấy: tỉ lệ những mẫu bệnh phẩm có mô buồng trứng bình thường ở nhóm u LNMTC cao hơn có ý nghĩa thống kê tỉ lệ này ở nhóm u buồng trứng khác (85,2% so với 26,2%). Điều này được giải thích là do cơ chế hình thành nang LNMTC. Mặc dù còn nhiều bàn cãi nhưng cơ chế về sự trào ngược các tế bào NMTC trong chu kỳ kinh nguyệt vẫn được nói đến nhiều: các tế bào NMTC theo 2 vòi tử cung rồi xâm nhập vào bề mặt buồng trứng tạo nang LNMTC tại buồng trứng, quá trình này gây ra hiện tượng dính giữa buồng trứng và các tổ chức ở cùng đồ trong bệnh lý LNMTC và nang LNMTC như là một cái kén với thành là tổ chức lành của buồng trứng. Vì vậy khi mổ bóc nang LNMTC thấy một tỉ lệ rất cao có các nang trứng bình thường trong đó [15] .

Liên quan giữa tuổi và mật độ nang noãn

Nghiên cứu của Masako và cs (2012) chỉ ra rằng có mối liên quan giữa tuổi của người bệnh với mật độ nang noãn. Mật độ nang noãn ở mô buồng trứng bình thường bị lấy đi sau mổ ở nhóm u LNMTC thấp hơn ở nhóm u

buồng trứng khác ở nhóm tuổi dưới 35, điều này giải thích tại sao bệnh nhân có LNMTC thường có dự trữ buồng trứng thấp hơn bình thường. Với lứa tuổi >35, không có khác biệt về mật độ nang noãn giữa 2 nhóm, do ở lứa tuổi này, mật độ nang noãn giảm đáng kể dù có u hay không [15] .

Liên quan giữa số nang noãn bị mất sau mổ với liệu pháp GnRHa trước mổ

- Nghiên cứu của Jinghua và cs (2011) đề cập đến liệu pháp GnRHa trước mổ có làm giảm đi số lượng nang noãn bị mất sau mổ LNMTC hay không. Kết quả cho thấy: trung bình số nang noãn bị mất đi sau mổ là $9,47 \pm 7,69$ ở nhóm LNMTC không điều trị bằng GnRHa trước mổ có vẻ lớn hơn so với $4,42 \pm 2,06$ ở nhóm LNMTC được điều trị bằng liệu pháp này trước đó, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê [14] .

- Nghiên cứu của Masako và cs (2012) cũng cho kết quả: ngay cả ở nhóm có dùng GnRHa trước mổ thì vẫn có đến 86,5% số bệnh nhân có mô buồng trứng lành trong mẫu bệnh phẩm và không khác biệt so với 77,8% ở nhóm bệnh nhân không được dùng GnRH trước đó [15].

Liên quan giữa số lượng nang noãn bị mất sau mổ với một số yếu tố khác

Jinghua và cs (2011) cho thấy, không có sự liên quan giữa số nang noãn bị mất sau mổ nội soi bóc nang LNMTC buồng trứng với chỉ số khối của cơ thể, thời gian phẫu thuật, tổng lượng máu mất trong cuộc mổ nhưng có sự liên quan với quãng thời gian bị bệnh và mức độ trầm trọng của bệnh. Sự tương quan ngược chiều giữa quãng thời gian bị bệnh với số nang noãn trên thành nang sau bóc được giải thích là do LNMTC là bệnh lý tiến triển còn mức độ đau tương quan thuận chiều là do sự xâm nhiễm của LNMTC [14].

1.4.1.2. Ảnh hưởng của quá trình cầm máu trong mổ nội soi đến buồng trứng

Mauro và cộng sự (2009) đã báo cáo tổng quan hệ thống về phẫu thuật bóc nang LNMTC và dự trữ buồng trứng và đã chỉ ra rằng, ngoài việc dự trữ

buồng trứng giảm do các nang bị mất đi trong quá trình phẫu thuật thì việc đốt điện/lasez cầm máu cũng ảnh hưởng đến dự buồng trứng. Trong tổng quan này có một nghiên cứu hồi cứu 47 bệnh nhân mổ nội soi bóc nang LNMTC trong đó 21 bệnh nhân được cầm máu bằng dao 2 cực và 26 bệnh nhân được khâu cầm máu trong quá trình phẫu thuật, so sánh dự trữ buồng trứng bằng đo nồng độ FSH và estrogen sau mổ 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng, các tác giả kết luận rằng cầm máu bằng dao 2 cực/lasez có tác động làm suy giảm dự trữ buồng trứng hơn là khâu cầm máu vì quá trình đốt cầm máu gây phá hủy tổ chức đệm buồng trứng lành, gây tổn thương hệ thống mạch máu ảnh hưởng đến nuôi dưỡng buồng trứng từ đó làm giảm dự trữ buồng trứng [48].

1.4.2. Các nghiên cứu đánh giá sự thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng

Đã có những nghiên cứu đánh giá sự thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ nội soi bóc nang LNMTC buồng trứng bằng các test khác nhau nhưng hầu hết các tác giả đều lựa chọn AMH để đánh giá sự thay đổi này vì những ưu việt của nó và phần lớn các nghiên cứu đều chỉ ra rằng AMH giảm có ý nghĩa thống kê sau mổ, tuy nhiên, diễn biến AMH thế nào sau mổ và liệu AMH có hồi phục sau mổ không thì còn nhiều bàn cãi [20],[22],[51],[103],[104],[105].

1.4.2.1. Các nghiên cứu so sánh các test đánh giá thay đổi dự trữ BT sau mổ

Các test được dùng để đánh giá dự trữ buồng trứng nói chung thì đều đã được dùng để nghiên cứu đánh giá sự thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ nội soi bóc nang LNMTC buồng trứng.

Nghiên cứu của A.Iwase và cs (2010) so sánh sự thay đổi của FSH và AMH trước và sau mổ nội soi bóc nang LNMTC buồng trứng. 65 bệnh nhân (29 có nang LNMTC một hoặc 2 bên, 21 có u nang buồng trứng khác và 15 có u cơ trơn tử cung) được đo FSH và AMH trước và sau mổ. Kết quả cho

thấy nồng độ trung bình của AMH là 2,98ng/mL và 3,92ng/mL trước mổ và giảm có ý nghĩa thống kê xuống 2,24ng/mL và 3,29ng/mL sau mổ 1 tháng tương ứng ở nhóm nang LNMTC và nhóm u nang buồng trứng khác, trong khi đó nồng độ cơ bản của FSH thay đổi không có ý nghĩa trước và sau mổ. Điều này được giải thích là do giá trị lâm sàng của FSH là hạn chế vì FSH có độ biến thiên cao và có giá trị dự báo dự trữ buồng trứng muộn [104].

- H.Celik và cs nghiên cứu sự thay đổi của các test dự trữ buồng trứng sau mổ nội soi bóc nang LNMTC. 65 bệnh nhân có nang LNMTC buồng trứng được mổ nội soi bóc nang, AMH, FSH, LH, E2 và AFC được đo trước mổ và sau mổ 6 tuần, 6tháng. Kết quả cho thấy: AMH giảm có ý nghĩa thống kê sau mổ 6 tuần và giảm đến 61% sau mổ 6 tháng, AMH cũng giảm nhiều hơn ở những bệnh nhân có LNMTC buồng trứng 2 bên. Nồng độ FSH tăng lên 6 tuần sau mổ nhưng trở lại bình thường sau 6 tháng. AFC tăng lên có ý nghĩa sau mổ, tuy nhiên AFC ít có giá trị ở những bệnh nhân có u nang buồng trứng vì thể tích khối u choán chỗ làm sai lệch kết quả khi đếm nang, chính vì vậy, AFC không được coi là phù hợp để đánh giá sự thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ [20].

- Thể tích buồng trứng giảm 33% sau mổ bóc nang LNMTC cũng đã được báo cáo, tuy nhiên tác giả cũng cho rằng việc đo thể tích buồng trứng có thể bị sai số do kích thước và vị trí khối u trước mổ, do vậy thể tích buồng trứng cũng không phải là một test được khuyến cáo dùng để đánh giá sự thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ bóc nang LNMTC buồng trứng [48].

- Chiang và cộng sự (2015) đánh giá tác động của phẫu thuật lạc nội mạc tử cung đến dự trữ buồng trứng trong một nghiên cứu hồi cứu. 829 bệnh nhân được chia thành 4 nhóm: nhóm 1: bệnh nhân không có tiền sử phẫu thuật tại buồng trứng, nhóm 2: bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật tại buồng trứng (nhưng không phải u LNMTC), nhóm 3: bệnh nhân LNMTC nhưng

không có tiền sử phẫu thuật tại buồng trứng, nhóm 4: bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật nang LNMTC tại buồng trứng. Kết quả cho thấy, nồng độ AMH giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm có tiền sử phẫu thuật nang LNMTC (nhóm 4), trong khi FSH, LH không thay đổi. Nồng độ E2 cao hơn có ý nghĩa ở nhóm lạc nội mạc tử cung (nhóm 3) so với nhóm có tiền sử phẫu thuật u buồng trứng khác (nhóm 2) [106].

- Tổng quan hệ thống và phân tích gộp (2014) của Muzii đánh giá sự thay đổi của AFC sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng, kết quả từ 13 nghiên cứu với 547 bệnh nhân được mổ nội soi bóc nang LNMTC cho thấy: Mặc dù AFC thấp hơn ở nhóm có u LNMTC tại buồng trứng so với nhóm chứng nhưng AFC thay đổi không có ý nghĩa sau phẫu thuật [107].

Tuy nhiên, các tác giả cũng chỉ ra những điểm hạn chế của các nghiên cứu trong tổng quan này như các nghiên cứu có số lượng bệnh nhân nhỏ, thời gian theo dõi ngắn, đồng thời AFC bị ảnh hưởng nhiều bởi các yếu tố như kinh nghiệm của bác sĩ siêu âm, AFC khó xác định khi có khối u tại buồng trứng và sau mổ...do đó cần thêm những nghiên cứu dài hơn, sâu hơn để khẳng định kết quả này, đồng thời cần có những nghiên cứu so sánh sự thay đổi của AFC và AMH sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng.

1.4.2.2. Các nghiên cứu đánh giá sự thay đổi của AMH và các yếu tố ảnh hưởng sau mổ nội soi bóc nang LNMTC buồng trứng

Cho đến nay, AMH và AFC được chứng minh là những test có giá trị dự báo dự trữ buồng trứng tốt nhất [22] nhưng AMH không phụ thuộc vào chu kỳ kinh nguyệt, không bị ảnh hưởng bởi việc có khối u tại buồng trứng, LNMTC hay tiền sử phẫu thuật tại buồng trứng [22]. Chính vì vậy, AMH được coi là lựa chọn ưu việt nhất để đánh giá sự thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ bóc nang buồng trứng.

Thời điểm xét nghiệm AMH sau mổ nội soi bóc nang LNMTC

- Trong tổng quan hệ thống của Francesca Raffi và cộng sự (tháng 9 năm 2012), phần lớn các nghiên cứu đều đánh giá nồng độ AMH trước mổ, sau mổ 1 tháng hay sau mổ 3 tháng. Lý do của sự chọn lựa thời điểm này là để đánh giá tác động đến dự trữ buồng trứng ngay sau mổ hay khi buồng trứng đã ổn định (3 tháng là chu kỳ của một nang trứng từ nang nguyên thủy đến nang trưởng thành và chín muồi) [22].

- Một số nghiên cứu đo nồng độ AMH ở các thời điểm 6 tháng, 9 tháng hay 1 năm sau mổ hay đo AMH ở nhiều thời điểm khác nhau sau mổ nhằm tìm hiểu xem liệu AMH diễn biến như thế nào hay AMH có hồi phục không sau mổ [22],[55],[104].

Nồng độ AMH sau mổ nội soi bóc nang LNMTC

- Tổng quan hệ thống và phân tích gộp của Francesca Raffi và cộng sự (tháng 9 năm 2012) [22] tổng hợp từ 8 nghiên cứu cho thấy:

+ Sau mổ nội soi bóc nang LNMTC, nồng độ AMH giảm trung bình là 38% (WMD: -1,13ng/ml, 95% CI: -0,37 đến -1,88, p=0,0003).

+ Các kết quả khác: nồng độ AMH giảm 30% sau mổ nếu nang LNMTC buồng trứng ở một bên và giảm 44% nếu nang LNMTC ở cả hai bên buồng trứng.

+ Kết luận của phân tích gộp này: mổ nội soi bóc nang LNMTC có thể giảm dự trữ buồng trứng một cách có ý nghĩa với việc làm giảm tới 40% nồng độ AMH. Tuy nhiên các nghiên cứu trong tổng quan này đều có cỡ mẫu nhỏ, thời gian theo dõi ngắn, do đó cần có những nghiên cứu sâu hơn, rộng hơn và theo dõi dài hơn để khẳng định kết luận này, đồng thời định lượng AMH nên được tiến hành thường qui trước và sau mổ nang LNMTC buồng trứng để đánh giá khả năng sinh sản còn lại sau mổ của bệnh nhân.

Yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi AMH sau mổ

- Tổng quan hệ thống của Edgardo và cộng sự (tháng 12 năm 2012) [13] tổng hợp từ 11 nghiên cứu (trong đó có 8 nghiên cứu trùng với tổng quan của Francesca Raffi và cộng sự) cho thấy:

+ Có 9 nghiên cứu chỉ ra rằng có sự giảm có ý nghĩa của AMH sau mổ, 2 nghiên cứu kết luận AMH thay đổi không có ý nghĩa thống kê.

+ Các yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi AMH: các nghiên cứu đều thống nhất LNMTC 2 bên buồng trứng ảnh hưởng đến AMH nhiều hơn so với LNMTC một bên buồng trứng, còn các yếu tố khác như tuổi, kích thước nang LNMTC, điều trị bằng GnRH trước mổ...chưa thống nhất trong việc ảnh hưởng đến AMH sau mổ.

+ Kết luận của tổng quan hệ thống này: phẫu thuật LNMTC buồng trứng ảnh hưởng đến dự trữ buồng trứng đánh giá bằng sự giảm AMH sau mổ. Tuy nhiên cần có thêm những nghiên cứu để khẳng định kết quả này, đặc biệt là những nghiên cứu tìm ra những yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến sự thay đổi dự trữ buồng trứng vì những thông tin này sẽ rất quan trọng để hạn chế tối đa việc ảnh hưởng đến dự trữ và giúp để tư vấn cho bệnh nhân lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp nhất.

Nghiên cứu dự báo giảm giữ trữ buồng trứng sau mổ

Ozaki và cộng sự (2016) nghiên cứu đánh giá các yếu tố dự báo giảm trữ buồng trứng sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng, sử dụng tiêu chuẩn Bologna với AMH <1,1ng/ml đánh giá giảm dự trữ buồng trứng, theo dõi AMH sau mổ 3 tháng và 6 tháng của 143 bệnh nhân, các tác giả đưa ra được điểm cắt AMH trước mổ là 2,1ng/ml và AMH trước mổ là 3,0ng/ml và 3,5ng/ml dự báo giảm dự trữ buồng trứng với u LNMTC 1 bên và 2 bên buồng trứng [103].

Nghiên cứu về sự hồi phục của AMH sau mổ

Chang và cs (2010) nghiên cứu sự thay đổi của AMH ở 20 bệnh nhân mổ nội soi bóc nang LNMTC. Kết quả cho thấy nồng độ trung bình của AMH là 2,23ng/mL trước mổ, giảm xuống 0,67ng/mL sau mổ 1 tuần, sau đó tăng lên 1,14ng/mL sau mổ 1 tháng và đạt 1,5ng/mL sau mổ 3 tháng, AMH có thể hồi phục và đạt 65% so với trước mổ. Như vậy, AMH bị giảm sau mổ nhưng có thể hồi phục sau 3 tháng [105].

- Sugita và cs (2013) theo dõi sự thay đổi AMH của 39 bệnh nhân sau mổ bóc nang LNMTC 1 tháng và 1 năm. Kết quả cho thấy, nồng độ AMH trung bình là 3,56ng/mL, 1,90ng/mL và 2,1ng/mL tương ứng trước mổ, sau mổ 1 tháng và sau mổ 1 năm. Mặc dù không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa AMH sau mổ 1 tháng và 1 năm nhưng các tác giả nhận thấy có 20 bệnh nhân có nồng độ AMH sau mổ 1 năm cao hơn sau mổ 1 tháng (nhóm tăng) và 19 bệnh nhân có nồng độ AMH giảm đi (nhóm giảm), phân tích mô bệnh học các tác giả tìm thấy sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về số lượng các nang noãn bị lấy đi sau mổ giữa 2 nhóm này và đi đến kết luận nồng độ AMH giảm đi sau mổ bóc nang LNMTC có thể hồi phục và việc mất đi vỏ buồng trứng có thể liên quan đến cơ chế hồi phục của dự trữ buồng trứng [108].

Ở Việt Nam, cho đến nay chưa có nghiên cứu theo dõi dọc nào về lạc nội mạc tử cung và dự trữ buồng trứng.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân được phẫu thuật nội soi bóc nang lạc nội mạc tử cung buồng trứng tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội trong thời gian nghiên cứu (từ 01/01/2015 đến 30/10/2016) và đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Tuổi: từ 18 - 40 với chu kỳ kinh nguyệt từ 21 - 35 ngày.
- Được chẩn đoán là có nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng qua siêu âm với kích thước nang > 3cm kèm theo các triệu chứng lâm sàng như đau, vô sinh và có chỉ định mổ nội soi bóc nang LNMTC buồng trứng.
- Được chẩn đoán xác định là nang lạc nội mạc tử cung buồng trứng qua nội soi và qua kết quả giải phẫu bệnh lý.
- Tự nguyện tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Có tiền sử phẫu thuật tại buồng trứng trước đó.
- Có nang lạc nội mạc tử cung kèm theo u nang buồng trứng khác.
- Có hội chứng buồng trứng đa nang theo tiêu chuẩn của Rotterdam 2003 [109] (Phụ lục 1)
- Dùng bất kỳ loại thuốc nội tiết nào trong vòng 3 tháng trước phẫu thuật.
- Có kèm theo bất cứ bệnh lý rối loạn nội tiết nào như: đái tháo đường, bệnh lý tuyến giáp, prolactin cao, tăng sản thượng thận bẩm sinh, hội chứng Cushing...
- Có thai trong thời gian nghiên cứu.
- Bỏ nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu theo dõi dọc so sánh trước – sau, trong đó các bệnh nhân mô nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng được theo dõi nồng độ AMH trước mổ và sau mổ 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Được tính theo công thức ước tính cỡ mẫu cho một nghiên cứu theo dõi dọc so sánh sự thay đổi trung bình ở 2 thời điểm [109].

$$n = \frac{2\sigma_d^2 (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\delta^2}$$

Trong đó:

- α : Mức ý nghĩa thống kê (chọn $\alpha=0,05$)
- β : Lực mẫu (chọn $\beta = 0,8$)
- z : Giá trị thu được từ bảng z ứng với giá trị α , β được chọn
Với $\alpha=0,05$ thì $z_{1-\alpha/2}=1,96$. Với $\beta = 0,8$ thì $z_{1-\beta} = 0,84$
- σ_d : Độ lệch chuẩn của sự thay đổi
- δ : Độ chính xác của ước lượng
- n : Cỡ mẫu nghiên cứu

Thay vào công thức trên, với:

- σ : Độ lệch chuẩn của sự thay đổi, lấy theo phân tích gộp về sự thay đổi của AMH sau mổ bóc nang LNMTC của Francesca Raffi và cs (2012) thì $\sigma = 0,3775$ [22]
- δ : Độ chính xác của ước lượng, lấy $\delta = 0,15$ (ứng với độ chính xác 5% của nồng độ trung bình AMH là 3,0 ng/ml) [22].

$$n = \frac{2 \times 0,3775^2 (1,96 + 0,84)^2}{0,15^2} = 99,3$$

Ta được:

Như vậy, cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu là **100** bệnh nhân

Thực tế, trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi đã nhận được **104** bệnh nhân đủ tiêu chuẩn và đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.3. Quy trình nghiên cứu

2.2.3.1. Chọn đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân có chỉ định mổ nội soi bóc nang LNMTC buồng trứng

- Nghiên cứu viên sẽ hỏi bệnh và thu thập thông tin theo mẫu nghiên cứu.

- Nghiên cứu viên sẽ trực tiếp siêu âm kiểm tra lại: Hình ảnh siêu âm nghi ngờ nang LNMTC buồng trứng: là khối có giới hạn rõ, bờ khá dày, bên trong có chứa dịch với tính chất dịch tăng âm đều hoặc bên trong chứa dịch và cục máu đông, cặn lắng [2], [37].

- Bệnh nhân sẽ được xét nghiệm AMH trước mổ.

2.2.3.2. Đánh giá trong quá trình phẫu thuật

- Bệnh nhân được mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng theo đúng qui trình phẫu thuật.

- + Bệnh nhân được gây mê bởi bác sĩ gây mê.

- + Vào trocar 5mm hay 10mm tại rốn rồi bơm CO2 làm căng ổ bụng đến áp lực 12 – 15 mmHg.

(Hay rạch ra tại rốn rồi dùng kim bơm CO2 đến áp lực 12 – 15mmHg rồi vào trocarts 5mm hay 10mm tại rốn).

- + Vào thêm 2(3) trocarts 5mm 2 bên hố chậu, đường trắng giữa trên mu

- + Xử lý LNMTC và gỡ dính ở vùng tiểu khung (nếu có).

- + Dùng kéo hay dao điện một cực mở vỏ nang.

- + Bóc nang khỏi tổ chức buồng trứng lành bằng việc dùng 2 panh kẹp vào vỏ nang và vỏ buồng trứng và kéo theo hai hướng ngược nhau, cố gắng tránh làm vỡ nang, trong trường hợp nang bị vỡ, hút hết dịch trong nang rồi bóc vỏ nang khỏi tổ chức buồng trứng lành theo nguyên tắc trên.

- + Cầm máu tổ chức lành buồng trứng bằng dao 2 cực với nguyên tắc dùng nước rửa tìm điểm chảy máu rồi chỉ đốt điện cầm máu ở vị trí quan sát thấy có mạch máu chảy.

- + Lấy bệnh phẩm làm giải phẫu bệnh lý
- + Xứ lý LNMTC ở vị trí khác (nếu có).
- + Rửa ổ bụng, kiểm tra không chảy máu
- + Rút các trocarts, khâu lỗ chọc.
- Nghiên cứu viên cùng phẫu thuật viên trực tiếp đánh giá và cho điểm lạc nội mạc tử cung theo rASRM (Phụ lục 2).
- Nghiên cứu viên tính thời gian mổ.
- Bệnh nhân không có tai biến trong phẫu thuật (như tổn thương tạng, phải cắt buồng trứng vì lý do cầm máu,...), được chẩn đoán xác định là lạc nội mạc tử cung qua nội soi và qua kết quả giải phẫu bệnh lý [2] sẽ được đưa vào nghiên cứu.

+ Qua nội soi ổ bụng: Là nang buồng trứng trong có chứa dịch màu socholar, có thể quan sát thấy có lạc nội mạc tử cung ở vị trí khác như hình hạt hay nang nước, hình thể đa dạng, có chỗ màu nâu hay màu đen, có chỗ màu đỏ tối hay màu trắng (thể không hoạt động) hay có kèm phản ứng viêm toàn bộ phúc mạc tiểu khung hay xơ hóa tạo viêm dính phúc mạc và 2 phần phụ...

+ Qua giải phẫu bệnh lý: tổ chức LNMTC có cấu trúc giống NMTC bình thường, là biểu mô tuyến hình trụ cổ điển, nhiều tế bào và tổ chức đệm dày đặc.

2.2.3.3. Theo dõi sau phẫu thuật

- Bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu sẽ được gọi điện mời đến khám lại, đánh giá điểm đau sau mổ, siêu âm kiểm tra và sẽ xét nghiệm AMH tại 3 thời điểm 1 tháng \pm 1 tuần, 3 tháng \pm 1 tuần, 6 tháng \pm 1 tuần sau phẫu thuật.
- Bệnh nhân được tư vấn về thực trạng dự trữ buồng trứng của mình.
- Những bệnh nhân có thai trong thời gian nghiên cứu sẽ không tiếp tục theo dõi AMH.

2.2.4. Thu thập số liệu

2.2.4.1. Các biến số trong nghiên cứu cần thu thập

Bảng 2.1. Các biến số trong nghiên cứu

STT	Biến số	Loại biến
1	Tuổi	Biến định lượng
2	Chiều cao	Biến định lượng
3	Cân nặng	Biến định lượng
4	Chỉ số điểm đau (theo NRS)	Biến định lượng
5	Thời gian đau	Biến định lượng
6	Vô sinh	Biến nhị giá (Có/Không)
7	Loại vô sinh	Biến nhị giá (VSI/VSII)
8	Thời gian vô sinh	Biến định lượng
9	Nồng độ CA125	Biến định lượng
10	Vị trí nang LNMTC (Số bên)	Biến nhị giá (1 bên/2 bên)
11	Kích thước nang LNMTC	Biến định lượng
12	Điểm LNMTC theo rASRM	Biến định lượng
13	Thời gian mổ	Biến định lượng
14	Nồng độ AMH	Biến định lượng

2.2.4.2. Phương pháp thu thập số liệu

- Phỏng vấn: để thu thập các thông tin lựa chọn bệnh nhân vào mẫu nghiên cứu đúng tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ, đồng thời thu thập các biến số nghiên cứu: tuổi, tình trạng vô sinh, loại vô sinh, thời gian vô sinh, chỉ số điểm đau theo thang điểm NRS, thời gian đau.

- Khám: để đánh giá chiều cao, cân nặng của bệnh nhân.

- Siêu âm: Xác định số lượng, vị trí, kích thước nang LNMTC.
- Xét nghiệm: CA125, AMH
- Quan sát: đánh giá điểm LNMTC, tính thời gian mổ.
- Tất cả các thông tin cần thiết cho nghiên cứu đều được thu thập và ghi chép trong một biểu mẫu nghiên cứu, nghiên cứu viên chịu trách nhiệm cập nhật thông tin từ lúc bắt đầu đến khi kết thúc nghiên cứu.

- Nghiên cứu viên trực tiếp hỏi bệnh nhân và siêu âm trước mổ theo tiêu chuẩn của nghiên cứu, trực tiếp tham gia/theo dõi các cuộc mổ, trực tiếp khám cho bệnh nhân sau mổ và thu thập, quản lý, xử lý số liệu.

2.2.4.3. Các phương tiện để nghiên cứu - thu thập số liệu

- Cân và thước đo chiều cao để đo chiều cao, cân nặng
- Máy siêu âm (Phụ lục 3)
- Hệ thống phẫu thuật nội soi ổ bụng Karl Storz (Phụ lục 3)
- Máy sinh hóa: xét nghiệm CA125
- Máy xét nghiệm AMH tự động (Access 2) (Phụ lục 3)
- Kính hiển vi: xét nghiệm giải phẫu bệnh
- Bảng đánh giá điểm và giai đoạn LNMTC theo ASRM (Phụ lục 2)
- Đồng hồ tính thời gian phẫu thuật

2.2.5. Các tiêu chuẩn trong nghiên cứu

- Tuổi: tính theo năm.
- Chiều cao: tính theo cm.
- Cân nặng: tính theo kg.
- BMI: được tính bằng cân nặng chia cho bình phương của chiều cao
- Chỉ số điểm đau: được tính theo thang điểm NRS - mức độ đau được cho điểm từ 0 đến 10 tương ứng với mức độ từ không đau đến đau nhất, được tính cho mức độ đau nhất của bệnh nhân ở cả 3 hình thái: đau khi giao hợp, đau khi có kinh nguyệt, và đau vùng hạ vị [36].

- Vô sinh: là tình trạng vợ chồng sau 1 năm sống chung, có quan hệ tình dục bình thường, không sử dụng bất kỳ biện pháp tránh thai nào mà người vợ vẫn chưa có thai.

- Số lượng nang LNMTC: tổng số nang LNMTC qua siêu âm.

- Vị trí nang LNMTC (số bên): là sự có mặt của nang LNMTC ở 1 bên hay 2 bên buồng trứng.

- Kích thước nang LNMTC: xác định qua siêu âm, được tính bằng trung bình của 2 đường kính: đường kính lớn, và đường kính nhỏ vuông góc với đường kính lớn.

- Tổng kích thước nang LNMTC: tính bằng tổng kích thước của tất cả các nang LNMTC ở cả 2 bên buồng trứng.

- Kích thước trung bình nang LNMTC:

+ Khi nang ở 1 bên buồng trứng: tính bằng tổng kích thước các nang.

+ Khi nang ở 2 bên buồng trứng: tính bằng tổng kích thước các nang ở từng bên rồi chia cho 2.

- Thời gian mổ: được tính từ khi phẫu thuật viên bắt đầu đưa được đầy đủ các dụng cụ mổ nội soi vào ổ bụng đến khi bắt đầu rút các trocars.

- Nồng độ AMH trước mổ (AMH0): là nồng độ AMH được xét nghiệm ở thời điểm trước mổ 1 – 2 ngày.

- Nồng độ AMH sau mổ: AMHi trong đó $i = 1, 3, 6$ - là nồng độ AMH được xét nghiệm sau mổ tương ứng 1 tháng \pm 1 tuần, 3 tháng \pm 1 tuần, 6 tháng \pm 1 tuần.

- Thay đổi AMH sau mổ:

$$dAMHi = \frac{[AMH0] - [AMHi]}{[AMH0]} \times 100\%$$

Trong đó: (i = 1, 3, 6 ứng với thời điểm 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng sau mổ).

+ Kết quả có dấu “dương” thể hiện nồng độ AMH giảm đi sau mổ hay giảm dự trữ buồng trứng = Mức độ giảm AMH sau mổ.

+ Kết quả có dấu “âm” thể hiện nồng độ AMH tăng lên sau mổ hay tăng dự trữ buồng trứng = Mức độ tăng AMH sau mổ.

- Giảm dự trữ buồng trứng (DOR):

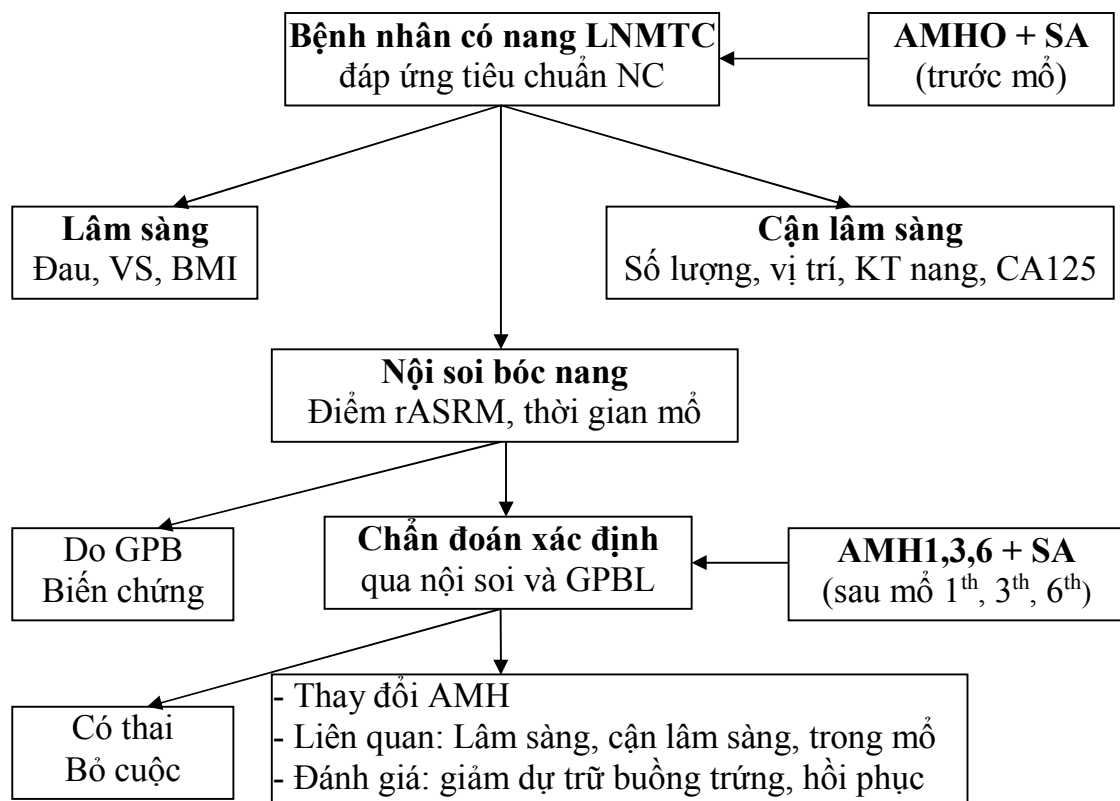
+ Khi nồng độ AMH < 1,1 ng/ml (Bologna - 2011) [111],[112].

+ Trong đó DOR_i (i = 0,1,3,6) tương ứng với giảm dự trữ ở các thời điểm trước mổ, sau mổ 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng.

- Hồi phục: Hồi phục sau 6 tháng nếu: [AMH₆] > [AMH₁]

- Điểm và giai đoạn LNMTC: Phân loại theo rASRM 1996 [45] (Phụ lục 2).

2.2.6. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1: Sơ đồ nghiên cứu

2.3. Qui trình xét nghiệm AMH tự động hoàn toàn [113], [114]

2.3.1. Yêu cầu vật tư trang thiết bị máy móc

- Thiết bị: Máy miễn dịch Access 2, lưu điện, máy vi tính kết nối mạng.
- Vật liệu: Ống lấy máu, ống tách huyết thanh, ống ependoff 1.5 ml.
- Hoá chất/ sinh phẩm: Hộp thuốc thử AMH của Access 2 cùng các hóa chất phụ của máy Access 2.

- Mẫu bệnh phẩm: Huyết thanh của bệnh nhân trong nghiên cứu được lấy tại khoa xét nghiệm của Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội trong ống tách huyết thanh hay huyết tương dùng dung chống đông Heparin lithium 2ml.

2.3.2. Kiểm tra chất lượng

2.3.2.1. Nội kiểm

- Sử dụng Control của Randox, có thể sử dụng các mẫu chứng thích hợp khác.
- Chạy mẫu chứng với nồng độ khác nhau tối thiểu một lần cho mỗi 24 giờ sử dụng. Đảm bảo giá trị của mẫu chứng đều nằm trong khoảng giới hạn nồng độ đã qui định.

- Khoảng giới hạn của nội kiểm

+ Control serum 1: 1.01 SD 0.15

+ Control serum 2: 5.03 SD 0.75

+ Control serum 3: 15 SD 2.3

+ Nếu không đạt: chạy hiệu chuẩn và chạy nội kiểm lại sau hiệu chuẩn

+ Vẽ biểu đồ Leve Jennings mỗi tháng.

2.3.2.2. Hiệu chuẩn

Khi đường cong hiệu chuẩn được chấp nhận và lưu lại, không cần thực hiện hiệu chuẩn cho tất cả các mẫu xét nghiệm sau đó trừ khi:

Sử dụng lô thuốc thử mới

Sau 1 tháng (28 ngày) nếu sử dụng các hộp thuốc thử cùng lô

Sau 7 ngày (nếu sử dụng cùng hộp thuốc thử đó)

Mẫu chứng cho kết quả nằm ngoài giới hạn.

2.3.2.3. Ngoại kiểm

- Theo chương trình ngoại kiểm của trung tâm kiểm định chất lượng xét nghiệm của trường đại học Y Hà Nội.

- Thực hiện ngoại kiểm hàng tháng, nhận huyết thanh kiểm tra từ trường Đại học Y Hà Nội, thực hiện chạy trên máy của Bệnh viện Phụ Sản Hà và gửi kết quả, nhận thẩm định trở về và đánh giá chất lượng máy để kịp thời điều chỉnh chất lượng về chuẩn nếu cần.

2.3.3. Quy trình thực hiện

2.3.3.1. Khởi động máy

- Bật máy: công tắc nguồn nằm bên sườn máy phía tay phải. Máy hiện READY. Bật kết nối mạng Lab (chọn biểu tượng Access 2).

- Tắt máy: READY – Configure – PC admin – Shutdown PC – Yes – OK, tắt máy tính - tắt công tắc nguồn của máy.

2.3.3.2. Chuẩn bị

- Màn hình chính READY – F3 supplies –, chọn các phím lệnh tương ứng cuối màn hình.

- Thay wash buffer: thay bất kỳ lúc nào không cần phải về READY, không được để cạn kiệt ở bồn chứa. Tháo bình cũ, lắp van từ bình cũ vào bình mới, dốc ngược bình mới lắp vào bồn chứa.

- Thay Liquid wash: Màn hình READY - mở nắp bình nước thải, đổ nước thải, lắp lại như cũ.

- Thay RVs: màn hình READY – supplies – Change RV wash bag - Mở nắp trước máy, nhấc khay để túi rác màu đỏ (chú ý có lẫy cài) - đổ rác, thay túi nếu cần, lắp lại khay bằng cách cài chắc lẫy cài, đóng nắp máy – DONE.

- Thay Substrate: để lọ ở nhiệt độ phòng 18h mới cho vào máy. Từ màn hình READY - Supplies - Change Substrate - lấy Scan ở dưới máy tính quét barcode trên sườn lọ mới, máy hiển thị nhận - chuyển nắp đậy từ lọ cũ sang lọ mới, đặt vào vị trí - DONE - Yes để môi hoá chất.

- Nạp RVs: Màn hình READY - Supplies - Load RVs - mở nắp trước máy, ấn nhẹ lấy nắp khoang màu đen để mở cửa, lấy hộp RVs mới, ấn ngoài vỏ để ấn chặt RVs vào đế nhựa đỡ trong hộp, bóc nắp giấy, nhắc nhẹ nhàng toàn bộ RVs ra đặt vào khoang chứa – đóng nắp khoang, RVs sẽ rơi vào khoang - mở nắp khoang, nhắc đế nhựa bỏ đi, kiểm tra các RVs có xếp ngay ngắn và đủ vị trí - đóng nắp khoang - DONE.

- Nạp hoá chất: Màn hình READY - Supplies - Load reagent pack - mở cửa xoay có nút đỏ, mở nắp khay hoá chất (có dán cảnh báo “Warning), đảo lọ hoá chất cho tan đều dung dịch, đặt vào khay bằng cách đẩy nhẹ hộp hoá chất về phía trước để cài vào vị trí - DONE.

- Môi hoá chất đầu ngày

Màn hình READY - Diagnostics - Prime Fluidics, đánh dấu ô Pipetor, Probe, Substrate tất cả các Cycle đều nhập số 1 - Start Priming - khi đã xong, chọn OK – DONE.

2.3.3.3. Chạy bệnh phẩm

- Chuẩn bị mẫu:

Chọn đúng loại Rack cho từng ống, loại Racks chạy ống 5ml, 2ml, 0.5ml. Chú ý nếu chọn nhầm sẽ mất mẫu xét nghiệm.

- Chạy bệnh phẩm:

Từ màn hình Main menu – Sample Manage – Load a Rack, đặt Rack có bệnh phẩm quay mã vạch ra ngoài, đặt vào khay xoay – DONE - chờ máy quét hiện Rack trên màn hình, các ống minh hoạ hiện đủ số ống bệnh phẩm và có màu xanh - chọn Test Request, máy hiện bảng - chọn vào bệnh phẩm thứ nhất - chọn AMH (nếu chưa thấy hiện AMH thì chọn cửa sổ Show test Menu ở phía dưới màn hình), AMH sẽ hiện ở ngay dưới mã code của bệnh nhân thứ nhất là được. Chọn tiếp vào bệnh phẩm thứ hai...- RUN (máy sẽ chuyển Running trên nền màu xanh lá).

2.3.3.4. Đọc kết quả

- Màn hình Main Menu – test result - chọn F1Filter – OK. Nếu muốn lấy kết quả khác với giờ đã đặt sẵn. Chọn đánh dấu vào dòng lệnh muốn tìm ở danh mục Filter – bấm OK.

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

- Số liệu được nhập và quản lý bằng phần mềm Epi Data 3.1.
- Số liệu xử lý và phân tích bằng chương trình Stata 14.0
- $p < 0,05$ biểu thị sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Trong đó, các ký hiệu trong nghiên cứu:

- + $p^{1/0}$, $p^{3/0}$, $p^{6/0}$: Là giá trị p khi kiểm định ở thời điểm sau mô 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng với trước mô.
- + $p^{3/1}$, $p^{6/1}$: Là giá trị p khi kiểm định ở thời điểm 3 tháng, 6 tháng với 1 tháng sau mô.
- + $p_{6/3}$: Là giá trị p khi kiểm định ở thời điểm 6 tháng với 3 tháng sau mô.

2.4.1. Với các biến định lượng

- Các giá trị trung bình được biểu diễn dưới dạng Mean \pm SD
- Kiểm định phân bố chuẩn bằng Skewness – Kurtosis test
- Khi số liệu phân bố không chuẩn:
 - + So sánh tìm sự khác biệt cho số liệu định lượng của 2 nhóm ghép cặp bằng Wilcoxon signed-rank test ghép cặp.
 - + So sánh tìm sự khác biệt cho số liệu định lượng của 2 nhóm độc lập bằng Mann –Whitney test.
 - + So sánh tìm sự khác biệt cho số liệu định lượng của trên 2 nhóm bằng KruskalWallis test.
 - + Kiểm định sự tương quan bằng cách tính hệ số tương quan r của Spearman, trong đó: $|r| < 0,3$: tương quan yếu, từ 0,3 – 0,5: tương quan trung bình, từ 0,5 – 0,7: tương quan chặt chẽ, $>0,7$: tương quan rất chặt chẽ.

+ Xây dựng mô hình hồi quy đa tuyến tính giữa biến định lượng phụ thuộc với các biến giải thích khác qua các bước: kiểm định phân bố chuẩn, chuyển dạng số liệu sang phân bố chuẩn nếu số liệu phân bố không chuẩn, xây dựng mô hình hồi quy và kiểm định mô hình.

2.4.2. Với các biến định tính

- Biểu diễn dưới dạng tỉ lệ %.
- Kiểm định sự khác biệt bằng ztest, binominal test (1 nhóm) và Khi bình phương test (từ 2 nhóm trở lên) - nếu tần số mong đợi ≥ 5 .
- Phân tích mối liên quan bằng tính nguy cơ tương đối (2 biến), hồi qui logistic khi tìm sự liên quan của một biến phụ thuộc với nhiều biến khác.

2.4.3. Đánh giá giá trị của một phương pháp chẩn đoán

- Vẽ đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic).

Đường cong ROC là một đồ thị, mỗi điểm trên đường cong là tọa độ tương ứng với tần suất dương tính thật (độ nhạy) và tần suất dương tính giả (1 - độ đặc hiệu) trên trục hoành.

Diện tích dưới đường cong (Area Under the Curve) là toàn bộ diện tích phía dưới được giới hạn phía trên bởi đường cong ROC. AUC đại diện cho độ chính xác của phương pháp chẩn đoán, AUC = 1 là phương pháp chẩn đoán rất tốt và bằng 0,5 là phương pháp đó không có giá trị. Phương pháp chẩn đoán có ý nghĩa khi AUC > 0,6, cụ thể như sau:

+ 0,90 – 1,00	= Rất tốt
+ 0,80 – 0,90	= Tốt
+ 0,70 – 0,80	= Trung bình
+ 0,60 – 0,70	= Ít có giá trị
+ <0,60	= Không có giá trị

Khi chạy chương trình Stata, đường cong ROC được vẽ và AUC sẽ được tính tự động.

- Đánh giá trị của của phương pháp chẩn đoán bằng các thông số: Độ nhạy (Se - Sensitivity), Độ đặc hiệu (Sp - Specificity), Giá trị chẩn đoán dương tính (PPV - Positive predictive value) và Giá trị chẩn đoán âm tính (NPV - Negative predictive value) với cách tính như sau:

Bảng 2.2. Cách tính Se, Sp, PPV, NPV

Kết quả \ Đối tượng NC	Bệnh	Không bệnh	Tổng số
	Dương tính	a	b
Âm tính	c	d	c + d
Tổng số	a + c	b + d	a + b + c + d

Se = $a/a+c$ (số dương tính trong nhóm có bệnh)

Sp = $d/b+d$ (Số âm tính trong nhóm không bệnh)

PPV = $a/a+b$ (Số bị bệnh trong nhóm được chẩn đoán dương tính)

NPV = $d/c+d$ (Số không bị bệnh trong nhóm được chẩn đoán âm tính)

2.5. Không chế sai số và các yếu tố nhiễu

Các sai số có thể gặp phải trong nghiên cứu và biện pháp khắc phục

- *Yếu tố ảnh hưởng 1*: sai số do cách đo kích thước khối u.

Biện pháp không chế: Nghiên cứu viên là người trực tiếp làm siêu âm và đo kích thước khối u.

- *Yếu tố ảnh hưởng 2*: Phẫu thuật viên trong nghiên cứu

Kinh nghiệm và kỹ năng của phẫu thuật viên trong phẫu thuật nội soi nói chung và phẫu thuật lạc nội mạc tử cung nói riêng có thể liên quan đến thương tổn buồng trứng và dự trữ buồng trứng.

Biện pháp không chế: Phẫu thuật viên trong nghiên cứu này là những phẫu thuật viên có kinh nghiệm trong phẫu thuật nội soi bóc nang lạc nội mạc tử cung, được Ban giám đốc Bệnh viện phân công mổ với qui trình phẫu thuật được thống nhất.

- *Yếu tố ảnh hưởng 3:* Quy trình phẫu thuật mổ nội soi bóc u

Biện pháp khống chế: Dù đã được thống nhất và là quy trình phẫu thuật của bệnh viện mà các phẫu thuật viên cần tuân theo, tuy nhiên để hạn chế những ảnh hưởng do quá trình bóc u, cầm máu, sử dụng dụng cụ... nghiên cứu viên sẽ trực tiếp tham gia/quan sát các ca phẫu thuật trong nghiên cứu.

- *Yếu tố ảnh hưởng 4:* Sai số trong đánh giá điểm và giai đoạn LNMTC

Biện pháp khống chế: Nghiên cứu viên trực tiếp tham gia/quan sát các ca phẫu thuật và trực tiếp đánh giá giai đoạn của LNMTC.

- *Yếu tố ảnh hưởng 5:* Sai số trong xét nghiệm AMH.

Mặc dù xét nghiệm AMH trong nghiên cứu là xét nghiệm tự động hoàn toàn, đã hạn chế được tối đa được những sai số do con người, tuy nhiên, để hạn chế tối đa sai số, nghiên cứu tuân thủ việc làm xét nghiệm AMH theo đúng quy trình, thực hiện nội kiểm, ngoại kiểm theo đúng quy định.

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu được thực hiện sau khi đề cương được Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện Phụ sản Hà nội thông qua.

- Các bệnh nhân vẫn chỉ được phẫu thuật khi có chỉ định của Ban giám đốc và vẫn được phẫu thuật theo đúng quy trình phẫu thuật mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng của Bệnh viện.

- Các bệnh nhân vẫn được khám lại sau mổ theo đúng hẹn bệnh nhân khám lại sau mổ theo quy định của bệnh viện (1 tháng để kiểm tra sau mổ và 3 tháng để kiểm tra có bị LNMTC tái phát hay không).

- Các bệnh nhân tham gia được giải thích rõ việc lấy 2ml máu để làm xét nghiệm AMH không ảnh hưởng gì đến sức khỏe.

- Các thông tin cá nhân của bệnh nhân hoàn toàn được giữ kín và chỉ phục vụ cho nghiên cứu chứ không nhằm một mục đích nào khác.

- Sẽ chỉ đưa vào nghiên cứu những bệnh nhân đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu sau khi đã được tư vấn kỹ lưỡng và đọc kỹ đơn tự nguyện tham gia nghiên cứu có giải thích đầy đủ về ý nghĩa, mục đích, qui trình nghiên cứu, những quyền lợi và nghĩa vụ của người tham gia nghiên cứu, quyền được tự do rút khỏi nghiên cứu, quyền được đảm bảo bí mật cá nhân trong quá trình nghiên cứu và về kết quả nghiên cứu.

- Vấn đề thời gian: Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu được thông báo và có lịch khám lại ngay sau phẫu thuật. Trước 1 tuần đến ngày khám lại, nghiên cứu viên sẽ gọi điện đặt lịch trực tiếp với người tham gia và sắp xếp thời gian khám lại sao cho thuận tiện cho bệnh nhân nhất.

- Chi phí cho khám, siêu âm và xét nghiệm AMH trước và sau mổ: Bệnh nhân tham gia nghiên cứu này được miễn phí hoàn toàn chi phí cho khám, siêu âm và xét nghiệm AMH phục vụ cho nghiên cứu.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 01/01/2015 đến 30/10/2016, chúng tôi đã nhận được 104 bệnh nhân phẫu thuật nội soi bóc nang LNMTC buồng trứng tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội đáp ứng tiêu chuẩn và đồng ý tham gia nghiên cứu.

3.1. Thay đổi AMH sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng

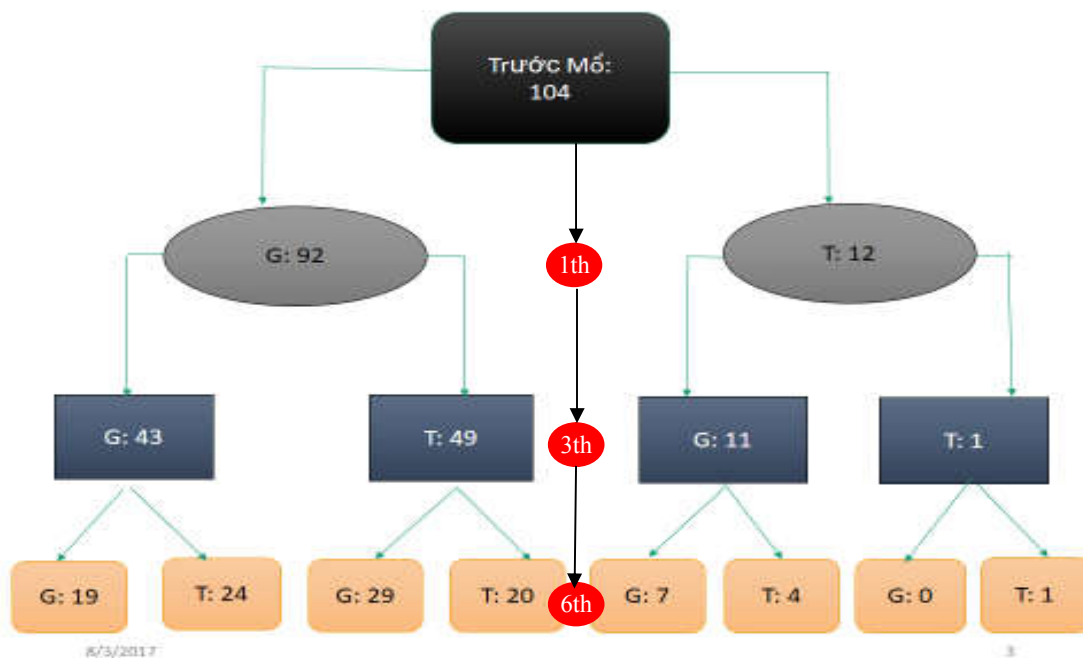
3.1.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu

Đặc điểm		$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	n/tổng	%
Tuổi		29,03 ± 5,31	19	39		
BMI		19,83 ± 2,12	15,2	26,7		
NRS0		5,24 ± 2,46	0	9		
Vô sinh	Có				48/104	46,15
	Không				56/104	53,85
Vị trí nang	1 bên				77/104	74,04
	2 bên				27/104	25,96
Tổng KT nang		6,69 ± 2,49	3,2	15,2		
CA125		93,63 ± 88,54	10,6	504,8		
AMH0		4,47 ± 2,88	0,24	14,14		
Điểm rASRM		46,14 ± 25,97	20	118		
Giai đoạn	3				56/104	53,85
rASRM	4				48/104	46,15
Thời gian mổ		50,24 ± 19,64	20	110		

Trong 104 bệnh nhân: 14BN (13,46%) >35 tuổi, 75BN (72,12%) có BMI bình thường (từ 18,5 - 22), 5BN (4,81%) không có biểu hiện đau trước mổ, 82BN (78,85%) chưa đủ 2 con, 21BN (20,20%) có AMH0 < 2ng/ml, 19,23% (20BN) có AMH0 > 6,8ng/ml, 71BN (68,27%) có CA125 cao hơn bình thường (>50UI/ml), 100% BN ở giai đoạn 3 và 4 của LNMTC.

3.1.2 Diễn biến nồng độ AMH sau mổ



G: Giảm - số bệnh nhân có nồng độ AMH giảm

T : Tăng - số bệnh nhân có nồng độ AMH tăng

Sơ đồ 3.1. Diễn biến nồng độ AMH sau mổ

Trong tổng số 104 bệnh nhân được theo dõi nồng độ AMH tại các thời điểm trước mổ và sau mổ 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng:

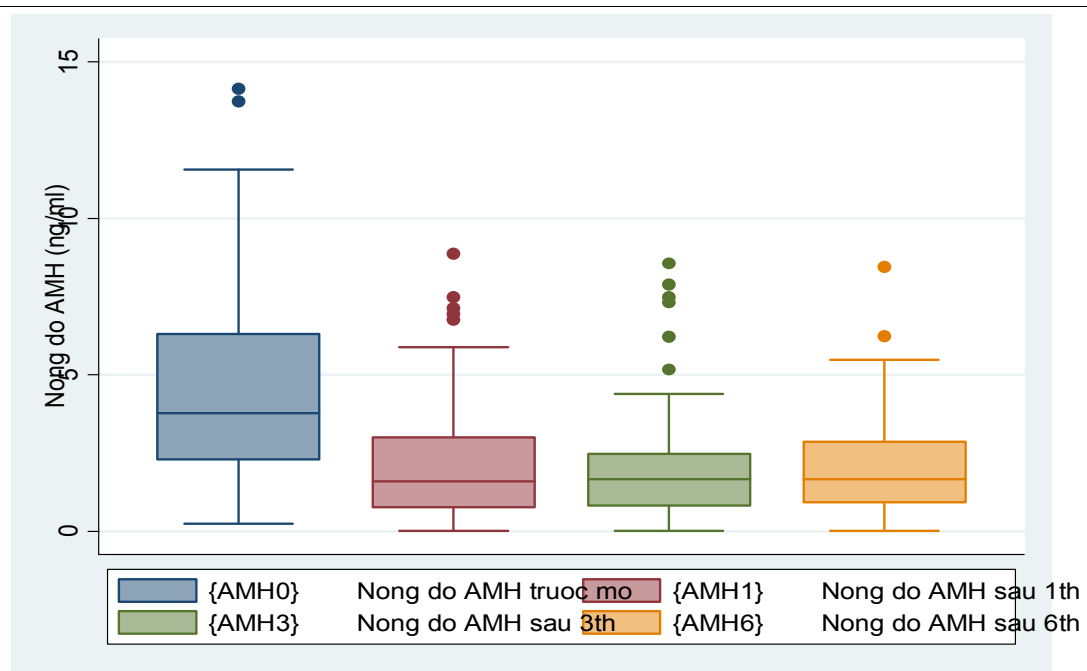
- 19 bệnh nhân có nồng độ AMH liên tục giảm so với trước mổ.
- 1 bệnh nhân có nồng độ AMH liên tục tăng so với trước mổ.
- 84 bệnh nhân có diễn biến AMH thay đổi trong quá trình theo dõi.
- Sau 3 tháng: 54 bệnh nhân có AMH giảm và 50 bệnh nhân có AMH tăng so với nồng độ AMH của bệnh nhân sau 1 tháng.
- Sau 6 tháng:
 - + 52 bệnh nhân có AMH giảm và 52 bệnh nhân có AMH tăng so với nồng độ AMH của bệnh nhân sau 1 tháng.
 - + 55 bệnh nhân có AMH giảm và 49 bệnh nhân có AMH tăng so với nồng độ AMH của bệnh nhân sau 3 tháng.

3.1.3. Nồng độ AMH trước và sau mổ

Bảng 3.2: Nồng độ AMH trước và sau mổ 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng

Thời điểm	AMH (ng/ml)	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị (25% - 75%)	Min - Max
Trước mổ	AMH0	4,47 ± 2,88	3,77 (2,28 – 6,31)	0,43 – 13,63
Sau mổ 1 tháng	AMH1	2,11 ± 1,88	1,60 (0,77 – 3,01)	0,02 – 7,48
Sau mổ 3 tháng	AMH3	1,96 ± 1,67	1,66 (0,82 – 2,47)	0,01 – 7,89
Sau mổ 6 tháng	AMH6	1,97 ± 1,50	1,67 (0,91 – 2,86)	0,02 – 6,23

$p^{1/0}, p^{3/0}, p^{6/0} < 0,0001$ $p^{3/1} = 0,62$ $p^{6/1} = 0,59$ $p^{6/3} = 0,95$
 (Wilcoxon Signed-rank test ghép cặp)



Biểu đồ 3.1: Nồng độ AMH trước và sau mổ

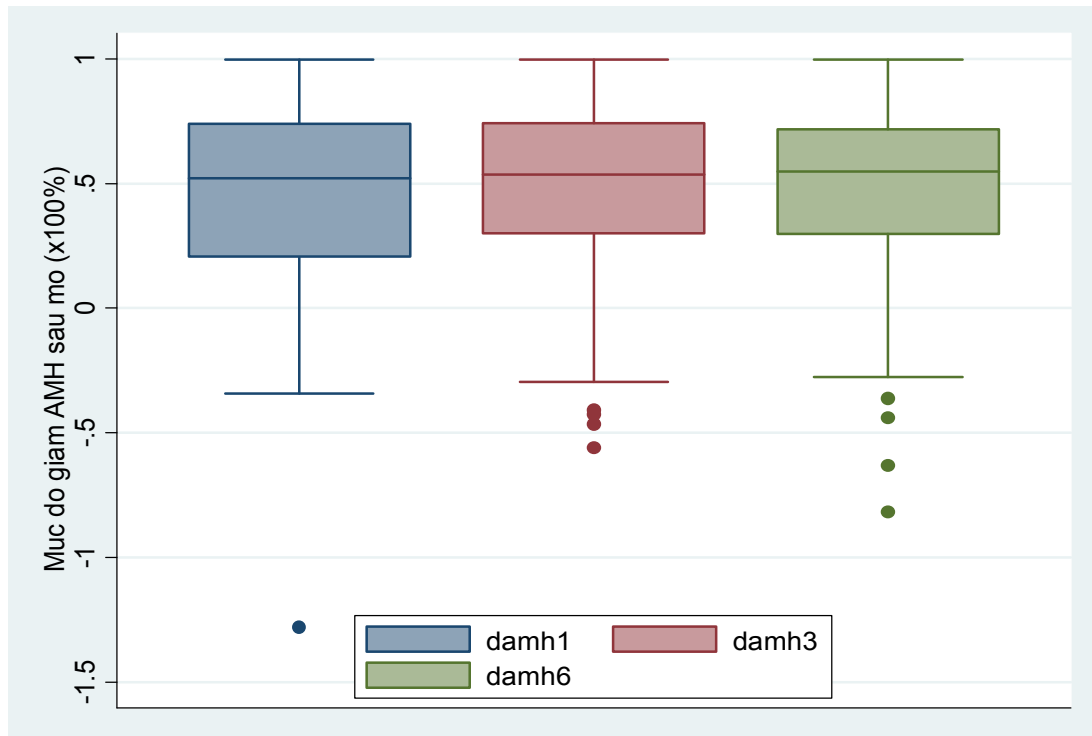
Nồng độ AMH sau mổ giảm có ý nghĩa so với trước mổ, tuy nhiên, không có sự khác biệt về nồng độ AMH sau mổ 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng.

3.1.4. Mức độ giảm AMH sau mổ

Bảng 3.3: Mức độ giảm AMH sau mổ 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng

Mức độ giảm Thời điểm	dAMH (%)	$\bar{x} \pm SD$	Trung vị (25% - 75%)	Min - Max
Sau mổ 1 tháng	dAMH1	46,2 ± 39,3	52,2 (20,4 – 74,1)	-34,2 – 99,7
Sau mổ 3 tháng	dAMH3	48,7 ± 34,1	53,7 (30,1 – 74,1)	-46,5 – 99,6
Sau mổ 6 tháng	dAMH6	47,8 ± 35,9	54,8 (29,7 – 71,8)	-63,3 – 97,5

$p^{3/1} = 0,72$ $p^{6/1} = 0,51$ $p^{6/3} = 0,89$
 (Wilcoxon Signed-rank test ghép cặp)



Biểu đồ 3.2: Mức độ giảm AMH sau mổ

Không có sự khác biệt về mức độ giảm AMH ở các thời điểm 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng.

3.2. Liên quan giữa sự thay đổi AMH sau mổ với các yếu tố

3.2.1. Liên quan với tuổi

Bảng 3.4: Liên quan giữa sự thay đổi AMH với tuổi

Thời điểm	AMH	Tuổi	
		r	p
Trước mổ	AMH0	-0,34	< 0,001
Nồng độ AMH sau mổ	AMH1	-0,12	0,23
	AMH3	-0,17	0,08
	AMH6	-0,23	0,02
Mức độ giảm AMH sau mổ	dAMH1	-0,18	0,06
	dAMH3	-0,15	0,13
	dAMH6	-0,06	0,52

Nồng độ AMH trước mổ tương quan ngược chiều có ý nghĩa đến tuổi của bệnh nhân. Chưa thấy sự tương quan có ý nghĩa giữa mức độ giảm của AMH sau mổ với tuổi của bệnh nhân.

Bảng 3.5: Liên quan giữa sự thay đổi AMH với nhóm tuổi

Thời điểm	AMH (ng/ml)	Trung bình (n = 104)	≤ 30 tuổi (n=62)	>30 tuổi (n=42)	p
Trước mổ	AMH0	4,47 ± 2,88	5,43 ± 2,97	3,05 ± 2,07	<0,001
Nồng độ AMH sau mổ	AMH1	2,11 ± 1,88	2,39 ± 2,06	1,68 ± 1,49	0,126
	AMH3	1,96 ± 1,67	2,15 ± 1,81	1,67 ± 1,41	0,131
	AMH6	1,97 ± 1,50	2,21 ± 1,36	1,62 ± 1,23	0,054
Mức độ giảm AMH (%)	dAMH1	46,2 ± 39,3	53,6 ± 33,1	35,3 ± 45,2	0,034
	dAMH3	48,7 ± 34,1	56,5 ± 27,4	37,1 ± 39,8	0,012
	dAMH6	47,8 ± 35,9	54,1 ± 28,9	38,5 ± 43,1	0,092

$p^{1/0}, p^{3/0}, p^{6/0} < 0,001$
 $p^{3/1}, p^{6/1}, p^{6/3} > 0,05$

Nồng độ AMH trước mổ cao hơn ở nhóm dưới 30 tuổi, tuy nhiên sau mổ sự khác biệt này không có ý nghĩa. Mức độ giảm AMH cao hơn ở nhóm dưới 30 tuổi đến 3 tháng và chưa thấy sự khác biệt sau mổ 6 tháng.

3.2.2. Liên quan với BMI

Bảng 3.6: Liên quan giữa sự thay đổi AMH với BMI

Thời điểm	AMH	BMI	
		r	p
Trước mổ	AMH0	-0,18	0,07
Nồng độ	AMH1	-0,02	0,84
AMH sau mổ	AMH3	-0,10	0,31
	AMH6	-0,07	0,49
Mức độ giảm	dAMH1	-0,18	0,07
AMH sau mổ	dAMH3	-0,09	0,38
	dAMH6	-0,10	0,32

Không thấy sự liên quan giữa thay đổi AMH sau mổ với BMI.

3.2.3. Liên quan với tình trạng vô sinh

Bảng 3.7: Liên quan giữa sự thay đổi AMH với tình trạng vô sinh

Thời gian	Vô sinh AMH (ng/ml)	Vô sinh (-) (n=56)	Vô sinh (+) (n=48)	Vô sinh I (n=27)	Vô sinh II (n=21)	p
Trước mổ	AMH0	4,54 ± 3,15	4,39 ± 2,56	4,64 ± 2,41	4,06 ± 2,76	>0,05
Nồng độ AMH sau mổ	AMH1	2,21 ± 2,06	1,99 ± 1,64	1,85 ± 1,57	2,17 ± 1,76	>0,05
	AMH3	2,00 ± 1,84	1,91 ± 1,46	1,84 ± 1,57	2,01 ± 1,33	>0,05
	AMH6	2,10 ± 1,74	1,82 ± 1,17	1,88 ± 1,27	1,75 ± 1,06	>0,05
Mức độ giảm AMH (%)	dAMH1	45,8 ± 35,8	46,7 ± 43,3	57,5 ± 35,2	32,9 ± 49,5	>0,05
	dAMH3	47,1 ± 37,1	50,6 ± 30,5	58,4 ± 27,2	40,5 ± 32,2	>0,05
	dAMH6	43,7 ± 39,0	52,5 ± 31,8	56,4 ± 29,5	47,5 ± 34,6	>0,05

$p^{1/0}, p^{3/0}, p^{6/0} < 0,001, p^{3/1}, p^{6/1}, p^{6/3} > 0,05$

Không có sự khác biệt về nồng độ AMH và mức độ giảm AMH sau mổ giữa các bệnh nhân vô sinh và không vô sinh, giữa bệnh nhân VSI và VSII.

Bảng 3.8: Liên quan giữa sự thay đổi AMH với thời gian vô sinh

Thời điểm	AMH (ng/ml)	1-2 năm (n=22)	2-3 năm (n=12)	>3 năm (n=14)	p
Trước mổ	AMH0	4,59 ± 2,73	4,93 ± 2,56	3,61 ± 2,26	>0,05
Nồng độ	AMH1	2,03 ± 1,81	2,43 ± 1,70	1,56 ± 1,29	>0,05
AMH	AMH3	1,68 ± 1,32	2,48 ± 1,87	1,79 ± 1,22	>0,05
sau mổ	AMH6	1,75 ± 0,98	2,38 ± 1,52	1,45 ± 1,02	>0,05
Mức độ	dAMH1	51,5 ± 37,1	48,5 ± 29,9	37,7 ± 60,7	>0,05
giảm	dAMH3	61,2 ± 21,4	45,4 ± 31,9	38,4 ± 37,3	>0,05
AMH (%)	dAMH6	55,0 ± 31,9	53,7 ± 26,0	47,8 ± 37,3	>0,05
		$p^{1/0}, p^{3/0}, p^{6/0} < 0,001$		$p^{3/1}, p^{6/1}, p^{6/3} > 0,05$	

Không có sự khác biệt giữa sự thay đổi AMH sau mổ với thời gian vô sinh.

3.2.4. Liên quan với tình trạng đau

Bảng 3.9. Thay đổi tình trạng đau sau mổ

NRS	Tỷ lệ	0 điểm	1 - 5 điểm	6 - 10 điểm	Trung bình
NRS0	n	5	48	51	5,24 ± 2,46 (0 - 9)
(n=104)	%	4,81	46,15	49,04	
NRS1	n	37	57	10	2,16 ± 2,20 (0 - 8)
(n=104)	%	35,58	54,81	9,62	
NRS3	n	56	40	8	1,54 ± 2,12 (0 - 8)
(n=104)	%	53,85	38,46	7,69	
NRS6	n	62	36	6	1,33 ± 2,01 (0 - 8)
(n=104)	%	59,62	34,62	5,77	
		$p^{1/0}, p^{3/0}, p^{6/0} < 0,001$		$p^{3/1}, p^{6/1}, p^{6/3} < 0,01$	

Mức độ đau của bệnh nhân giảm có ý nghĩa sau mổ.

Bảng 3.10: Liên quan giữa sự thay đổi AMH với tình trạng đau trước mổ

Thời điểm	AMH	(NRS0)	
		r	p
Trước mổ	AMH0	-0,08	0,41
Nồng độ AMH sau mổ	AMH1	-0,31	<0,01
	AMH3	-0,30	<0,01
	AMH6	-0,34	<0,01
Mức độ giảm AMH sau mổ	dAMH1	0,26	<0,01
	dAMH3	0,22	<0,05
	dAMH6	0,25	<0,05

Nồng độ AMH trước mổ không liên quan với tình trạng đau. Nồng độ AMH sau mổ có tương quan ngược chiều ở mức trung bình, còn mức độ giảm AMH sau mổ tương quan thuận chiều ở mức yếu với tình trạng đau.

Bảng 3.11: Liên quan giữa sự thay đổi AMH với thời gian đau trước mổ

Thời điểm \ Thời gian đau	AMH (ng/ml)	Đau ≤ 1 năm (n=65)	Đau > 1 năm (n=34)	P
Trước mổ	AMH0	4,32 ± 2,88	4,70 ± 3,06	> 0,05
Nồng độ AMH sau mổ	AMH1	2,15 ± 1,79	1,80 ± 1,90	> 0,05
	AMH3	1,91 ± 1,64	1,74 ± 1,50	> 0,05
	AMH6	2,07 ± 1,57	1,63 ± 1,37	> 0,05
Mức độ giảm AMH (%)	dAMH1	41,6 ± 40,9	58,6 ± 32,8	< 0,05
	dAMH3	47,3 ± 35,1	55,4 ± 32,2	> 0,05
	dAMH6	42,5 ± 37,6	59,5 ± 32,7	< 0,05
		$p^{1/0}, p^{3/0}, p^{6/0} < 0,001$	$p^{3/1}, p^{6/1}, p^{6/3} > 0,05$	

Nồng độ AMH giảm có ý nghĩa sau mổ nhưng không có sự khác biệt ở những bệnh nhân có thời gian đau trên hay dưới 1 năm.

Mức độ giảm AMH không thay đổi sau mổ nhưng giảm nhiều hơn ở những bệnh nhân đau trên 1 năm tính đến 6 tháng sau mổ.

3.2.5. Liên quan với số bên có nang LNMTC

Bảng 3.12. Liên quan giữa sự thay đổi AMH với số bên có nang

Thời điểm \ Số bên	AMH (ng/ml)	Trung bình (n = 104)	1 bên (n=77)	2 bên (n=27)	P
Trước mổ	AMH0	4,47 ± 2,88	4,29 ± 2,94	4,97 ± 2,71	>0,05
Nồng độ AMH sau mổ	AMH1	2,11 ± 1,88	2,51 ± 1,91	0,97 ± 1,21	<0,0001
	AMH3	1,96 ± 1,67	2,23 ± 1,64	1,17 ± 1,52	<0,0001
	AMH6	1,97 ± 1,50	2,30 ± 1,49	1,05 ± 1,14	<0,0001
Mức độ giảm AMH (%)	dAMH1	46,2 ± 39,3	35,6 ± 38,2	76,7 ± 23,6	<0,0001
	dAMH3	48,7 ± 34,1	40,5 ± 31,9	72,0 ± 29,5	<0,0001
	dAMH6	47,8 ± 35,9	37,6 ± 34,4	77,0 ± 21,4	<0,0001
$p^{1/0}, p^{3/0}, p^{6/0} < 0,0001$			$p^{3/1}, p^{6/1}, p^{6/3} > 0,05$		

Không có sự khác biệt về nồng độ AMH trước mổ khi nang ở 1 bên hay 2 bên buồng trứng. Mức độ giảm AMH mạnh hơn có ý nghĩa và nồng độ AMH sau mổ thấp hơn có ý nghĩa khi nang ở 2 bên buồng trứng.

3.2.6. Liên quan với kích thước nang LNMTC

Bảng 3.13: Liên quan giữa thay đổi AMH với kích thước nang

Thời điểm	AMH	Chung (n=104)		1 bên (n=77)		2 bên (n=27)	
		r	p	r	p	r	p
Trước mổ	AMH0	0,19	> 0,05	0,09	> 0,05	0,32	> 0,05
Nồng độ AMH sau mổ	AMH1	-0,35	< 0,001	-0,10	> 0,05	-0,06	> 0,05
	AMH3	-0,32	< 0,001	-0,07	> 0,05	-0,17	> 0,05
	AMH6	-0,33	< 0,001	-0,05	> 0,05	-0,00	> 0,05
Mức độ giảm AMH	dAMH1	0,54	< 0,001	0,28	< 0,05	0,25	0,21
	dAMH3	0,48	< 0,001	0,24	< 0,05	0,34	0,08
	dAMH6	0,50	< 0,001	0,23	< 0,05	0,15	0,44

Nồng độ AMH trước mổ không liên quan với kích thước nang LNMTC

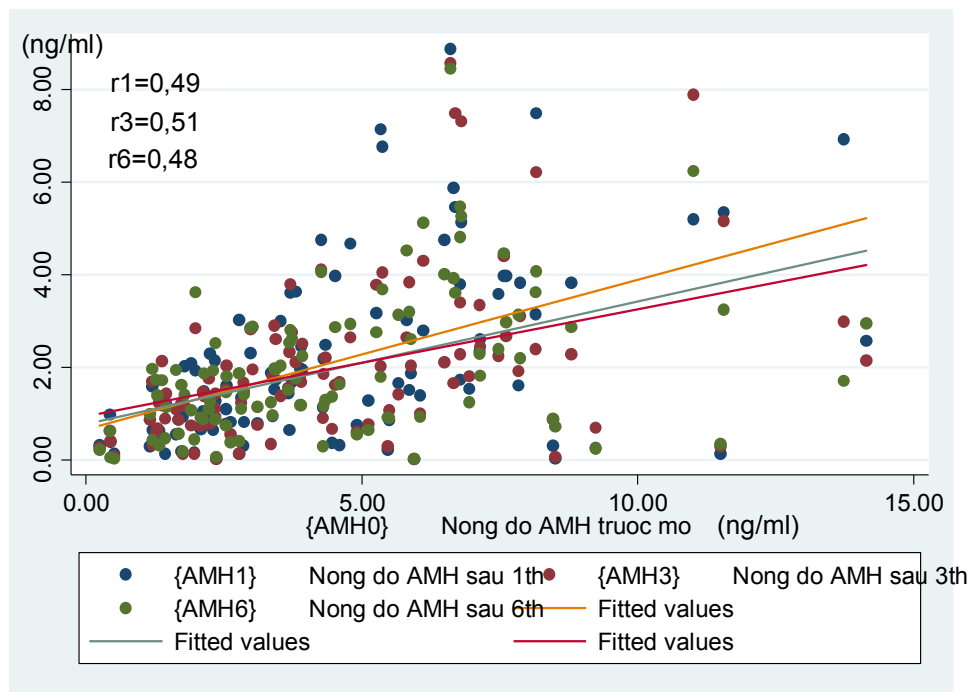
Mức độ giảm AMH sau mổ tương quan thuận chiều với kích thước nang nhưng sự tương quan này chỉ thấy khi nang ở 1 bên buồng trứng.

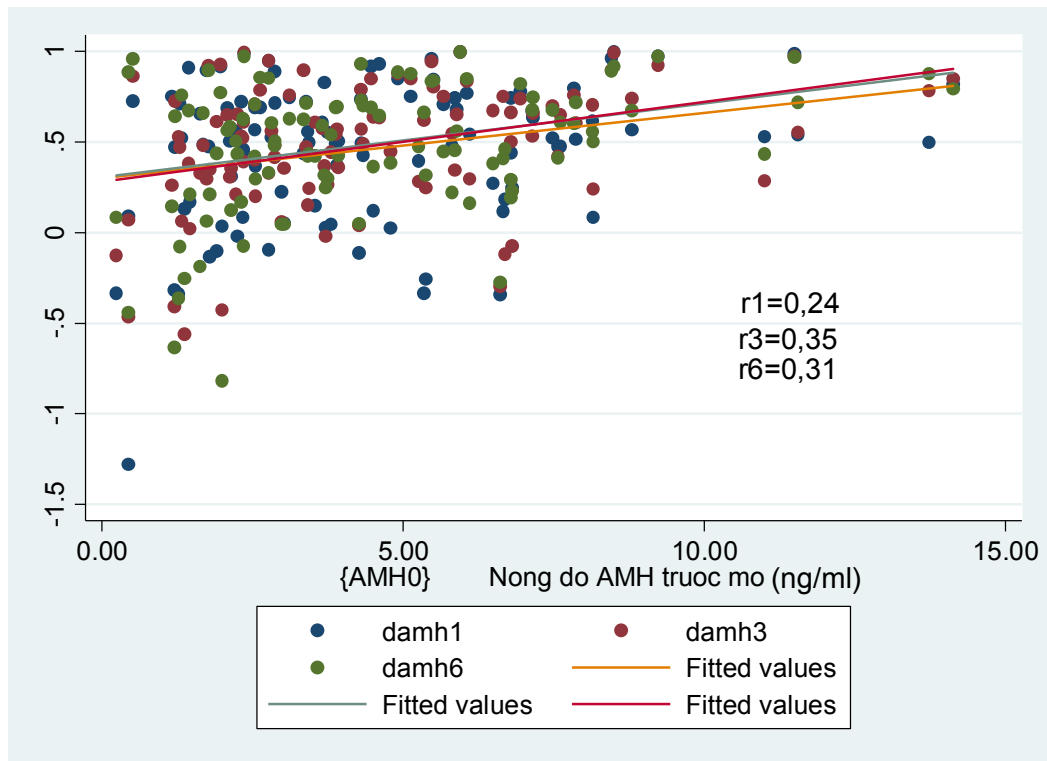
Bảng 3.14: Liên quan giữa mức độ giảm AMH với nhóm KT nang

Thời điểm	Số bên AMH (ng/ml)	1 bên (n = 77)	Số bên AMH		p
			≤ 6cm (n=56)	> 6cm (n=21)	
Trước mổ	AMH0	4,29 ± 2,94	4,13 ± 2,92	4,73 ± 3,01	>0,05
Nồng độ AMH sau mổ	AMH1	2,51 ± 1,91	2,65 ± 2,07	2,13 ± 1,38	>0,05
	AMH3	2,23 ± 1,64	2,29 ± 1,71	2,08 ± 1,47	>0,05
	AMH6	2,30 ± 1,49	2,39 ± 1,59	2,06 ± 1,14	>0,05
Mức độ giảm AMH (%)	dAMH1	35,6 ± 38,2	29,0 ± 41,4	53,1 ± 19,2	0,029
	dAMH3	40,5 ± 31,9	36,2 ± 33,6	52,0 ± 24,0	0,038
	dAMH6	37,6 ± 34,4	31,6 ± 37,3	53,5 ± 17,5	0,014
$p^{1/0}, p^{3/0}, p^{6/0} < 0,0001$			$p^{3/1}, p^{6/1}, p^{6/3} > 0,05$		

Mức độ giảm AMH sau mổ cao hơn có ý nghĩa, tuy nhiên không có sự khác biệt về nồng độ AMH sau mổ khi kích thước nang ≥ 6 cm khi nang ở 1 bên buồng trứng.

3.2.7. Liên quan với nồng độ AMH trước mổ

**Biểu đồ 3.3: Liên quan giữa nồng độ AMH sau mổ với AMH0**



Biểu đồ 3.4: Liên quan giữa mức độ giảm AMH sau mổ với AMH0

Cả nồng độ AMH sau mổ và mức độ giảm AMH sau mổ đều liên quan với nồng độ AMH trước mổ.

Bảng 3.15: Liên quan giữa sự thay đổi AMH với AMH0

Số bên AMH	AMH	Chung (n=104)		1 bên (n=77)		2 bên (n=27)	
		r	p	r	p	r	p
Nồng độ AMH sau mổ	AMH1	0,49	<0,0001	0,76	<0,0001	0,12	0,56
	AMH3	0,51	<0,0001	0,75	<0,0001	0,23	0,24
	AMH6	0,48	<0,001	0,72	<0,0001	0,24	0,24
Mức độ giảm AMH	dAMH1	0,24	<0,05	0,17	0,13	0,38	0,051
	dAMH3	0,35	<0,001	0,34	<0,01	0,22	0,28
	dAMH6	0,31	<0,01	0,34	<0,01	0,15	0,46

Không thấy sự liên quan giữa thay đổi AMH sau mổ với nồng độ AMH trước mổ khi nang ở 2 bên buồng trứng.

3.2.8. Liên quan với nồng độ CA125

Bảng 3.16: Liên quan giữa sự thay đổi AMH với nồng độ CA125

Thời gian	AMH	r	p
Trước mổ	AMH0	0,11	> 0,05
Nồng độ	AMH1	-0,02	> 0,05
AMH sau mổ	AMH3	-0,06	> 0,05
	AMH6	-0,15	> 0,05
Mức độ giảm	dAMH1	0,08	> 0,05
AMH sau mổ	dAMH3	0,15	> 0,05
	dAMH6	0,26	> 0,05

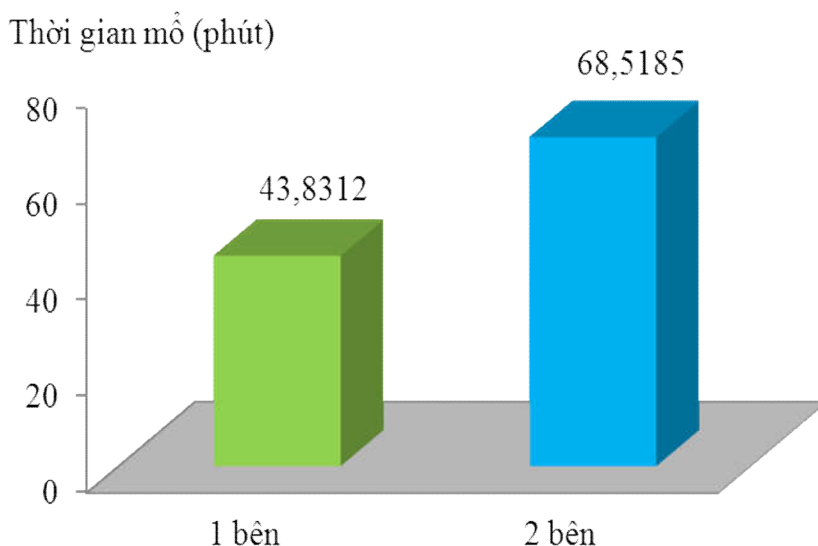
Cả nồng độ AMH sau mổ và mức độ giảm AMH sau mổ đều không liên quan với nồng độ CA125.

3.2.9. Liên quan với thời gian mổ

Bảng 3.17: Liên quan giữa sự thay đổi AMH với thời gian mổ

Thời điểm	AMH	Chung (n=104)		1 bên (n=77)		2 bên (n=27)	
		r	p	r	p	r	p
Trước mổ	AMH0	0,02	>0,05	-0,12	>0,05	0,22	>0,05
Nồng độ	AMH1	-0,35	<0,001	-0,15	>0,05	-0,17	>0,05
AMH	AMH3	-0,39	<0,001	-0,19	>0,05	-0,10	>0,05
sau mổ	AMH6	-0,35	<0,001	-0,10	>0,05	-0,17	>0,05
Mức độ	dAMH1	0,34	<0,001	0,08	>0,05	0,15	>0,05
giảm	dAMH3	0,36	<0,001	0,11	>0,05	0,18	>0,05
AMH	dAMH6	0,34	<0,001	0,02	>0,05	0,20	>0,05

Cả nồng độ và mức độ giảm AHM sau mổ đều có liên quan với thời gian mổ, tuy nhiên khi phân tích riêng từng nhóm nang ở 1 bên hay nang ở 2 bên bù trừ nhau thì không thấy còn sự liên quan này.



Biểu đồ 3.5: Liên quan giữa thời gian mô với số bên có nang LNMTC

Thời gian mô ở những bệnh nhân có nang cả 2 bên buồng trứng dài hơn có ý nghĩa khi nang chỉ ở 1 bên buồng trứng ($p < 0,05$).

3.2.10. Liên quan với mức độ LNMTC

Bảng 3.18: Liên quan giữa sự thay đổi AMH với điểm ASRM

Thời gian	AMH	Chung (n=104)		1 bên (n=77)		2 bên (n=27)	
		r	p	r	p	r	p
Trước mổ	AMH0	0,02	>0,05	-0,1	>0,05	0,07	>0,05
Nồng độ AMH sau mổ	AMH1	-0,46	<0,001	-0,24	<0,05	-0,12	>0,05
	AMH3	-0,40	<0,001	-0,21	0,066	0,01	>0,05
	AMH6	-0,47	<0,001	-0,25	<0,05	-0,2	>0,05
Mức độ giảm AMH	dAMH1	0,49	<0,001	0,26	<0,05	0,12	>0,05
	dAMH3	0,40	<0,001	0,20	0,077	-0,02	>0,05
	dAMH6	0,49	<0,001	0,23	<0,05	0,18	>0,05

Thay đổi AMH sau mổ liên quan có ý nghĩa với số điểm ASRM, sự tương quan này cũng thấy ở thời điểm 1 tháng và 6 tháng sau mổ khi nang ở 1 bên BT nhưng không thấy khi nang ở 2 bên BT.

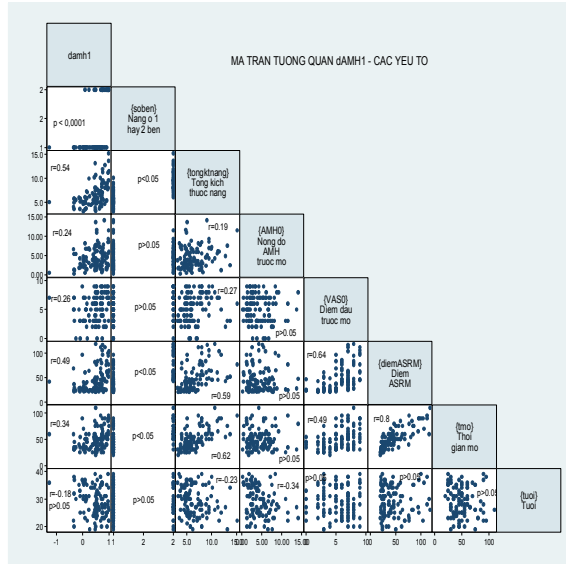
Bảng 3.19: Liên quan giữa sự thay đổi AMH với giai đoạn LNMTC

GĐ LNMTC	AMH	Giai đoạn 3	Giai đoạn 4	P
Thời điểm	(ng/ml)	(n=14)	(n=14)	
Trước mổ	AMH0	4,52 ± 2,86	4,41 ± 2,94	>0,05
Nồng độ AMH	AMH1	2,79 ± 1,86	1,31 ± 1,57	<0,001
sau mổ	AMH3	2,40 ± 1,57	1,44 ± 1,65	<0,001
	AMH6	2,51 ± 1,32	1,34 ± 1,48	<0,001
Mức độ giảm	dAMH1	32,5 ± 32,8	62,2 ± 40,5	<0,001
AMH (%)	dAMH3	39,6 ± 29,0	59,3 ± 36,7	<0,001
	dAMH6	34,5 ± 30,5	63,3 ± 35,9	<0,001
		$p^{1/0}, p^{3/0}, p^{6/0} < 0,001$	$p^{3/1}, p^{6/1}, p^{6/3} > 0,05$	

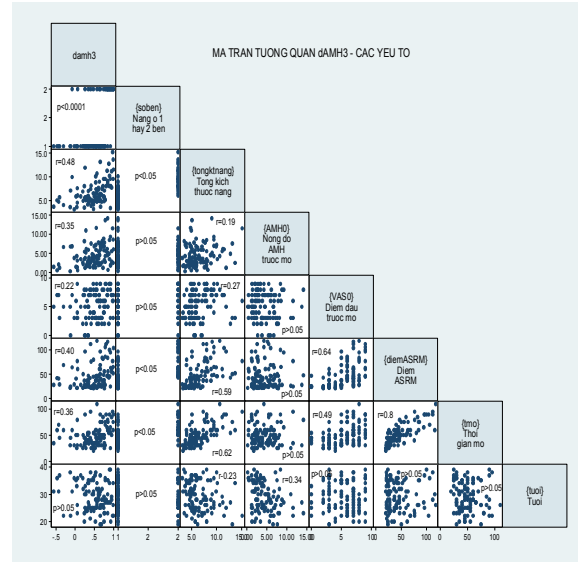
Nồng độ AMH sau mổ thấp hơn và mức độ giảm AMH sau mổ cao hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân giai đoạn 4 so với bệnh nhân ở giai đoạn 3 lạc nội mạc tử cung.

3.2.11. Mô hình các yếu tố liên quan đến thay đổi AMH sau mổ

3.2.11.1. Ma trận tương quan giữa mức độ giảm AMH sau mổ với các yếu tố



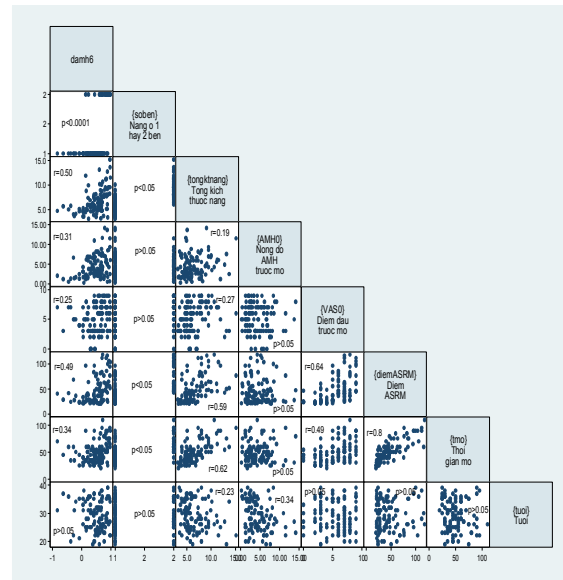
Biểu đồ 3.6a: Ma trận mối liên quan giữa dAMH1 với các yếu tố



Biểu đồ 3.6b: Ma trận mối liên quan giữa dAMH3 với các yếu tố

Phân tích tương quan đơn biến thấy:

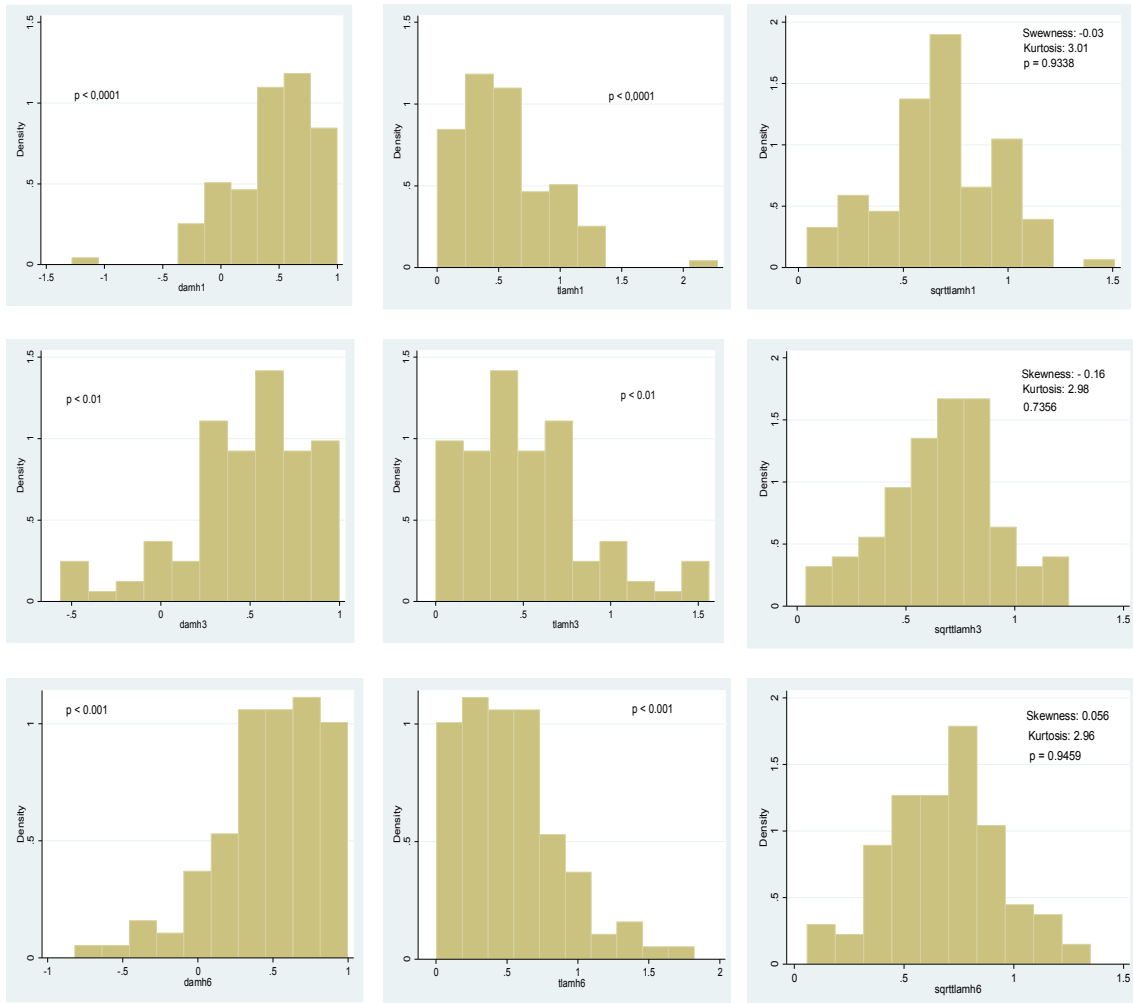
- Mức độ giảm AMH sau mổ liên quan với: vị trí nang ở 1 hay 2 bên buồng trứng, kích thước nang LNMTC, nồng độ AMH trước mổ, điểm đau trước mổ, điểm ASRM và thời gian mổ.
- Không có sự khác nhau về mối liên quan của mức độ giảm AMH với các yếu tố tại 3 thời điểm được theo dõi sau mổ dù mức độ mạnh yếu khác nhau
- Có mối liên quan nhiều chiều với nhau giữa các yếu tố liên quan đến sự thay đổi nồng độ AMH sau mổ.



Biểu đồ 3.6c: Ma trận mối liên quan giữa dAMH6 với các yếu tố

3.2.11.2 Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến giữa mức độ giảm AMH sau mổ với các yếu tố

Các bước xây dựng mô hình:



A: damh1, damh3, damh6 B: tlamh1, tlamh3, tlamh6 C: sqrttlamh1, sqrttlamh3, sqrttlamh6

Biểu đồ 3.7: Mô hình chuyển dạng dữ liệu dAMH thành sqrttlamh

Bước 1: Chuyển dạng dữ liệu thành phân bố chuẩn

- Kiểm định bằng Knewness và Kurtosis Test thấy các biến đánh giá sự thay đổi AMH sau mổ (dAMH1, dAMH3, dAMH6) có phân bố không chuẩn ($p < 0.05$) - Biểu đồ 3.7A.

- Xây dựng biến mới:
 - $$tlamhi = amhi / amh0 \text{ (} i = 1, 3, 6 \text{ ứng với các thời điểm sau mổ)}$$
 - $$Vi \quad damhi = (amh0 - amhi) / amh0$$
 - $$Nên \quad damhi = 1 - tlamhi$$
- Kiểm định thấy các biến $tlamhi$ vẫn có phân bố không chuẩn (Knewness và Kurtosis Test) - Biểu đồ 3.7B
- Lấy căn bậc hai của biến $tlamhi$ được biến $sqrttlamhi$
- Kiểm định thấy các biến $sqrttlamhi$ đã có phân bố chuẩn (Knewness và Kurtosis Test) - Biểu đồ 3.7C
- Như vậy: **$damhi = 1 - (sqrttlamhi)^2$**
 Mọi liên quan của biến $sqrttamhi$ sẽ phản ánh mối liên quan của biến $damhi$ – từ đó tìm ra yếu tố nào thực sự ảnh hưởng đến sự thay đổi của AMH sau mổ.

Bước 2: Xây dựng mô hình

- Biến *tongktna* (tổng kích thước nang): được tính bằng tổng kích thước các nang LNMTC ở cả 2 bên buồng trứng, do vậy, khi nang ở cả 2 bên thì tổng kích thước nang tăng lên. Nhằm không bỏ sót ảnh hưởng của kích thước nang đến sự thay đổi AMH sau mổ, sử dụng biến *kttbnang* (kích thước trung bình nang = tổng kích thước nang khi nang ở 1 bên buồng trứng, = tổng kích thước nang/2 khi nang ở 2 bên buồng trứng), biến này không có mối liên quan với số bên có nang LNMTC ($p > 0,05$).
- Dựa vào phương pháp lựa chọn tiến (forward) trong Stata: thêm dần các biến có thể có liên quan đến sự thay đổi AMH sau mổ vào chạy phương trình hồi quy, qua đó có thể dữ lại được những biến liên quan có ý nghĩa ($p < 0,05$) trong mô hình.
- Từ đó tìm ra được các mô hình hồi quy tuyến tính đa biến như sau:

Sau 1 tháng: Mô hình A

$$+ \text{sqrttlamh1} = 1,489 - 0,377*\text{soben} - 0,049*\text{kttbnang} - 0,016*\text{amh0}$$

($R - \text{Square} = 0,4051, p < 0,0001$)

Sau 3 tháng: Mô hình B

$$+ \text{sqrttlamh3} = 1,361 - 0,303*\text{soben} - 0,039*\text{kttbnang} - 0,023*\text{amh0}$$

($R - \text{Square} = 0,3805, p < 0,0001$)

Sau 6 tháng: Mô hình C

$$+ \text{sqrttlamh6} = 1,360 - 0,337*\text{soben} - 0,029*\text{kttbnang} - 0,023*\text{amh0}$$

($R - \text{Square} = 0,4327, p < 0,0001$)

Bước 3: Kiểm định mô hình

Thực hiện 2 phép kiểm định: *kiểm định đa cộng tuyến* và *kiểm định phương sai không đổi* được kết quả như sau:

Bảng 3.20: Kết quả kiểm định mô hình hồi quy tuyến tính đa biến

Loại kiểm định / Mô hình	Đa cộng tuyến	Phương sai không đổi	
	VIF	Chi bình phương	p
Mô hình A	1,07	12,98	0,1124
Mô hình B	1,07	9,25	0,3213
Mô hình C	1,07	1,33	0,2483

Nhận xét: Các mô hình đều có phương sai không đổi và không có hiện tượng đa cộng tuyến.

Bước 4: Đánh giá tác động của các biến giải thích trong mô hình

Dựa vào hệ số beta chuẩn hóa để biết biến nào có tác động mạnh nhất trong mô hình hay yếu tố nào ảnh hưởng mạnh nhất đến sự thay đổi của AMH sau mổ.

Bảng 3.21: Kết quả hệ số beta chuẩn hóa của các biến trong mô hình

Biến giải thích	Soben	kttbnang	amh0
	<i>(Số bên có nang LNMTC)</i>	<i>(KT trung bình nang LNMTC)</i>	<i>(Nồng độ AMH trước mổ)</i>
Mô hình A	-0,59	-0,24	-0,17
Mô hình B	-0,53	-0,21	-0,26
Mô hình C	-0,58	-0,16	-0,26

Nhận xét: Số bên có nang LNMTC là yếu tố tác động mạnh nhất đến sự thay đổi AMH sau mổ.

Phương trình hồi quy đa tuyến tính giải thích sự thay đổi AMH sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng được viết lại như sau:

- Thay đổi AMH 1 tháng sau mổ:

$$\begin{aligned} dAMH1 &= 1 - (\text{sqrtt}lamh1)^2 \\ &= 1 - (1,489 - 0,377*soben - 0,049*kttbnang - 0,016*amh0)^2 \end{aligned}$$

- Thay đổi AMH 3 tháng sau mổ:

$$\begin{aligned} dAMH3 &= 1 - (\text{sqrtt}lamh3)^2 \\ &= 1 - (1,361 - 0,303*soben - 0,039*kttbnang - 0,023*amh0)^2 \end{aligned}$$

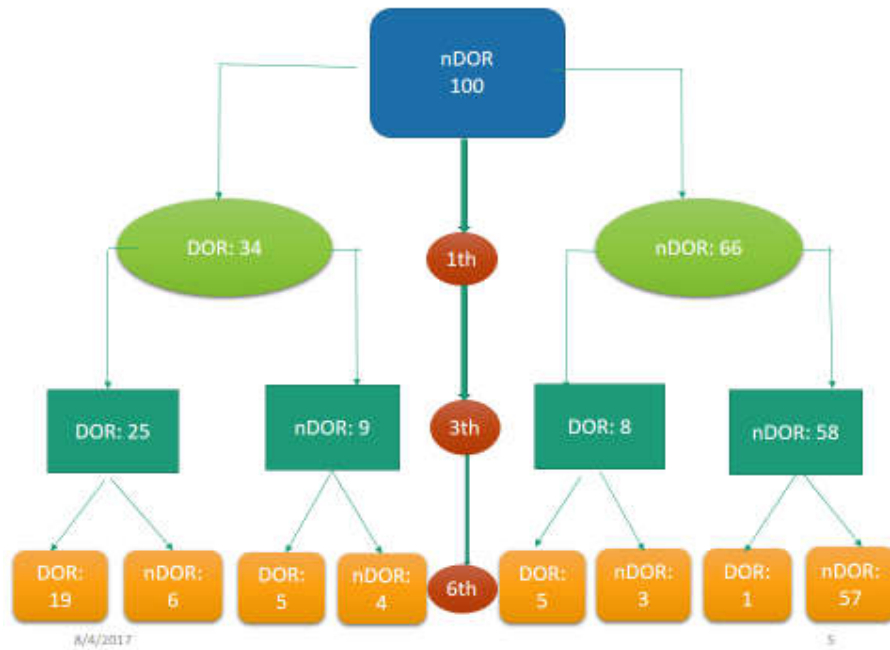
- Thay đổi AMH 6 tháng sau mổ:

$$\begin{aligned} dAMH6 &= 1 - (\text{sqrtt}lamh6)^2 \\ &= 1 - (1,360 - 0,337*soben - 0,029*kttbnang - 0,023*amh0)^2 \end{aligned}$$

Như vậy, các yếu tố *số bên có nang LNMTC*, *kích thước trung bình nang LNMTC* và *nồng độ AMH trước mổ* là những yếu tố liên quan đến sự thay đổi của AMH sau mổ 1 tháng 3 tháng và 6 tháng, trong đó yếu tố *số bên có nang LNMTC* tác động mạnh nhất đến sự thay đổi AMH sau mổ.

3.2.12. Dự báo giảm dự trữ buồng trứng sau mổ

Theo tiêu chuẩn Bologna năm 2011, giảm dự trữ buồng trứng là khi nồng độ AMH <1,1 ng/ml [111],[112]. Trong số 104 bệnh nhân nghiên cứu, 4 bệnh nhân có nồng độ AMH trước mổ < 1,1 ng/ml. 100 bệnh nhân với nồng độ AMH trước mổ $\geq 1,1$ ng/ml có tình trạng giảm dự trữ buồng trứng sau mổ như sau:



DOR : giảm dự trữ buồng trứng

nDOR: không giảm dự trữ buồng trứng

Sơ đồ 3.2. Diễn biến tình trạng giảm dự trữ buồng trứng sau mổ

Do có sự thay đổi nồng độ AMH sau mổ mà số lượng bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng cũng khác nhau ở các thời điểm sau mổ.

Sau mổ 1 tháng: 34 bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng sau mổ

Sau mổ 3 tháng: 33 bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng

Sau mổ 6 tháng: 30 bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng.

Có 19 bệnh nhân duy trì tình trạng giảm dự trữ buồng trứng và 57 bệnh nhân không bị giảm dự trữ buồng trứng ngay sau mổ và kéo dài đến 6 tháng sau mổ.

3.2.12.1. Giảm dự trữ buồng trứng sau mổ và các yếu tố nguy cơ

Tất cả các yếu tố có thể có liên quan đến giảm dự trữ buồng trứng sau mổ được đưa vào thực hiện hồi qui logistic, kết quả như sau:

Bảng 3.22: Kết quả mô hình hồi qui logistic đa biến phân tích mối liên quan giữa tình trạng giảm dự trữ BT sau mổ và các yếu tố nguy cơ

	DOR1	Odds Ratio	P	Khoảng tin cậy 95%	
				Cận dưới	Cận trên
Số bên có nang	1 bên	1	0,028	1,23	40,60
	2 bên	7,08			
Nồng độ AMH0	>4,0ng/ml	1	0,003	2,19	47,87
	≤4,0ng/ml	10,23			
Giai đoạn LNMTC	3	1	0,010	1,48	17,85
	4	5,14			
DOR3					
Số bên có nang	1 bên	1	0,013	1,61	53,20
	2 bên	9,25			
Nồng độ AMH0	>4,0ng/ml	1	0,008	1,74	38,17
	≤4,0ng/ml	8,15			
Giai đoạn LNMTC	3	1	0,015	1,36	16,75
	4	4,78			
DOR6					
Số bên có nang	1 bên	1	0,005	2,12	71,41
	2 bên	12,31			
Nồng độ AMH0	>4,0ng/ml	1	0,019	1,37	30,06
	≤4,0ng/ml	6,41			
Giai đoạn LNMTC	3	1	0,053	0,99	13,23
	4	3,61			

Nếu các yếu tố nồng độ AMH và giai đoạn LNMTC là như nhau thì bệnh nhân có nang ở 2 bên BT có khả năng giảm dự trữ BT sau mổ cao gấp 7,08; 9,25 và 12,31 lần bệnh nhân có nang ở 1 bên BT tương ứng với 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng sau mổ ($p < 0,05$).

Nếu bệnh nhân có cùng giai đoạn LNMTC và cùng số bên có nang LNMTC thì BN có nồng độ AMH trước mổ $\leq 4,0\text{ng/ml}$ có khả năng giảm dự trữ buồng trứng sau mổ cao gấp 10,23; 8,15 và 6,41 lần BN có nồng độ AMH trước mổ $> 4,0\text{ng/ml}$ tương ứng với 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng sau mổ ($p<0,05$).

Nếu bệnh nhân có cùng nồng độ AMH trước mổ và cùng số bên có nang LNMTC thì BN ở giai đoạn 4 có khả năng giảm dự trữ BT sau mổ cao gấp 5,14; 4,78 và 3,61 lần BN ở giai đoạn 3 LNMTC tương ứng với 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng sau mổ, tuy nhiên đến 6 tháng sau mổ thì sự khác biệt này không còn ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.23. So sánh nguy cơ gây giảm dự trữ buồng trứng sau mổ của số bên có nang LNMTC

Sau mổ	Số bên	n	1 bên (n=75)		2 bên (n=25)		p	RR
			n	%	n	%		
1 tháng	DOR1	34	18	24,00	16	64,00	<0,001	2,67
	nDOR1	66	57	76,00	9	36,00		
3 tháng	DOR3	33	16	21,33	17	68,00	<0,0001	3,19
	nDOR3	67	59	78,67	8	32,00		
6 tháng	DOR6	30	13	17,33	17	68,00	<0,0001	3,92
	nDOR6	70	62	82,67	8	32,00		

Tỉ lệ giảm dự trữ buồng trứng sau mổ ở nhóm có nang LNMTC buồng trứng ở cả 2 bên buồng trứng là 64%, 68% và 68%, trong khi tỉ lệ này ở nhóm có nang LNMTC chỉ ở 1 bên buồng trứng là 24%, 21,33% và 17,33% tương ứng với 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng sau mổ.

Nguy cơ giảm dự trữ buồng trứng sau mổ lần lượt cao gấp 2,67; 3,19 và 3,39 lần ở nhóm có nang LNMTC ở 2 bên buồng trứng so với nhóm có nang LNMTC chỉ ở 1 bên buồng trứng ($p<0,0001$).

3.2.12.2. Dự báo giảm dự trữ buồng trứng sau mổ

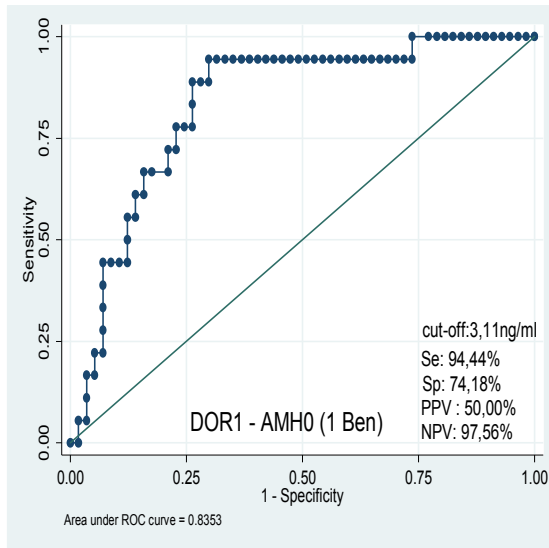
Khi nang LNMTC chỉ ở 1 bên BT

Bảng 3.24: Điểm cắt của AMH0 dự báo giảm dự trữ BT sau mổ

AMH0 (ng/ml)	DOR1			DOR3			DOR6		
	Se	Sp	TB	Se	Sp	TB	Se	Sp	TB
≤3,69	0,9444	0,6140	0,7792	1,0000	0,6102	0,8051	0,9231	0,5645	0,7438
≤3,53	0,9444	0,6491	0,7968	1,0000	0,6441	0,8221	0,9231	0,5968	0,7600
≤3,42	0,9444	0,6842	0,8143	1,0000	0,6780	0,8390	0,9231	0,6290	0,7761
≤3,11	0,9444	0,7018	0,8231	1,0000	0,6949	0,8475	0,9231	0,6452	0,7842
≤3,02	0,8889	0,7018	0,7954	0,9375	0,6949	0,8162	0,9231	0,6613	0,7922
≤2,86	0,8333	0,7368	0,7851	0,9375	0,7458	0,8417	0,9231	0,7097	0,8164
≤2,81	0,7778	0,7368	0,7573	0,9375	0,7627	0,8501	0,9231	0,7258	0,8245
≤2,77	0,7778	0,7544	0,7661	0,9375	0,7797	0,8586	0,9231	0,7419	0,8325
≤2,62	0,7778	0,7719	0,7749	0,9375	0,7966	0,8671	0,9231	0,7581	0,8406
≤2,55	0,7222	0,7719	0,7471	0,8750	0,7966	0,8358	0,8462	0,7581	0,8022
≤2,35	0,6667	0,7895	0,7281	0,8125	0,8136	0,8131	0,8462	0,7903	0,8183
≤2,31	0,6667	0,8421	0,7544	0,7500	0,8475	0,7988	0,6923	0,8065	0,7494

Khi nang LNMTC ở 1 bên buồng trứng

- Sau mổ 1 tháng, tại điểm cắt AMH0 ≤ 3,11ng/ml, khả năng dự báo của AMH0 là tốt nhất với Se: 94,44%, Sp: 74,18% (trung bình Se - Sp: 82,31%), PPV: 50,00%, NPV: 97,56%.
- Sau mổ 3 tháng, tại điểm cắt AMH0 ≤ 2,62ng/ml, khả năng dự báo của AMH0 là tốt nhất với Se: 93,75%, Sp: 79,66% (trung bình Se - Sp: 86,71%), PPV: 55,56%, NPV: 97,92%.
- Sau mổ 6 tháng, tại điểm cắt AMH0 ≤ 2,62ng/ml, khả năng dự báo của AMH0 là tốt nhất với Se: 92,31%, Sp: 75,81% (trung bình Se - Sp: 84,06%), PPV: 25,53%, NPV: 97,92%.



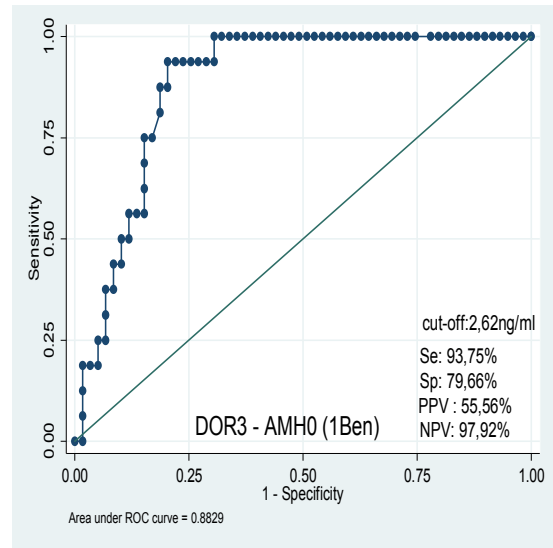
A. 1 tháng sau mổ

Tại các điểm cắt tìm được, nồng độ AMH trước mổ có giá trị dự báo giảm dự trữ BT sau mổ.

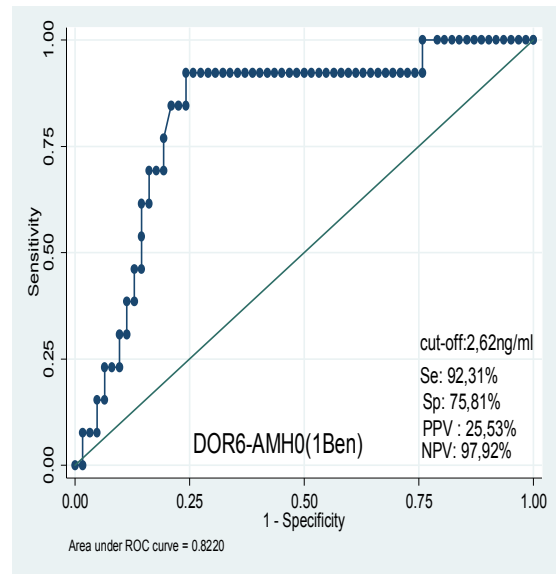
- Sau mổ 1 tháng: Khả năng dự báo của AMH0 là tốt với AUC = 0,8353 (95% CI: 0,7340 – 0,9366)

- Sau mổ 3 tháng: Khả năng dự báo của AMH0 là tốt với AUC = 0,8829 (95% CI: 0,8086 – 0,9573)

- Sau mổ 6 tháng: Khả năng dự báo của AMH0 là tốt với AUC = 0,8220 (95% CI: 0,7010 – 0,94293)



B. 3 tháng sau mổ



C. 6 tháng sau mổ

Biểu đồ 3.8: Đường cong ROC biểu thị giá trị AMH0 dự báo DOR sau mổ

Khi nang ở 2 bên buồng trứng: Không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ AMH trước mổ với giảm dự trữ buồng trứng sau mổ.

3.2.13. Đánh giá sự hồi phục của AMH sau mổ 6 tháng

3.2.13.1. Liên quan giữa hồi phục và các yếu tố

Dự trữ buồng trứng được gọi là hồi phục sau mổ 6 tháng khi nồng độ AMH ở thời điểm 6 tháng cao hơn nồng độ AMH ở thời điểm 1 tháng sau mổ.

Bảng 3.25: Kiểm định mối liên quan giữa hồi phục và các yếu tố

Yếu tố	Hồi phục	Hồi phục sau 6 tháng	
		p	Test kiểm định
Tuổi		p>0,05	Mann -Whitney
Số bên có nang		p>0,05	Khi bình phương
Kích thước Nang		p>0,05	Mann -Whitney
Điểm ASRM		p>0,05	Mann -Whitney
Thời gian mổ		p>0,05	Mann -Whitney
AMH0		p>0,05	Mann -Whitney
dAMH1		p<0,05	Mann -Whitney

Sự hồi phục AMH sau mổ 6 tháng có liên quan với mức độ giảm AMH sau mổ 1 tháng.

Bảng 3.26: Liên quan giữa sự hồi phục AMH sau mổ 6 tháng với dAMH1

Hồi phục	Chung (n=104)	Nang 1 bên (n=77)	Nang 2 bên (n=27)
Có (n=52)	62,08 ± 31,32	52,32 ± 30,04	86,15 ± 19,51
Không (n=52)	30,38 ± 40,39	20,05 ± 38,64	64,79 ± 23,55
p	<0,001	<0,001	<0,01

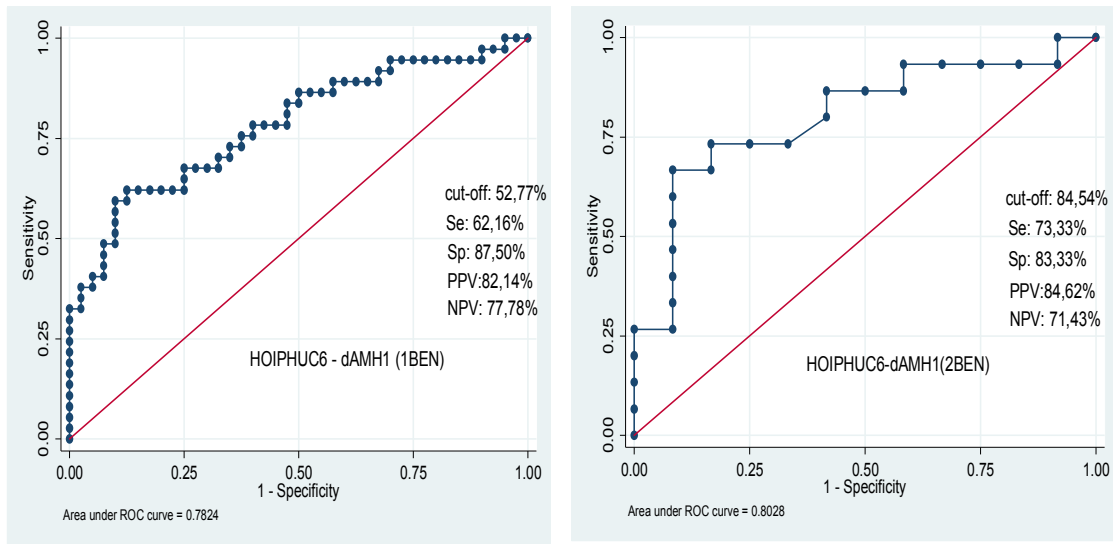
Mức độ giảm AMH sau mổ 1 tháng cao hơn ở nhóm có hồi phục so với nhóm không hồi phục AMH sau mổ 6 tháng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

3.2.13.2. Dự báo sự hồi phục AMH sau mổ 6 tháng

Bảng 3.27: Điểm cắt của dAMH1 dự báo sự hồi phục của AMH

dAMH1	Nang 1 bên BT			Nang 2 bên BT		
	Se	Sp	TB	Se	Sp	TB
$\geq 0,5133$	0,6216	0,7750	0,6983	-	-	-
$\geq 0,5231$	0,6216	0,8500	0,7358	-	-	-
$\geq 0,5277$	0,6216	0,8750	0,7483	-	-	-
$\geq 0,5433$	0,5946	0,9000	0,7473	-	-	-
$\geq 0,5555$	0,5405	0,9000	0,7203	-	-	-
$\geq 0,6135$	0,4324	0,9250	0,6787	-	-	-
$\geq 0,6929$	0,3243	0,9750	0,6497	0,9333	0,3333	0,6333
$\geq 0,7798$	-	-	-	0,7333	0,7500	0,7417
$\geq 0,8454$	-	-	-	0,7333	0,8333	0,7833
$\geq 0,8472$	-	-	-	0,6667	0,8333	0,7500
$\geq 0,9304$	-	-	-	0,5333	0,9167	0,7250
$\geq 0,9494$	-	-	-	0,4667	0,9167	0,6917

- Khi nang ở 1 bên BT, tại điểm cắt dAMH1 $\geq 52,77\%$, khả năng dự báo có sự hồi phục AMH sau mổ 6 tháng là tốt nhất với Se: 62,16%, Sp: 87,50% (trung bình Se - Sp: 74,83%), PPV: 82,14%, NPV: 77,78%.
- Khi nang ở 2 bên BT, tại điểm cắt dAMH1 $\geq 84,54\%$, khả năng dự báo có sự hồi phục AMH sau mổ 6 tháng là tốt nhất với Se: 73,33%, Sp: 83,33% (trung bình Se - Sp: 78,33%), PPV: 84,62%, NPV: 71,43%.



Nang 1 bên BT

Nang 2 bên BT

**Biểu đồ 3.9: Đường cong ROC biểu thị giá trị của dAMH1
tiên lượng sự hồi phục sau mổ 6 tháng**

Tại các điểm cắt tìm được, mức độ giảm AMH sau mổ 1 tháng (dAMH1) có giá trị dự báo sự hồi phục AMH sau mổ 6 tháng.

- Khi nang ở 1 bên BT:

Khả năng dự báo của dAMH1 ở mức trung bình

AUC = 0,7824 (95% CI: 0,6783 – 0,8866)

- Khi nang ở 2 bên BT:

Khả năng dự báo của dAMH1 ở mức tốt

AUC = 0,8028 (95% CI: 0,62809 – 0,97747)

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về phương pháp nghiên cứu

4.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Dự trữ buồng trứng có vai trò rất quan trọng đối với khả năng sinh sản của phụ nữ, thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng cũng đã được nhiều tác giả trên thế giới quan tâm nghiên cứu.

Đối tượng nghiên cứu trong nghiên cứu này là những phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, số con và tình trạng vô sinh không phải là tiêu chuẩn loại trừ. Trên thế giới, mặc dù cũng có nghiên cứu lựa chọn đánh giá sự thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ bóc nang LNMTC chỉ ở nhóm đối tượng vô sinh như nghiên cứu của Mostaejeran [115], tuy nhiên, các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ trong nghiên cứu này cũng tương tự như phần lớn các nghiên cứu khác trên thế giới [116],[117],[118],[119],[120],[121],[122],[123]. Tổng quan hệ thống và phân tích gộp của Edgardo [13] và Francesca [22] cũng cho thấy, đối tượng nghiên cứu của những nghiên cứu trong tổng quan là những phụ nữ trong độ tuổi sinh sản mà không phân biệt tình trạng có vô sinh hay không.

4.1.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu nghiên cứu trong nghiên cứu này gồm 104 bệnh nhân được mổ nội soi bóc nang LNMTC được tính theo công thức ước tính cỡ mẫu cho một theo dõi dọc so sánh trung bình trước - sau với trung bình tham chiếu được lấy từ tổng quan hệ thống và phân tích gộp của Francesca năm 2012 [22]. Phân tích gộp này gồm 8 nghiên cứu với cỡ mẫu thấp nhất gồm 10 bệnh nhân và cỡ mẫu cao nhất là 47 bệnh nhân. Sau 2012, mặc dù chưa tìm được tổng quan hệ thống và phân tích gộp nào thêm nữa nhưng cỡ mẫu trong các nghiên cứu phần lớn đều nhỏ hơn 100 bệnh nhân, nghiên cứu của Alborzi và cs [121] gồm 193 bệnh nhân (Bảng 4.1).

Bảng 4.1. Cơ mẫu nghiên cứu của một số tác giả

Tác giả	n	Tác giả	n
Atsuko và cs (2013) [108]	39	Hirokawa và cs (2011) [124]	38
Uncu K và cs (2013) [116]	30	Chen và cs (2014) [123]	40
Tekla và cs (2015) [117]	25	Kwon và cs (2014) [122]	68
Michele và cs (2015) [118]	22	Alborzi và cs (2014) [121]	193
Chamnan và cs (2014) [119]	39	N.T.T. Hà và cs (2017)	104

4.1.3. Xét nghiệm AMH

Nồng độ AMH là biến số chính cần theo dõi, do đó độ chính xác của xét nghiệm AMH có vai trò quan trọng trong các nghiên cứu đánh giá tác động của phẫu thuật nội soi bóc nang LNMTC đến dự trữ buồng trứng. Kể từ khi đưa vào sử dụng, đã có nhiều loại xét nghiệm AMH được đưa ra như IOT, DSL và AMH Gen II Elisa [91]. Mặc dù AMH gen II Elisa được sử dụng rộng rãi nhưng dễ sai số do sự biến thiên của bộ thể trong quá trình lưu mẫu [93],[94] và là một xét nghiệm bằng tay nên dễ bị ảnh hưởng do yếu tố con người. Từ năm 2014, 2 loại xét nghiệm AMH tự động hoàn toàn được đưa vào sử dụng là Elecsys và Access 2 với những ưu việt như ngưỡng phát hiện thấp, sai số thấp, thời gian ủ mẫu ngắn, không chịu tác động bởi bộ thể và con người và được cho là ưu việt nhất để đánh giá nồng độ AMH [96],[97].

Tổng quan hệ thống của Edgardo (2012) [13] gồm 12 nghiên cứu đều sử dụng IOT, DSL và AMH Gen II Elisa. Các nghiên cứu sau này phần lớn cũng sử dụng AMH gen II với phiên bản đã hiệu chỉnh [117],[118],[119],[121].

Trong nghiên cứu này, nồng độ AMH được xác định bởi Access 2 với qui trình được áp dụng chặt chẽ theo đúng hướng dẫn của công ty Beckman Coulter [113], được thực hiện nội kiểm hàng ngày và ngoại kiểm với Trung tâm Kiểm định chất lượng xét nghiệm Trường Đại học Y Hà nội [114]. Được thực hiện bởi 1 bác sĩ có kinh nghiệm và được đào tạo, tập huấn về qui trình sử dụng máy Access 2 cũng như về xét nghiệm AMH.

4.2. Thay đổi AMH sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng

4.2.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu

Tất cả các đặc điểm của bệnh nhân như các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, các yếu tố đánh giá trong cuộc mổ đều là những yếu tố có thể liên quan đến sự thay đổi của AMH sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có tuổi từ 19 – 39 với tuổi trung bình là $29,03 \pm 5,31$, trong đó dưới 35 tuổi chiếm tỉ lệ 86,54%, phù hợp với việc bệnh lý lạc nội mạc tử cung hay gặp ở độ tuổi sinh sản, khi buồng trứng đang hoạt động tốt. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Lee [125], Ercan [126], Alborzi [121] với tuổi của bệnh nhân trong nghiên cứu từ 28 – 30 tuổi, nhưng thấp hơn trong nghiên cứu của Chang [105], Hirokawa [124] và Atsuko [108] với độ tuổi trung bình khoảng 34 – 35 tuổi (Bảng 4.2).

Bảng 4.2. So Sánh đặc điểm chung với một số nghiên cứu

Nghiên cứu	Tuổi ($\bar{X} \pm SD$)	n (1/2 bên)	Kích thước nang
Chang (2010) [105]	$34,0 \pm 7$	13	-
Lee (2011) [125]	30,0 (21 - 46)	13 (13/0)	$4,0 \pm 1,8$
Ercan (2010) [126]	28,0 (19 - 35)	47 (33/14)	$6,7 \pm 0,9$
Hirokawa (2011) [124]	34,0 (18 - 45)	38 (20/18)	$6,4 \pm 2,2$
Francesca – (2012) [22]	-	237	-
Atsuko (2013) [108]	$34,3 \pm 5,0$	39 (22/17)	$7,8 \pm 3,2$
Kwon (2014) [122]	$31,7 \pm 5,7$	68	$6,0 \pm 2,3$
Chen (2014) [123]	$30,38 \pm 5,13$	40 (24/16)	$7,70 \pm 3,66$
Alborzi (2014) [121]	$28,4 \pm 5,35$	193 (121/72)	-
N.T.T. Hà và cs (2017)	$29,03 \pm 5,31$	104 (77/27)	$6,69 \pm 2,49$

BMI trung bình là $19,83 \pm 2,12$, trong đó chủ yếu bệnh nhân có BMI ở ngưỡng bình thường (72,12%). Kết quả này tương tự như nghiên cứu tại Nhật của Atsuko [108] với BMI là 20,1 nhưng thấp hơn trong nghiên cứu của Ercan [126] với BMI là 24,6. Có lẽ, do đặc điểm chủng tộc nên có sự khác nhau về BMI trong nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu khác.

Bệnh lý lạc nội mạc tử cung tử cung gây ra bệnh cảnh lâm sàng chính là vô sinh và đau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 82 trong tổng số 104 bệnh nhân (78,85%) bệnh nhân chưa đủ 2 con, trong đó có 62 bệnh nhân (59,62%) bệnh nhân chưa có con nào, chỉ có 22 bệnh nhân (21,15%) không có nguyện vọng sinh con thêm nữa, tuy nhiên, tỉ lệ bệnh nhân vô sinh trong nghiên cứu là 46,15% không khác biệt với tỉ lệ bệnh nhân không vô sinh (Bảng 3.1), dù cao hơn tỉ lệ vô sinh chung rất nhiều (10%) nhưng phù hợp với tỉ lệ vô sinh ở nhóm LNMTC là 30 - 50% [3],[7],[23],[24].

Đau trong bệnh lý LNMTC với nhiều hình thái khác nhau, hay gặp nhất là đau liên quan đến kinh nguyệt, đau khi giao hợp và đau vùng chậu không rõ nguyên nhân. Tổng quan hệ thống của Nicolas Bourdel (2014) [36] chỉ ra rằng, VAS (Visual Analog Scale) và NRS (Numerical Rating Scale) là 2 thước đo phù hợp nhất để đánh giá mức độ đau ở bệnh nhân LNMTC trong đó VAS là việc bệnh nhân nhìn vào một thước đo có độ dài 10cm và đánh dấu đau ở mức độ nào, còn NRS là việc bệnh nhân tự cho điểm mức độ đau của mình từ 0 đến 10 điểm. Trong nghiên cứu này, chúng tôi dùng thang điểm đau NRS để đánh giá mức độ đau, kết quả là trong 104 bệnh nhân chỉ có 5 bệnh nhân không có biểu hiện đau, 99 bệnh nhân đau từ mức độ nhẹ đến nặng với điểm đau trung bình là $5,24 \pm 2,46$ với 49,04% bệnh nhân đau ở mức trên trung bình (Bảng 3.1). Kết quả này phù hợp với việc tỉ lệ đau là 90 – 95% những trường hợp LNMTC với nhiều hình thái khác nhau [7],[36].

Trong 104 bệnh nhân nghiên cứu, 77 bệnh nhân có nang LNMTC ở 1 bên trong đó 1 bệnh nhân có 2 nang ở 1 bên buồng trứng, 27 bệnh nhân có nang ở 2 bên trong đó 2 bệnh nhân có 3 nang LNMTC. Tỉ lệ nang ở 2 bên trong nghiên cứu là 25,96% tương tự như trong nghiên cứu của Ercan (29,7%) [126], cao hơn trong nghiên cứu của Chamnan [119] ($6/39=15,38\%$) nhưng thấp hơn trong nghiên cứu của Chen ($16/40 = 40,00\%$) [123], Alborzi ($72/193=37,3\%$) [121] và Hirokawa ($18/38=47,4\%$) [124] (Bảng 4.2).

Kích thước 1 nang LNMTC được tính bằng trung bình của 2 đường kính: đường kính lớn, và đường kính nhỏ vuông góc với đường kính lớn với tổng kích thước nang được tính bằng tổng kích thước của tất cả các nang có mặt ở 2 bên buồng trứng được nhiều các nghiên cứu lựa chọn [13],[121],[122],[123],[125],[126], nghiên cứu của chúng tôi cũng dùng cách tính kích thước nang tương tự. Các khuyến cáo khác nhau đề nghị các điểm cắt khác nhau về kích thước nang LNMTC tại buồng trứng để có chỉ định ngoại khoa, trong đó Hosrem [127] sử dụng điểm cắt là 3cm được đề nghị bởi ESHRE [8]. 104 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có kích thước nang trung bình là $6,69 \pm 2,49$ cm với nang có kích thước nhỏ nhất là 3,2cm, trong đó kích thước trung bình khi nang 1 bên là $5,60 \pm 1,43$ cm, khi nang 2 bên là $9,78 \pm 2,26$ cm. Kích thước nang này lớn hơn trong nghiên cứu của Lee (4cm) [125] còn phần lớn tương tự như các nghiên cứu khác (Bảng 4.2).

4.2.2. Diễn biến nồng độ AMH sau mổ

Để đánh giá sự thay đổi dự trữ buồng trứng trước và sau mổ, nghiên cứu đã dùng chỉ số xét nghiệm AMH được làm bởi Access 2 ở các thời điểm trước mổ (trong vòng 2 ngày), sau mổ 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng (± 1 tuần) với mục đích xem xét sự tác động ngay sau mổ (1 tháng), và diễn biến của AMH sau mổ có hồi phục không hay tiếp tục giảm theo thời gian.

Với cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu là 100 bệnh nhân, 117 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đã được đưa vào nghiên cứu. Sau 1 tháng: 3 bệnh nhân bỏ cuộc. Sau 3 tháng: 2 bệnh nhân có thai và 2 bệnh nhân bỏ cuộc. Sau 6 tháng: 4 bệnh nhân có thai và 2 bệnh nhân bỏ cuộc. Như vậy sau 6 tháng theo dõi: 7 bệnh nhân bỏ cuộc vì những lý do khác nhau, 6 bệnh nhân có thai không đủ các chỉ số xét nghiệm AMH ở cả 3 thời điểm sau mổ, do đó: 104 bệnh nhân được theo dõi nồng độ AMH cả 4 thời điểm: trước mổ, sau mổ: 1, 3 và 6 tháng được đưa vào nghiên cứu. Sơ đồ 3.1 cho thấy: trong tổng số 104 bệnh nhân

được theo dõi nồng độ AMH sau mổ: 19 bệnh nhân có nồng độ AMH liên tục giảm so với trước mổ, 1 bệnh nhân có nồng độ AMH liên tục tăng so với trước mổ, 84 bệnh nhân có diễn biến AMH thay đổi trong quá trình theo dõi. Sau 3 tháng: 54 bệnh nhân có AMH giảm và 50 bệnh nhân có AMH tăng so với nồng độ AMH của bệnh nhân sau 1 tháng. Sau 6 tháng: 52 bệnh nhân có AMH giảm và 52 bệnh nhân có AMH tăng so với nồng độ AMH của bệnh nhân sau 1 tháng, 55 bệnh nhân có AMH giảm và 49 bệnh nhân có AMH tăng so với nồng độ AMH của bệnh nhân sau 3 tháng. Diễn biến nồng độ AMH của mỗi cá nhân thay đổi, có thể tăng - giảm, giảm - tăng cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu theo dõi dọc nhiều thời điểm sau mổ như nghiên cứu của Uncu [116], Telka [117], Alborzi [121].

4.2.3. Nồng độ AMH trước và sau mổ

Nồng độ AMH trước mổ trong nghiên cứu của chúng tôi là $4,47 \pm 2,88$ ng/ml trong đó bệnh nhân có nồng độ AMH thấp nhất là 0,24ng/ml và cao nhất là 14,14ng/ml. Nồng độ AMH trước mổ không phải là tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân vào nghiên cứu này, cả 2 bệnh nhân này đều đáp ứng theo tiêu chuẩn nghiên cứu đó là kinh nguyệt đều, không có hội chứng buồng trứng đa nang theo tiêu chuẩn Rotterdam và không có bất kỳ rối loạn nội tiết nào khác. Cho đến nay, AMH cũng đang được nghiên cứu như là một test dự báo Hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS) bởi những ghi nhận về việc bệnh nhân PCOS có nồng độ AMH cao, tuy nhiên chưa có sự thống nhất về điểm cắt của AMH trong việc dự báo PCOS và tiêu chuẩn Rotterdam vẫn được dùng để chẩn đoán bệnh lý này [62],[65],[67]. Như vậy, với bệnh nhân có LNMTTC tại buồng trứng, việc dự đoán dự trữ buồng trứng trên lâm sàng và siêu âm là rất khó nên xét nghiệm AMH là cần thiết để khảo sát dự trữ buồng trứng. Nồng độ AMH trước mổ trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như trong nghiên cứu của Lee (4,69ng/ml) [125], thấp hơn Kwon (5,03ng/ml) [122] nhưng cao

hơn trong các nghiên cứu của Chang (2,0ng/ml) [105], Erca (1,69ng/ml) [126], Chamnan (2,89ng/ml) [119], Atsuko (3,86ng/ml) [108] hay trong phân tích gộp của Francesca (3,1ng/ml) [22]. Sự khác biệt về nồng độ AMH trong các nghiên cứu có thể là do các nghiên cứu khác nhau dùng các phương pháp xét nghiệm AMH khác nhau.

Nồng độ AMH sau mổ 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng trong nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là $2,11 \pm 1,88$ ng/ml, $1,96 \pm 1,67$ ng/ml và $1,97 \pm 1,50$ ng/ml (Bảng 3.2). Nồng độ AMH sau mổ 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng thấp hơn có ý nghĩa so với nồng độ AHM trước mổ ($p^{1/0}$, $p^{3/0}$, $p^{6/0} < 0,0001$, Wilcoxon signed – ranks test ghép cặp) nhưng không có sự khác biệt về nồng độ AMH giữa các thời điểm 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng sau mổ ($p^{3/1} = 0,62$, $p^{6/1} = 0,59$, $p^{6/3} = 0,95$, Wilcoxon signed – ranks test ghép cặp) (Bảng 3.2, Biểu đồ 3.1).

Thời điểm theo dõi AMH sau mổ của các nghiên cứu khác nhau không giống nhau. Nhiều nghiên cứu chỉ theo dõi AMH ở 1 thời điểm sau mổ so với trước mổ để đánh giá tác động của cuộc mổ đến dự trữ buồng trứng, Tổng quan hệ thống của Edgardo năm 2012 [13] có 11 nghiên cứu (trong đó 8 nghiên cứu có mặt trong phân tích gộp của Francesca [22]) thì 8 nghiên cứu chỉ đánh giá nồng độ AMH ở 1 thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6(9) tháng sau mổ, các nghiên cứu những năm sau này của Atsuko (2013) [108], Kwon (2014) [122], Chen (2014) [123] cũng chỉ theo dõi AMH ở 1 thời điểm sau mổ (Bảng 4.3). Cũng đã có những nghiên cứu theo dõi dọc theo dõi nhiều thời điểm AMH sau mổ, tuy nhiên thời điểm theo dõi cũng không giống nhau. Nghiên cứu của chúng tôi theo dõi nồng độ AMH 3 thời điểm 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng sau mổ tương tự như nghiên cứu của Michele (2015) [118], Chamnan (2014) [119]. Nghiên cứu của Uncu (2013) [116] theo dõi 1 tháng và 6 tháng sau mổ, của Alborzi (2014) [121] theo dõi 1 tuần, 3 tháng và 9 tháng, của Telka (2015) [117] theo dõi 3 tháng và 6 tháng sau mổ (Bảng 4.3).

Bảng 4.3. So sánh thay đổi AMH trước và sau mổ với nghiên cứu khác

Nghiên cứu	n	AMH0	1th	3th	6th	9th	Assay
Francesca (2012) [22]	237	3,1	Phân tích gộp từ 8NC Median (%giảm) = 1,52 (-38%), p<0,05				
Hirokawa (2011) [124]	47	3,9 ± 2,5	2,1 ± 1,6 (-46,2%)	-	-	-	IOT
Atsuko (2013) [108]	39	3,56 (2,12-6,67)	1,9 (0,9-4,0) (-46,6%)	-	-	-	IOT
Uncu (2013) [116]	30	2,8 ± 2,2	2,07 ± 1,47*	-	1,82 ± 1,92 (-37,9/44,2%)	-	DSL
Chamnan (2014) [119]	39	2,84 ± 2,47	1,80 ± 1,70	1,72 ± 1,55	1,69 ± 1,63	-	DSL
Alborzi (2014) [121]	193	3,86 ± 3,58	1,66 ± 1,92 (1 tuần)	2,06 ± 2,50	-	1,77 ± 1,76	AMH Gen II
Kwon (2014) [122]	68	4,97 ± 2,83	-	3,33 ± 2,08 (-36,34%)	-	-	AMH Gen II
Chen (2014) [123]	40	1,53 ± 1,37	0,69 ± 0,89 (-0,62 ± 0,35)	-	-	-	Ansh Lab
Tekla (2015) [117]	25	2,0	-	0,8	1,0 (-50%)	-	AMH Gen II
Michele (2015) [118]	22	3,98 ± 3,27	1,67 ± 1,56	2,01 ± 1,70	2,43 ± 2,39	-	IOT
N.T.T. Hà (2017)	104	4,47 ± 2,88	2,11 ± 1,88 (-46,2%)	1,96 ± 1,67 (-48,7%)	1,97 ± 1,50 (-47,8%)	-	Acces2

Giá trị nồng độ AMH ở mỗi thời điểm theo dõi của các nghiên cứu khác nhau không giống nhau. Nghiên cứu của chúng tôi có nồng độ trung bình AMH trước mổ và sau mổ tương tự như nghiên cứu của Lee (2011) [125], Hirokawa (2011) [124], của Michele (2015) [118], thấp hơn trong nghiên cứu của Kwon (2014) [122], và cao hơn phần lớn các nghiên cứu khác (Bảng 4.3).

Điều này có thể giải thích là do các nghiên cứu khác nhau sử dụng các loại xét nghiệm AMH khác nhau (Bảng 4.3). Có nhiều loại xét nghiệm AMH, các xét nghiệm này khác nhau chủ yếu ở các loại kháng thể nhận dạng phân tử AMH trong huyết thanh. Các nghiên cứu so sánh nồng độ AMH được làm bởi các loại xét nghiệm khác nhau chỉ ra rằng: giá trị AMH định lượng theo hệ thống IOT cao hơn DSL [90], so với nồng độ AMH được thực hiện bằng AMH Gen II, nồng độ AMH được thực hiện bằng IOT và DSL có mối tương quan tốt, tuy nhiên Raymond (2012) [92] cho thấy nồng độ AMH thực hiện bằng AMH Gen II cao hơn thực hiện bằng IOT khoảng 38% và cao hơn thực hiện bằng DSL khoảng 33%. Nghiên cứu của Nelson và cộng sự (2015) so sánh nồng độ AMH có được từ các hệ thống Access 2, Elecsys và AMH Gen II chỉ ra rằng, có sự tương quan chặt chẽ giữa nồng độ AMH xét nghiệm bằng các xét nghiệm tự động hoàn toàn Access2 và Elecsys nhưng thấp hơn xét nghiệm bằng AMH Gen II khoảng 22% [101]. Ngoài ra, chủng tộc cũng được ghi nhận là có liên quan đến nồng độ AMH. Năm 2014, Maria [81] đã nghiên cứu so sánh nồng độ AMH của 947 phụ nữ ở những chủng tộc khác nhau, kết quả cho thấy: nồng độ AMH của người Châu Phi, Châu Mỹ thấp hơn lúc trẻ nhưng tốc độ giảm AMH theo tuổi ít hơn, nồng độ AMH của người LaTinh và Trung Quốc thấp hơn người da trắng và nguy cơ mãn kinh cũng sớm hơn. 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 các nang noãn. Do đó, cần lưu ý khi áp dụng giá trị AMH của các nghiên cứu không cùng chủng tộc và nên tiến hành nghiên cứu để xác định giá trị ngưỡng của AMH.

Thay đổi nồng độ AMH sau mổ với nồng độ AMH sau mổ thấp hơn so với trước mổ được hầu hết các nghiên cứu ghi nhận. Tổng quan hệ thống và phân tích gộp năm 2012 của Francesca [22] gồm 8 nghiên cứu, trong đó 6

nghiên cứu cho rằng nồng độ AMH sau mổ thấp hơn trước mổ, 2 nghiên cứu không thấy sự khác biệt này, kết quả phân tích gộp cho thấy: trung vị nồng độ AMH trước mổ là 3,1ng/ml giảm xuống 1,51 ng/ml, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Sau năm 2012, nghiên cứu của Uncu (2013) [116] với cỡ mẫu là 30 bệnh nhân cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ AMH sau mổ 1 tháng so với trước mổ nhưng sự khác biệt này có ý nghĩa khi theo dõi đến 6 tháng sau mổ, các nghiên cứu khác cũng ghi nhận nồng độ AMH sau mổ thấp hơn so với trước mổ (Bảng 4.3).

Đã có rất nhiều nghiên cứu nhằm giải thích cho sự thay đổi của AMH sau mổ so với trước mổ ở những bệnh nhân có nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng. Erbil D và cộng sự (2011) [102] nghiên cứu 104 bệnh nhân mổ u buồng trứng với độ tuổi từ 19 – 40 (trung bình $29,05 \pm 0,5$) với 127 u buồng trứng (61 u dạng LNMTC và 66 u buồng trứng khác) thấy 92% những mẫu bệnh phẩm có sự xuất hiện của mô buồng trứng lạnh trong nhóm LNMTC. Jinghua và cs (2011) [14] nghiên cứu mô bệnh học của 140 bệnh nhân mổ u buồng trứng, trong đó: 114 bệnh nhân có nang LNMTC, 26 bệnh nhân có u buồng trứng khác, kết quả cho thấy số lượng các nang trứng bị mất đi sau mổ ở nhóm u LNMTC ($9,47 \pm 7,69$) cao hơn ở nhóm u buồng trứng khác ($1,57 \pm 0,89$). Masako và cs (2012) [15] nghiên cứu mô bệnh học của 61 bệnh nhân mổ u LNMTC và 42 bệnh nhân mổ u buồng trứng khác cho thấy: tỉ lệ những mẫu bệnh phẩm có mô buồng trứng bình thường ở nhóm u LNMTC cao hơn có ý nghĩa thống kê tỉ lệ này ở nhóm u buồng trứng khác (85,2% so với 26,2%). Điều này được giải thích là do cơ chế hình thành nang LNMTC, mặc dù còn nhiều bàn cãi nhưng cơ chế về sự trào ngược các tế bào NMTC trong chu kỳ kinh nguyệt vẫn được nói đến nhiều: các tế bào nội mạc tử cung theo 2 vòi tử cung rồi xâm nhập vào bề mặt buồng trứng tạo nang LNMTC tại buồng trứng, quá trình này gây ra hiện tượng dính giữa buồng trứng và các tổ

chức ở cùng đồ trong bệnh lý LNMTC và nang LNMTC như là một cái kén với thành là tổ chức lành của buồng trứng [26],[27], vì vậy khi mổ bóc nang LNMTC thấy một tỉ lệ rất cao có các nang trứng bình thường trong đó. Ngoài ra, giảm dự trữ buồng trứng sau mổ bóc nang LNMTC còn được giải thích là do hậu quả của quá trình cầm máu, hay do ảnh hưởng của thuốc gây mê, CO₂ trong quá trình phẫu thuật dù chưa được khẳng định nhưng cũng đã được đề cập đến [13],[14],[15]. Năm 2009, Mauro [48] báo cáo tổng quan hệ thống về phẫu thuật bóc nang LNMTC và dự trữ buồng trứng đã chỉ ra rằng, ngoài việc dự trữ buồng trứng giảm do các nang bị mất đi trong quá trình phẫu thuật thì việc đốt điện/lasez cầm máu cũng ảnh hưởng đến dự trữ buồng trứng vì quá trình đốt cầm máu gây phá hủy tổ chức đệm buồng trứng lành, gây tổn thương hệ thống mạch máu ảnh hưởng đến nuôi dưỡng buồng trứng từ đó làm giảm dự trữ buồng trứng. Tuy nhiên, các nghiên cứu đều cho rằng, cần có thêm những nghiên cứu để giải thích cho thay đổi AMH sau mổ nội soi bóc nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng.

Diễn biến về nồng độ AMH sau mổ: theo dõi dọc của chúng tôi cho thấy, mặc dù nồng độ AMH sau mổ ở mỗi bệnh nhân có sự tăng - giảm, giảm - tăng khác nhau (Sơ đồ 3.1) nhưng không thay đổi trong vòng 6 tháng sau mổ (Biểu đồ 3.1). Mặc dù các nghiên cứu theo dõi dọc khác nhau lựa chọn các thời điểm khác nhau để đo nồng độ AMH, tuy nhiên kết quả theo dõi dọc nhiều thời điểm sau mổ của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Lee (2011) [125], Alborzi (2014) [121], Chamnan (2014) [119], Tekla (2015) [117]. Nghiên cứu của Michele (2015) [118] gồm 22 bệnh nhân cho thấy: nồng độ AMH giảm đi sau mổ 1 tháng nhưng tăng dần lên sau mổ 3 tháng và 6 tháng. Diễn biến về nồng độ AMH sau mổ, liệu AMH sau mổ không thay đổi hay tiếp tục giảm đi, liệu có sự hồi phục của AMH sau mổ theo thời gian hay không là vấn đề đang được quan tâm và tìm ra cơ chế để giải thích - đặc biệt là những nghiên cứu về mô bệnh học.

4.2.4. *Mức độ giảm AMH sau mổ*

Mức độ giảm AMH sau mổ ở thời điểm i được tính bằng hiệu số của nồng độ AMH trước mổ với nồng độ AMH sau mổ ở thời điểm i chia cho nồng độ AMH trước mổ ($damhi = (amh_0 - amhi)/amh_0$). Cách tính này cũng giống như cách tính của các nghiên cứu có đánh giá mức độ giảm AMH sau mổ [22],[116],[122],[123]. Nồng độ AMH trước mổ và sau mổ ở các thời điểm 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng ($amhi$) cũng như mức độ giảm của AMH sau mổ ở các thời điểm tương ứng ($damhi$) được kiểm định phân bố chuẩn bằng Skewness-Kurtosis test cho kết quả là tất cả các biến số này đều có phân bố không chuẩn, do đó các biến định lượng này được kiểm định sự khác biệt bằng Wilcoxon signed – ranks test ghép cặp, kết quả được biểu diễn dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị (Bảng 3.2 ; Bảng 3.3) cũng như vẽ được Biểu đồ so sánh trung vị giữa các biến (Biểu đồ 3.1; Biểu đồ 3.2), đồng thời cũng biểu diễn giá trị trung bình và độ lệch chuẩn trong các Bảng 3.1, Bảng 3.2 giúp dễ dàng hơn trong việc áp dụng và giải thích các hiện tượng lâm sàng, cách làm này cũng giống như phần lớn các nghiên cứu tương tự khác [116],[118], [121], [122],[123].

Mức độ giảm AMH sau mổ hay nồng độ AMH sau mổ đều phản ánh sự thay đổi của AMH sau mổ, tuy nhiên do giá trị tuyệt đối của nồng độ AMH các nghiên cứu khác nhau là khác nhau, các nghiên cứu gần đây có xu hướng dùng chỉ số mức độ giảm AMH để nói lên sự thay đổi và để so sánh với nhau.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ giảm AMH trung bình là 46,2% \pm 39,3% sau mổ 1 tháng, 48,7% \pm 34,1% sau mổ 3 tháng và 47,8% \pm 35,9% sau mổ 6 tháng, không có sự khác biệt về mức độ giảm AMH ở các thời điểm 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng sau mổ ($p^{3/1} = 0,72$, $p^{6/1} = 0,51$, $p^{6/3} = 0,89$, Wilcoxon signed – ranks test ghép cặp) (Bảng 3.3, Biểu đồ 3.2).

So sánh với các nghiên cứu có báo cáo về mức độ giảm của AMH sau mổ, kết quả của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Hirokawa (2011) [124] với mức độ giảm AMH sau mổ 1 tháng là 46,2%, của Atsuko (2013) [108] với mức độ giảm AMH sau mổ 1 tháng là 46,6%, của Telka [117] với mức độ giảm AMH sau mổ 6 tháng là 50%, thấp hơn trong nghiên cứu của Chen (2014) [123] với mức độ giảm AMH sau mổ 1 tháng là 62%, nhưng cao hơn trong các nghiên cứu của Uncu (2013) [116] với mức độ giảm AMH sau mổ 6 tháng là 37,9%, Kwon (2014) [122] với mức độ giảm AMH sau mổ 3 tháng là 36,34% và cao hơn trong phân tích gộp của Francesca (2012) [22] với mức độ giảm AMH sau mổ là 38%. Sự khác biệt này có thể là do các nghiên cứu khác nhau có tỉ lệ nang 1 hay 2 bên buồng trứng khác nhau, do kích thước nang khác nhau hay do độ chuyên nghiệp của các phẫu thuật viên trong nghiên cứu.

Diễn biến về nồng độ AMH giảm đi nhưng không thay đổi trong vòng 6 tháng sau mổ và cùng với đó là mức độ giảm AMH cũng không thay đổi trong vòng 6 tháng sau mổ được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi. Các lý giải về nồng độ AMH giảm đi sau mổ cũng là các lý giải cho mức độ giảm AMH có ý nghĩa thống kê sau mổ. 2 chỉ số nồng độ AMH sau mổ và mức độ giảm AMH sau mổ đều phản ánh sự thay đổi của AMH sau mổ tuy nhiên chỉ số mức độ giảm AMH sau mổ có thể sẽ giúp dễ hình dung hơn khi tư vấn, giải thích hay áp dụng vào các hiện tượng lâm sàng.

4.3. Liên quan giữa sự thay đổi AMH sau mổ với các yếu tố

Bảng 4.4. Yếu tố liên quan với thay đổi AMH sau mổ (đơn biến)

Liên quan Nghiên cứu	n	Tuổi	BMI	Đau	Số bên nang	KT nang	AMH0	CA125	Điểm ASRM	t mổ
Hirokawa (2011) [124]	47	-	x	x	+	-	-	-	-	x
Celik (2012) [128]	65	-	x	x	-	-	+	x	x	x
Uncu (2013) [116]	30	-	x	x	-	-	+	x	x	x
Alborzi (2014) [121]	193	+	x	x	+	+	x	x	x	x
Kwon* (2014) [122]	68	-	-	x	+	-	x	-	-	+
Chen (2014) [123]	40	-	-	x	+	+	+	-	x	x
Telka (2015) [117]	25	-	x	x	x	-	+	x	x	-
Michele (2015) [118]	22	x	x	x	+	x	x	x	x	x
N.T.T. Hà* (2017)	104	-	-	+	+	+	+	-	+	+

*: Nghiên cứu có hồi qui tuyến tính đa biến + : Yếu tố có liên quan
x: Không đề cập đến yếu tố này - : Yếu tố không liên quan

Mặc dù cũng đã có nhiều nghiên cứu đánh giá sự thay đổi AMH sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng, tuy nhiên, các nghiên cứu đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi này còn hạn chế. Cho đến năm 2012, tổng quan hệ thống của Edgardo [13] gồm 11 nghiên cứu thì cũng chỉ có 3 nghiên cứu đề cập đến yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi của AMH sau mổ và

tổng quan này cũng đưa ra đề xuất là cần quan tâm hơn trong việc nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ nội soi bóc nang LNMTC. Sau năm 2012, cũng đã có thêm những nghiên cứu về vấn đề này, các nghiên cứu cũng đề cập đến nhiều hơn các yếu tố có thể ảnh hưởng đến sự thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ từ các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng đến mô bệnh học, các nghiên cứu khác nhau đề cập đến một số các yếu tố khác nhau và cũng đưa ra các kết luận khác nhau về yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi AMH sau mổ, tuy nhiên, phần lớn các nghiên cứu này đều có cỡ mẫu nhỏ, chỉ phân tích đơn biến tìm các yếu tố liên quan (Bảng 4.4). Nghiên cứu của chúng tôi gồm 104 bệnh nhân, đánh giá nhiều yếu tố liên quan từ đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các yếu tố trong cuộc mổ, đồng thời, phân tích hồi qui tuyến tính đa biến để tìm ra yếu tố nào thực sự tác động đến sự thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ nội soi bóc nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng.

4.3.1. Liên quan với tuổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ AMH trước mổ tương quan ngược chiều mức độ trung bình đến tuổi của bệnh nhân ($r = -0,34$, $p < 0,001$, spearman test). Nồng độ AMH trước mổ tương quan với tuổi được hầu hết các nghiên cứu ghi nhận [13],[116],[121],[122],[123]. Dorata (2015) [120] báo cáo 1 nghiên cứu chỉ đánh giá mối liên quan của nồng độ AMH trước mổ với tuổi ở 235 bệnh nhân được mổ nội soi bóc nang LNMTC, kết quả cho thấy: nồng độ AMH trước mổ có tương quan ngược chiều rất chặt chẽ với tuổi khi nang ở 1 bên buồng trứng ($r = -0,774$, $p < 0,001$) và có tương quan ngược chiều ở mức độ chặt với tuổi khi nang ở 2 bên buồng trứng ($r = -0,633$, $p < 0,001$). Mối tương quan giữa nồng độ cơ bản của AMH với tuổi, ngay cả ở những bệnh nhân có nang LNMTC tại buồng trứng được giải thích bởi các nghiên cứu mô bệnh học. Masako và cs (2012) [15] nghiên cứu mô bệnh học

của 65 bệnh nhân được mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng chỉ ra rằng có mối liên quan giữa mật độ nang noãn với tuổi của bệnh nhân. Kết quả này cũng tương tự như trong nghiên cứu của Jinghua và cs (2011) [14].

Sau mổ, mặc dù không thấy sự tương quan có ý nghĩa giữa mức độ giảm của AMH với tuổi, tuy nhiên nồng độ AMH 3 tháng đầu không tương quan với tuổi ($p > 0,05$, spearman test) nhưng trở lại mức độ tương quan sau mổ 6 tháng dù mức độ tương quan yếu ($r = -0,23$, $p = 0,02$, spearman test) (Bảng 3.4). Chính vì vậy, chúng tôi đã chia tuổi bệnh nhân thành các nhóm với các điểm cắt khác nhau và tìm ra ở nhóm dưới 30 tuổi, mức độ giảm AMH cao hơn có ý nghĩa so với ở nhóm trên 30 tuổi với mức giảm 53,6% so với 35,3% sau 1 tháng, 56,5% so với 37,1% sau 3 tháng ($p < 0,05$, Mann-Witney test) và 54,1% so với 38,5% sau 6 tháng ($p > 0,05$, Mann-Witney test) (Bảng 3.5), do đó dù nồng độ AMH trước mổ cao hơn nhưng không có sự khác biệt về nồng độ AMH sau mổ 1 đến 3 tháng ($p > 0,05$, Mann-Witney test) giữa các bệnh nhân nhóm tuổi dưới 30 và trên 30 tuổi. Sau mổ 6 tháng, mức độ giảm AMH không khác biệt giữa 2 nhóm, do đó, sự khác biệt về nồng độ AMH quay trở lại. Điều này có thể được giải thích là do ở nhóm tuổi trẻ hơn, mặc dù mức độ giảm AMH nhiều hơn nhưng khả năng hồi phục dự trữ buồng trứng tốt hơn. Nghiên cứu của Kelsey và cộng sự [71] cho rằng, ở độ tuổi dưới 25, đoàn hệ các nang noãn được chiếu mộ gồm nhiều nang có hóc hơn mà AMH có biểu hiện mạnh nhất ở các nang có hóc nhỏ, các nang noãn được chiếu mộ ở thời điểm này có nhiều tế bào hạt hơn và sức sống của nang noãn từ tuổi dậy thì đến 25 tuổi tốt hơn [66],[72]. Chính vì vậy mà khi chịu tác động của phẫu thuật, AMH giảm mạnh hơn nhưng lại hồi phục tốt hơn ở nhóm tuổi trẻ hơn. Có lẽ nhóm tuổi dưới 25 của chúng tôi chỉ có 30 bệnh nhân chưa đủ lớn để tìm ra sự khác biệt nên điểm cắt chúng tôi tìm được là 30 tuổi với 62 bệnh nhân (so với 42 bệnh nhân trên 30 tuổi). Nghiên cứu của

Albozi (2014) [121] nhận thấy, bệnh nhân trên 38 tuổi có mức độ giảm AMH sau mổ thấp hơn so với bệnh nhân dưới 38 tuổi khi theo dõi nồng độ AMH đến 3 tháng sau mổ.

Như vậy, mặc dù ở nhóm tuổi dưới 30, mức độ giảm AMH sau mổ cao hơn ở nhóm tuổi trên 30 tính đến 3 tháng sau mổ, nhưng có lẽ do sự hồi phục một phần tốt hơn ở nhóm tuổi trẻ hơn nên đến 6 tháng sau mổ, mức độ giảm AMH sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng trong nghiên cứu của chúng tôi không tương quan với tuổi, kết quả này cũng tương tự như phần lớn các nghiên cứu đề cập đến mối tương quan này [116],[117],[122],[123],[124],[128] (Bảng 4.4).

4.3.2. Liên quan với BMI

Mặc dù béo phì được đề cập đến như là một yếu tố có thể ảnh hưởng đến dự trữ của buồng trứng [4],[75], tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 1 bệnh nhân ở ngưỡng béo phì với BMI là 26,7, 28 bệnh nhân ở mức gây (26,92%), còn lại chủ yếu là bệnh nhân ở mức trung bình. Kết quả của phân tích tương quan cho thấy không có mối liên quan giữa nồng độ AMH trước mổ, nồng độ AMH và mức độ giảm AMH sau mổ với BMI ($p > 0,05$, spearman test) (Bảng 3.6).

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của Kwon (2014) [122], Chen (2014) [123] cùng đề cập đến việc ảnh hưởng của chỉ số khối cơ thể đến thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ. La Macka (2012) [84] cho rằng, sự tương quan về nồng độ cơ bản AMH với BMI chỉ là yếu tố nhiều trong mối tương quan với tuổi. Kwon (2014) [122], Chen (2014) [123] không tìm được cơ chế giải thích cho mối tương quan giữa mức độ giảm AMH sau mổ với BMI nếu có. Jinghua và cs (2011) [14] cho thấy không có sự liên quan giữa BMI của bệnh nhân với số lượng nang noãn trên mô bệnh học.

4.3.3. Liên quan với tình trạng vô sinh

Ý nghĩa quan trọng nhất khi đánh giá dự trữ buồng trứng là tiên lượng khả năng sinh sản. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù 78,85% bệnh nhân có nhu cầu sinh con tuy nhiên tỉ lệ vô sinh là 46,15% (Bảng 3.1). Đánh giá sự thay đổi AMH sau mổ cho thấy, không có sự khác biệt về nồng độ AMH cũng như mức độ giảm AMH sau mổ cả 3 thời điểm 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng giữa bệnh nhân vô sinh và không vô sinh, giữa các bệnh nhân vô sinh I và vô sinh II ($p > 0,05$, Mann-Whitney test) (Bảng 3.7), hay thời gian thời gian vô sinh dài hay ngắn ($p > 0,05$, Mann-Whitney test) (Bảng 3.8).

Mặc dù cũng có nghiên cứu chỉ lựa chọn đối tượng vô sinh để đánh giá sự thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ bóc nang LNMTC như nghiên cứu của Mostaejeran [115], tuy nhiên, phần lớn các nghiên cứu lựa chọn đối tượng là phụ nữ trong độ tuổi sinh sản để đánh giá sự thay đổi của dự trữ buồng trứng sau mổ nội soi bóc nang LNMTC như các nghiên cứu trong tổng quan của Edgardo [13] năm 2012 hay các nghiên cứu sau này [116],[117],[118],[119],[120],[121],[122],[123]. Các tác giả cho rằng, có nhiều yếu tố liên quan đến tình trạng vô sinh và dự trữ buồng trứng chỉ là một trong những yếu tố đó. Do đó, kết quả của các nghiên cứu đánh giá sự thay đổi AMH sau mổ nội soi bóc nang LNMTC trên các phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nói chung hoàn toàn có thể áp dụng được cho bệnh nhân vô sinh. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, không có sự khác biệt về sự thay đổi AMH giữa bệnh nhân vô sinh hay không vô sinh, vô sinh I hay vô sinh II, thời gian vô sinh dài hay ngắn, do đó, kết quả nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn có thể áp dụng được để tư vấn và lựa chọn phương thức điều trị thích hợp cho những bệnh nhân vô sinh có nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng.

4.3.4. Liên quan với tình trạng đau

Cho đến nay, các nghiên cứu về yếu tố ảnh hưởng đến thay đổi AMH sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng chưa nhiều và các nghiên cứu khác nhau đề cập đến các yếu tố ảnh hưởng khác nhau. Mặc dù chưa tìm thấy nghiên cứu nào đánh giá mối liên quan của mức độ đau trước mổ đến sự thay đổi của dự trữ buồng trứng sau mổ, tuy nhiên, với mong muốn tìm ra các yếu tố tác động đến thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ để có thể tiên lượng được mức độ của sự thay đổi ngay từ trước mổ, chúng tôi đã đưa yếu tố đau - một trong 2 đặc điểm lâm sàng thường gặp nhất trong bệnh cảnh của bệnh lý LNMTC vào nghiên cứu.

Kết quả của nghiên cứu ghi nhận rằng, mức độ đau của bệnh nhân giảm dần, có ý nghĩa thống kê sau mổ ($p < 0,05$, Wilcoxon signed-rank test ghép cặp) với điểm trung bình NRS là $5,24 \pm 2,41$ trước mổ, giảm xuống $2,16 \pm 2,20$ sau mổ 1 tháng, $1,54 \pm 2,12$ sau mổ 3 tháng và $1,33 \pm 2,01$ sau mổ 6 tháng (Bảng 3.9). Nếu như trước chỉ chỉ có 4,81% bệnh nhân không đau thì sau mổ 53,85% bệnh nhân không còn đau nữa. 51 bệnh nhân (49,04%) có tình trạng đau trên mức trung bình trước mổ thì sau mổ chỉ còn 8 bệnh nhân (7,69%) đau ở mức trên trung bình (Bảng 3.9). Phẫu thuật nội soi bóc nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng đã được chứng minh là giúp giảm đau nên đã được khuyến cáo lựa chọn trong điều trị đau do LNMTC [8],[9],[10],[11] và nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương tự.

Kết quả của các phân tích tương quan cho thấy: nồng độ AMH trước mổ không liên quan với tình trạng đau, tuy nhiên có mối tương quan thuận chiều có ý nghĩa giữa mức độ giảm AMH sau mổ và mối tương quan ngược chiều có ý nghĩa giữa nồng độ AMH sau mổ với tình trạng đau trước mổ ở cả 3 thời điểm 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng dù mức tương quan này ở mức yếu và trung bình ($p < 0,05$, spearman test) (Bảng 3.10). Mức độ giảm AMH không thay đổi

sau mổ nhưng mức độ này cao hơn ở những bệnh nhân đau kéo dài trên 1 năm ở thời điểm 1 tháng, cao hơn không có ý nghĩa ở thời điểm 3 tháng nhưng lại có ý nghĩa ở thời điểm 6 tháng sau mổ. Nồng độ AMH giảm có ý nghĩa sau mổ nhưng không có sự khác biệt ở những bệnh nhân có thời gian đau trên hay dưới 1 năm ($p > 0,05$, Mann-Whitney test) (Bảng 3.11). Mặc dù chưa tìm được nghiên cứu về sự liên quan giữa thay đổi AMH sau mổ với tình trạng đau, nhưng nghiên cứu mô bệnh học của Jinghua và cs (2011) [14] cho thấy có sự liên quan giữa quãng thời gian bị bệnh và mức độ trầm trọng của bệnh được đánh giá qua tình trạng đau với số lượng nang noãn trên mô bệnh học.

4.3.5. Liên quan với số bên có nang LNMTC

Số bên có nang LNMTC tại buồng trứng là yếu tố được đề cập nhiều nhất trong các nghiên cứu đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi của AMH sau mổ nội soi bóc nang LNMTC (Bảng 4.4).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: không có sự khác biệt về nồng độ AMH trước mổ khi nang ở 1 bên hay 2 bên buồng trứng ($p > 0,05$, Mann-Whitney test), tuy nhiên mức độ giảm AMH mạnh hơn có ý nghĩa khi nang ở 2 bên so với khi nang ở 1 bên buồng trứng ($p < 0,0001$, Mann-Whitney test) nhưng mức độ giảm AMH không thay đổi sau mổ 6 tháng sau mổ ($p > 0,05$, Wilcoxon signed-rank test ghép cặp). Cùng với mức độ giảm của AMH, nồng độ AMH sau mổ cũng thấp hơn có ý nghĩa khi nang ở cả 2 bên buồng trứng ($p < 0,0001$, Mann-Whitney test), nhưng không thay đổi đến 6 tháng sau mổ ($p > 0,05$, Wilcoxon signed-rank test ghép cặp) (Bảng 3.12).

Mối liên quan giữa sự thay đổi AMH sau mổ với số bên có nang LNMTC tại buồng trứng trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như trong nghiên cứu của Hirokawa (2011) [124], Alborzi (2014) [121], Kwon (2014) [122] và Michele (2015) [118], tuy nhiên nghiên cứu của Celix (2012) [128], Uncu (2013) [116] không tìm thấy sự liên quan này (Bảng 4.4).

Nồng độ AMH trước mổ và sau mổ khi nang ở 1 bên hay 2 bên buồng trứng trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Alborzi (2014) [121], tuy nhiên mức độ giảm AMH sau mổ khi nang ở 1 bên hay 2 bên buồng trứng cao hơn trong nghiên cứu của Kwon (2014) [122] nhưng thấp hơn trong nghiên cứu của Chen (2014) [123] (Bảng 4.5). Giải thích cho sự khác biệt này, các tác giả cho rằng, việc tác động vào một diện tích lớn hơn khi phẫu thuật nang cho cả 2 bên buồng trứng sẽ ảnh hưởng nhiều hơn đến dự trữ buồng trứng. Đồng thời, những bệnh nhân có nang ở cả 2 bên buồng trứng thường có mức độ lạc nội mạc tử cung nặng nề hơn, kèm theo đó là mức độ xâm nhập lạc nội mạc tử cung sâu hơn, do đó sự can thiệp của phẫu thuật thường nặng nề hơn, vì thế mức độ ảnh hưởng đến dự trữ buồng trứng lớn hơn so với những bệnh nhân chỉ có nang ở 1 bên buồng trứng.

Bảng 4.5. Thay đổi AMH sau mổ theo số bên có nang LNMTC

AMH	Thời điểm	Nồng độ AMH sau mổ (ng/ml)		Mức độ giảm AMH sau mổ (%)	
		1 bên	2 bên	1 bên	2 bên
Nghiên cứu					
N.T.T.Ha (2017) (n=104) (77/27)	Trước mổ	4,29 ± 2,94	4,97 ± 2,71		
	1th	2,51 ± 1,91	0,97 ± 1,21	35,6 ± 38,2	76,7 ± 23,6
	3th	2,23 ± 1,64	1,17 ± 1,52	40,5 ± 31,9	72,0 ± 29,5
	6th	2,30 ± 1,49	1,05 ± 1,14	37,6 ± 34,4	77,0 ± 21,4
Alborzi (2014) [121] (n=193) (121/72)	Trước mổ	4,19 ± 3,71	3,29 ± 3,28		
	1tuần	1,99 ± 2,00	1,03 ± 1,40	-	-
	3th	2,53 ± 2,82	1,24 ± 1,48	-	-
	9th	2,18 ± 1,87	1,19 ± 1,43	-	-
Kwon (n=68) (2014) [122]	3th	-	-	27,38 ± 4,15	50,81 ± 5,36
Chen (n=40) (2014) [123]	1th	-	-	46,0 ± 34,0	85,0 ± 19,0

4.3.6. Liên quan với kích thước nang LNMTC

Kích thước nang lạc nội mạc tử cung cũng là yếu tố thường được đề cập đến trong các nghiên cứu tìm kiếm yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi AMH sau mổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ giảm AMH sau mổ liên quan thuận chiều và nồng độ AMH sau mổ liên quan ngược chiều với kích thước nang LNMTC ($p < 0,001$, spearman test). Tuy nhiên, với nhóm chỉ có nang ở 1 bên buồng trứng: mức độ giảm AMH sau mổ có liên quan mức độ yếu ($p < 0,001$, spearman test), không thấy sự liên quan này của nồng độ AMH sau mổ ($p > 0,05$, spearman test) với kích thước nang. Khi nang ở cả 2 bên buồng trứng: không thấy sự liên quan của cả nồng độ AMH và mức độ giảm AMH với kích thước nang LNMTC ($p > 0,05$, spearman test) (Bảng 3.13).

Mối liên quan giữa sự thay đổi AMH sau mổ với kích thước nang cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu của Alborzi [121] và Chen [123] nhưng không thấy trong các nghiên cứu của Hirokawa [124], Celik [128], Uncu [116], Kwon [122] và Telka [117]. Sự khác biệt này có thể do các nghiên cứu chưa tìm thấy sự khác biệt là do có cỡ mẫu chưa đủ lớn (Bảng 4.4), do kích thước nang LNMTC khác nhau hay do tỉ lệ nang 1 bên, 2 bên khác nhau (Bảng 4.2). Nghiên cứu của chúng tôi với 104 bệnh nhân có kết luận tương tự với nghiên cứu có cỡ mẫu lớn của Alborzi (2014) [121].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tìm ra được điểm cắt 6cm khi nang ở 1 bên buồng trứng mà tại đó có sự khác biệt của mức độ giảm AMH sau mổ với việc AMH giảm khoảng 30% sau mổ khi kích thước nang ≤ 6 cm và giảm khoảng 50% sau mổ khi kích thước nang > 6 cm (Bảng 3.14). Không tìm thấy điểm cắt nào có ý nghĩa mà ở đó có sự khác biệt về mức độ giảm AMH và nồng độ AMH khi nang ở cả 2 bên buồng trứng. Alborzi (2014) [121] không thông báo kích thước trung bình nang LNMTC trong nghiên cứu 193 bệnh nhân nhưng cách tính kích thước nang là tổng kích thước nang của tất cả các

nang chia cho tổng số nang LNMTC và tìm ra được điểm cắt 3cm, trong đó, những bệnh nhân có kích thước nang $\leq 3\text{cm}$ có nồng độ AMH sau mổ thấp hơn bệnh nhân có kích thước nang $>3\text{cm}$, tác giả cho rằng, phẫu thuật bóc nang LNMTC có kích thước nhỏ khó hơn do đó tỉ lệ mô buồng trứng lành bị tổn thương nhiều hơn nên dự trữ buồng trứng bị giảm nhiều hơn. Còn Chen [123] tìm ra điểm cắt 7cm khi nang ở 1 bên buồng trứng với việc mức độ giảm AMH lớn hơn khi kích thước nang $> 7\text{cm}$ so với khi kích thước nang $\leq 7\text{cm}$ và giải thích rằng diện tiếp xúc với mô buồng trứng lành của nang có kích thước lớn hơn sẽ lớn hơn, do đó dự trữ buồng trứng sẽ bị ảnh hưởng nhiều hơn so với nang có kích thước nhỏ.

4.3.7. Liên quan với nồng độ AMH trước mổ

Nồng độ AMH trước mổ là một trong những yếu tố được quan tâm trong mối liên quan đến sự thay đổi AMH sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng bởi đó là yếu tố trực tiếp, cần đo lường phần còn lại sau mổ để đánh giá dự trữ buồng trứng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng, có sự tương quan thuận chiều giữa mức độ giảm AMH sau mổ với nồng độ AMH trước mổ, nghĩa là khi nồng độ AMH trước mổ càng cao thì mức độ giảm AMH sau mổ càng nhiều dù mối tương quan này ở mức thấp ($r < 0,3$). Do đó, nồng độ AMH sau mổ lẽ ra phải tương quan chặt chẽ với nồng độ AMH trước mổ thì sau mổ chỉ còn tương quan ở mức độ trung bình ($r < 0,5$, $p < 0,05$, spearman test) (Biểu đồ 3.3, Biểu đồ 3.4). Tuy nhiên, khi phân tích riêng từng nhóm theo số bên có nang LNMTC tại buồng trứng cho thấy: mức độ giảm AMH sau mổ tương quan có ý nghĩa ở mức trung bình còn nồng độ AMH sau mổ có tương quan chặt chẽ với nồng độ AMH trước mổ khi nang ở 1 bên buồng trứng ($p < 0,05$, spearman test), và không thấy sự tương quan này khi nang ở 2 bên buồng trứng (Bảng 3.15).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như phần lớn các nghiên cứu đề cập đến mối liên quan giữa sự thay đổi AMH sau mổ với nồng độ AMH trước mổ như nghiên cứu của Celik [128], Uncu [116], Chen [123], Telka [117], nghiên cứu của Hirokawa [124] không tìm thấy mối liên quan này còn nghiên cứu với cỡ mẫu lớn (193 bệnh nhân) của Alborzi [121] thì không đề cập đến mối liên quan giữa sự thay đổi AMH sau mổ với nồng độ AMH trước mổ. Giải thích cho mối liên quan này, tác giả của các nghiên cứu đều cho rằng, những bệnh nhân có nồng độ AMH trước mổ cao hơn có mật độ nang noãn lớn hơn, do đó, lượng nang noãn mất đi sau mổ cũng lớn hơn, vì vậy, mức độ giảm AMH sau mổ lớn hơn so với các bệnh nhân có nồng độ AMH trước mổ thấp hơn.

4.3.8. Liên quan với nồng độ CA125

Nồng độ CA125 dù không được coi là yếu tố chẩn đoán LNMTC nhưng được ghi nhận là tăng cao hơn có ý nghĩa trong bệnh lý này [43]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 68,27% (71/104) bệnh nhân có nồng độ CA125 cao hơn mức bình thường với nồng độ trung bình là $93,63 \pm 88.54$ UI/ml (Bảng 3.1). Kết quả này tương tự như trong nghiên cứu của Ozaki ($90,1 \pm 104,7$) [103] nhưng cao hơn trong nghiên cứu của Atsuko (51,6U/ml) [108].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ AMH và mức độ giảm AMH sau mổ không liên quan đến nồng độ CA125 ($p > 0,05$, spearman test) (Bảng 3.16). Kết quả này cũng tương tự như 3 nghiên cứu tìm được có đánh giá mối liên quan giữa CA125 với thay đổi AMH sau mổ là các nghiên cứu của Hirokawa [124], Kwon [122] và Chen [123]. Nghiên cứu mô bệnh học của Junghua [14] cho thấy, không có sự liên quan về số noãn trên mô bệnh học với nồng độ CA125 ở bệnh nhân mổ nội soi bóc nang LNMTC. Đó cũng là cơ sở để các nghiên cứu giải thích cho việc không có sự liên quan giữa CA125 với sự thay đổi AMH sau mổ.

4.3.9. Liên quan với thời gian mổ

Thời gian mổ trong nghiên cứu của chúng tôi được tính từ khi phẫu thuật viên bắt đầu đưa được đầy đủ dụng cụ vào ổ bụng (sau bước vào các trocars) đến khi bắt đầu rút các trocars, một số nghiên cứu tính thời gian mổ là quãng thời gian bóc khối u và cầm máu khối u [104], hay từ khi bắt đầu chọc trocars cho đến khi rút hết trocars [117], tuy nhiên trong thực tế vì bệnh lý LNMTC thường kèm theo viêm dính nhiều nên trong quá trình phẫu thuật, các bước gỡ dính – bóc u - cầm máu nhiều khi đan xen với nhau nên cách tính tổng thời gian phẫu thuật được nhiều nghiên cứu lựa chọn [103],[119], [123]. Trong nghiên cứu này, thời gian mổ trung bình là $50,24 \pm 19,64$ phút, trong đó bệnh nhân có nang LNMTC 2 bên buồng trứng có thời gian mổ trung bình là 68,5 phút dài hơn bệnh nhân có nang LNMTC ở 1 bên buồng trứng với thời gian mổ trung bình là 43,8 phút (Biểu đồ 3.5). Thời gian mổ trong nghiên cứu này ngắn hơn trong các nghiên cứu của Ozaki ($81,9 \pm 32,0$ phút) [103], Chamnan ($67,05 \pm 29,73$ phút) [119], Chen ($88,38 \pm 45,27$ phút) [123] và Tekla ($90,0 \pm 33,5$ phút) [117] với cách tính thời gian mổ từ lúc bắt đầu đưa trocars vào ổ bụng đến lúc rút xong các trocars. Vị trí nang LNMTC ở 1 hay 2 bên buồng trứng có liên quan chặt chẽ với thời gian mổ được các nghiên cứu ghi nhận, sự khác biệt về thời gian mổ một phần là do các nghiên cứu khác nhau thì tỉ lệ nang LNMTC ở 2 bên khác nhau nhưng có lẽ việc thận trọng, cẩn thận và tỉ mỉ trong phẫu thuật LNMTC là cần thiết được các phẫu thuật viên có kinh nghiệm trên thế giới quan tâm thực hiện.

Thời gian mỗi cuộc mổ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó có mức độ nặng của bệnh lý LNMTC hay mức độ khó của phẫu thuật, chính vì vậy mà thời gian mổ là một trong những yếu tố được quan sát và đánh giá mức độ ảnh hưởng đến dự trữ buồng trứng sau mổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ AMH trước mổ không liên quan đến thời gian mổ nhưng có sự tương quan thuận chiều giữa mức độ giảm AMH sau mổ với thời gian mổ và sự tương

quan ngược chiều giữa nồng độ AMH sau mổ với thời gian mổ - nghĩa là thời gian mổ càng kéo dài thì mức độ giảm của AMH sau mổ càng cao và nồng độ AMH sau mổ càng thấp ($p < 0,05$, spearman test). Tuy nhiên khi phân tích riêng theo từng nhóm nang ở 1 bên hay 2 bên buồng trứng thì không thấy sự tương quan này nữa ($p < 0,05$, spearman test) (Bảng 3.17).

Mặc dù thời gian mổ cũng được đề cập đến ở nhiều nghiên cứu tuy nhiên mối liên quan với sự thay đổi AMH sau mổ thì không có nhiều nghiên cứu báo cáo. Phân tích đơn biến trong nghiên cứu của Kwon [122] cũng cho thấy mối liên quan của thời gian mổ đến thay đổi AMH sau mổ tương tự như nghiên cứu của chúng tôi nhưng nghiên cứu của Telka [117] lại không thấy sự tương quan này. Như vậy thời gian mổ có thực sự có liên quan đến sự thay đổi AMH sau mổ hay chỉ là yếu tố nhiễu trong mối quan hệ giữa sự liên quan của thay đổi AMH sau mổ với số bên có nang LNMTC, điều này sẽ được giải thích trong phân tích đa biến đánh giá các yếu tố liên quan đến sự thay đổi của AMH sau mổ.

4.3.10. Liên quan với mức độ LNMTC

Cho đến nay, có nhiều hệ thống đánh giá mức độ nặng của bệnh lý LNMTC, tuy nhiên hệ thống phân độ LNMTC của ASRM - phiên bản đã hiệu chỉnh (rASRM) được công nhận và ứng dụng rộng rãi [45], tại Việt Nam, Hosrem cũng khuyến cáo dùng hệ thống phân độ này [127]. 104 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có điểm rASRM trung bình là $46,14 \pm 25,97$, trong đó 100% bệnh nhân ở giai đoạn 3 và 4 của LNMTC, nghĩa là ở mức độ trung bình và nặng của bệnh lý này (Bảng 3.1). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Kwon với điểm rASRM trung bình là $48,96 \pm 68,95$ [122], nghiên cứu của Atsuko [108] với điểm rASRM trung bình là 53 và 100% bệnh nhân cũng ở giai đoạn 3 và 4 của LNMTC, nhưng thấp hơn trong nghiên cứu của Alborzi với điểm rASRM trung bình là $60,36 \pm 31,84$ [121].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ AMH và mức độ giảm AMH sau mổ liên quan có ý nghĩa với số điểm rASRM, sự tương quan này cũng thấy ở thời điểm 1 tháng và 6 tháng sau mổ khi nang ở 1 bên buồng trứng nhưng không thấy khi nang ở 2 bên buồng trứng (Bảng 3.18). Trước mổ, không có sự khác biệt về nồng độ AMH giữa các bệnh nhân giai đoạn 3 và 4 của LNMTC nhưng sau mổ, mức độ giảm AMH cao hơn nên nồng độ AMH thấp hơn ở các bệnh nhân giai đoạn 4 so với các bệnh nhân giai đoạn 3 của lạc nội mạc tử cung ($p < 0,05$, Mann-Whitney test) (Bảng 3.19).

Mặc dù cũng có nhiều nghiên cứu báo cáo điểm rASRM của đối tượng nghiên cứu, tuy nhiên, chỉ tìm được 2 nghiên cứu đề cập đến mối liên quan giữa điểm rASRM với mức độ giảm AMH sau mổ, đó là nghiên cứu của Hirokawa (2011) [124] và của Kwon (2014) [122] và cả 2 nghiên cứu đều không thấy sự liên quan của thay đổi AMH sau mổ với điểm rASRM. Nghiên cứu của Alborzi (2014) [121] với cỡ mẫu 193 bệnh nhân có điểm rASRM trung bình là $60,36 \pm 31,84$ nhưng không đề cập đến mối liên quan này. Mối liên quan của mức độ nặng trong bệnh lý LNMTC được đánh giá bởi điểm điểm rASRM với sự thay đổi AMH sau mổ trong nghiên cứu của chúng tôi khi phân tích đơn biến sẽ được đưa vào phân tích đa biến để xác định xem liệu có khác biệt với các nghiên cứu được báo cáo trước đó hay không.

4.3.11. Mô hình các yếu tố liên quan đến thay đổi AMH sau mổ

4.3.11.1. Ma trận tương quan giữa mức độ giảm AMH sau mổ với các yếu tố

Để đánh giá sự thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng qua xét nghiệm AMH thì nồng độ AMH sau mổ hay mức độ giảm AMH sau mổ đều thể hiện sự thay đổi AMH sau mổ, và khi đã biết nồng độ AMH trước mổ thì nồng độ AMH sau mổ sẽ được tính qua mức độ giảm AMH sau mổ. Vì vậy, những yếu tố ảnh hưởng đến mức độ giảm AMH sau mổ chính là các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ AMH sau mổ.

Phân tích tương quan đơn biến cho thấy: Mức độ giảm AMH sau mổ cả 3 thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng đều liên quan với: số bên có nang LNMTC, kích thước nang LNMTC, nồng độ AMH trước mổ, chỉ số điểm đau trước mổ (NRS0), điểm rASRM và thời gian mổ, không có sự khác nhau về mối liên quan của mức độ giảm AMH với các yếu tố tại 3 thời điểm được theo dõi sau mổ dù mức độ mạnh yếu khác nhau (Biểu đồ 3.6 A, B, C).

Tuy nhiên, có mối tương quan nhiều chiều với nhau giữa các yếu tố ảnh hưởng đến mức độ giảm của AMH sau mổ như: các yếu tố tổng kích thước nang, điểm rASRM, thời gian mổ đều liên quan đến vị trí nang ở 1 hay 2 bên buồng trứng. Yếu tố tổng kích thước nang liên quan với số bên có nang LNMTC, điểm đau NRS, điểm rASRM và thời gian mổ. Yếu tố điểm đau trước mổ (NRS) liên quan với tổng kích thước nang, liên quan chặt với điểm rASRM và thời gian mổ, yếu tố điểm rASRM liên quan với số bên có nang LNMTC, tổng kích thước nang, điểm đau NRS và thời gian mổ, yếu tố thời gian mổ liên quan với số bên có nang LNMTC, liên quan với kích thước nang LNMTC, điểm đau (NRS) và liên quan chặt chẽ với điểm rASRM (Biểu đồ 3.6 A, B, C). Do đó, cần thiết xây dựng một mô hình hồi quy tuyến tính đa biến để giải thích sự thay đổi của AMH sau mổ thực sự phụ thuộc vào yếu tố nào và yếu tố nào tác động mạnh nhất đến sự thay đổi của AMH sau mổ nội soi bóc nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng.

Cho đến nay, phần lớn các nghiên cứu đánh giá các yếu tố liên quan đến sự thay đổi AMH sau mổ đều chỉ thực hiện các phân tích đơn biến, mỗi nghiên cứu khác nhau đưa ra các yếu tố tương quan khác nhau, chỉ có nghiên cứu của Kwon (2014) [122] là thực hiện hồi quy tuyến tính đa biến để xác định yếu tố có liên quan với sự thay đổi AMH sau mổ (Bảng 4.4).

4.3.11.2 Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến giữa mức độ giảm AMH sau mổ với các yếu tố

Trải qua các bước như chuyển dạng dữ liệu thành phân bố chuẩn, xây dựng mô hình, kiểm định mô hình, đánh giá tác động của các yếu tố giải thích trong mô hình, nghiên cứu đã tìm ra 3 mô hình giải thích mức độ giảm của AMH sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại 3 thời điểm 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng và xác định được mức độ giảm AMH sau mổ phụ thuộc vào các yếu tố: số bên có nang LNMTC, kích thước trung bình nang LNMTC và nồng độ AMH trước mổ, trong đó số bên có nang LNMTC tác động mạnh nhất đến sự thay đổi với hệ số beta lớn nhất (Bảng 3.21). Sự thay đổi của các yếu tố này trong các mô hình giải thích được tương ứng 40,51%, 38,05% và 43,27% sự thay đổi của mức độ giảm AMH sau mổ 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng.

Như vậy, các yếu tố điểm đau trước mổ, điểm rASRM và thời gian mổ tương quan có ý nghĩa khi phân tích đơn biến nhưng không còn sự tương quan khi phân tích đa biến, điều này có thể giải thích là do các yếu tố này chỉ là yếu tố nhiễu trong mối tương quan của sự thay đổi AMH sau mổ với các yếu tố được xác định - đặc biệt là yếu tố tác động mạnh nhất đến mô hình - số bên có nang LNMTC. Thời gian mổ trong nghiên cứu của chúng tôi mặc dù liên quan có ý nghĩa khi phân tích chung nhưng khi phân tích riêng nang ở 1 bên hay 2 bên buồng trứng cũng không thấy còn sự tương quan và thời gian mổ dài hơn có ý nghĩa khi nang ở 2 bên so với khi nang ở 1 bên buồng trứng (Bảng 3.17, Biểu đồ 3.5). Điểm rASRM đánh giá mức độ nặng nhẹ của bệnh lý LNMTC bằng việc đánh giá tổng thể mức độ tổn thương, mức độ dính tại vòi tử cung, cùng đồ [45] không liên quan trực tiếp đến buồng trứng, đồng thời, trong cách tính điểm, khi nang ở 2 bên buồng trứng số điểm tính cho tổn thương buồng trứng được tăng lên, do đó điểm rASRM sẽ cao hơn. Điểm đau NRS có tương quan chặt với điểm rASRM ($r = 0,64$, Biểu đồ 3.6), theo đó cũng không đóng góp trong việc giải thích sự thay đổi AMH sau mổ.

Kwon (2014) [122] cũng dùng phương pháp lựa chọn tiến (forward) như nghiên cứu của chúng tôi nhưng thực hiện trong Spss để xây dựng hồi qui tuyến tính đa biến, kết quả cho thấy, sự thay đổi của AMH sau mổ chỉ liên quan đến số bên có nang LNMTC dù phân tích đơn biến còn thấy cả sự tương quan với thời gian mổ và số nang bị mất đi trên mô bệnh học. Nồng độ AMH trước mổ là yếu tố liên quan có ý nghĩa trong nghiên cứu của chúng tôi không được đề cập trong nghiên cứu này.

Các nghiên cứu khác có đánh giá các yếu tố liên quan đến sự thay đổi AMH sau mổ chỉ phân tích đơn biến, các nghiên cứu khác nhau cũng lựa chọn các yếu tố khác nhau để nghiên cứu. Kết quả các yếu tố liên quan trong nghiên cứu của chúng tôi là số bên có nang LNMTC, kích thước nang và nồng độ AMH trước mổ tương tự như nghiên cứu của Chen (2014) [123]. Hirokawa [124] và Michele [118] thấy chỉ có số bên là yếu tố liên quan, Celik [128], Uncu [116] và Telka [117] chỉ thấy nồng độ AMH trước mổ là yếu tố liên quan, Còn Alborzi [121] cho rằng số bên, kích thước nang và tuổi là các yếu tố liên quan đến sự thay đổi của AMH sau mổ.

4.3.12. Dự báo giảm dự trữ buồng trứng sau mổ

Đáp ứng của buồng trứng có vai trò quan trọng trong các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm. Năm 2011, ESHRE đưa ra tiêu chuẩn Bologna dự báo đáp ứng kém của buồng trứng, trong đó, bệnh nhân có khả năng có đáp ứng kém của buồng trứng khi có 2 trong 3 tiêu chuẩn: tuổi ≥ 40 , tiền sử đáp ứng kém, giảm dự trữ buồng trứng (DOR: Diminished Ovarian Reserve) với AMH $< 1,1 \text{ ng/ml}$ hay AFC $< 3 - 5$) [111]. Các nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng, dựa vào tiêu chuẩn Bologna, phụ nữ được chẩn đoán đáp ứng kém buồng trứng sau mổ bóc nang LNMTC có tỉ lệ có thai lâm sàng và tỉ lệ sinh sống thấp hơn có ý nghĩa so với phụ nữ được chẩn đoán đáp ứng kém nguyên phát [130], do đó, bên cạnh việc tìm ra những yếu tố ảnh hưởng đến mức độ giảm AMH sau

mổ, việc tìm ra yếu tố dự báo giảm dự trữ buồng trứng sau mổ có vai trò quan trọng, giúp tư vấn cho bệnh nhân và lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp nhằm bảo tồn khả năng sinh sản ở những bệnh nhân vô sinh có lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng.

100 trong tổng số 104 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi không có tình trạng giảm dự trữ buồng trứng trước mổ được đưa vào theo dõi, số bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng là 34, 33, và 30 tương ứng với 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng sau mổ (Sơ đồ 3.2).

4.3.12.1. Giảm dự trữ buồng trứng sau mổ và các yếu tố nguy cơ

Tất cả các yếu tố liên quan đến sự thay đổi của AMH sau mổ được đưa vào thực hiện hồi qui logistic, trong đó nồng độ AMH trước mổ được chia làm 2 nhóm với điểm cắt là 4ng/ml. Kết quả là có 3 yếu tố có liên quan đến tình trạng giảm dự trữ buồng trứng sau mổ, đó là: số bên có nang LNMTC tại buồng trứng, nồng độ AMH trước mổ và giai đoạn LNMTC theo ASRM, trong đó đến 6 tháng thì sự liên quan của giai đoạn LNMTC với giảm dự trữ buồng trứng sau mổ không có ý nghĩa nữa ($p > 0,05$) (Bảng 3.22).

So sánh nguy cơ gây giảm dự trữ buồng trứng sau mổ khi nang ở 1 bên hay 2 bên buồng trứng cho thấy: Nguy cơ giảm dự trữ buồng trứng sau mổ lần lượt gấp 2,67; 3,19 và 3,39 lần ở nhóm có nang LNMTC ở 2 bên so với nhóm có nang LNMTC chỉ ở 1 bên buồng trứng ($p < 0,0001$) (Bảng 3.23).

Ozaki và cộng sự (2016) [103] cũng đánh giá các yếu tố dự báo giảm dự trữ buồng trứng sau mổ qua theo dõi 112 bệnh nhân mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng với tiêu chuẩn giảm dự trữ buồng trứng là nồng độ AMH $< 1,1$ ng/ml lấy theo tiêu chuẩn Bologna 2011 tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, kết quả hồi qui logistic cũng tìm ra 2 yếu tố liên quan đến giảm dự trữ buồng trứng sau mổ 3 tháng và 6 tháng đó là số bên có nang LNMTC và nồng độ AMH trước mổ.

4.3.12.2. Dự báo giảm dự trữ buồng trứng sau mổ

Nồng độ AMH trước mổ liên quan đến thay đổi AMH sau mổ cũng như có liên quan đến giảm dự trữ buồng trứng sau mổ đã được nghiên cứu ghi nhận qua việc xây dựng hồi qui tuyến tính đa biến và hồi qui logistic. Với mong muốn là tìm ra một điểm cắt có khả năng dự báo giảm dự trữ buồng trứng sau mổ tốt nhất, chúng tôi đã lựa chọn điểm cắt dựa trên nguyên tắc: tại điểm cắt đó, độ nhạy (Se) và độ đặc hiệu (Sp) đều > 50% trong đó trung bình độ nhạy và độ đặc hiệu là cao nhất, đồng thời, do số bên có nang LNMTC là yếu tố tác động mạnh nhất đến mức độ giảm AMH sau mổ nên chúng tôi đã tìm điểm cắt riêng khi nang ở 1 bên và 2 bên buồng trứng.

Với nhóm có nang LNMTC ở 1 bên buồng trứng: chúng tôi tìm được điểm cắt $AMH_0 \leq 3,11$ ng/ml sau mổ 1 tháng mà tại đó khả năng dự báo giảm dự trữ buồng trứng sau mổ của AMH_0 là tốt nhất với Se: 94,44%, Sp: 74,18% (trung bình Se - Sp: 82,31%), PPV: 50,00%, NPV: 97,56%; điểm cắt $AMH_0 \leq 2,62$ ng/ml sau mổ 3 tháng và 6 tháng mà tại đó khả năng dự báo giảm dự trữ buồng trứng sau mổ của AMH_0 là tốt nhất với Se: 93,75%, Sp: 79,66% (trung bình Se - Sp: 86,71%), PPV: 55,56%, NPV: 97,92% sau mổ 3 tháng và Se: 92,31%, Sp: 75,81% (trung bình Se - Sp: 84,06%), PPV: 25,53%, NPV: 97,92% sau mổ 6 tháng (Bảng 3.24). Đường cong ROC cũng chỉ ra rằng tọa độ được xác định bởi Se, Sp của điểm cắt đó là vị trí đối chiều của đường cong (Biểu đồ 3.7) và nồng độ AMH trước mổ (AMH_0) có giá trị cao trong việc dự báo giảm dự trữ buồng trứng sau mổ ở những trường hợp nang lạc nội mạc tử cung chỉ ở 1 bên buồng trứng với diện tích dưới đường cong (AUC) đều > 0,8 ở cả 3 thời điểm 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng sau mổ.

Với những trường hợp nang LNMTC ở cả 2 bên buồng trứng, chúng tôi không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa nồng độ AMH trước mổ với sự giảm dự trữ buồng trứng sau mổ.

Ozaki (2016) [103] cũng đã tìm điểm cắt của AMH0 trong việc dự báo giảm dự trữ buồng trứng sau mổ, kết quả là tìm ra được điểm cắt AMH0 là $\leq 2,1\text{ng/ml}$ dự báo giảm dự trữ buồng trứng sau mổ ở cả 2 thời điểm 3 tháng và 6 tháng khi nang ở 1 bên buồng trứng với Se: 92,2%; Sp: 76,9%, AUC: 0,83 sau 3 tháng và Se: 89,8%, Sp: 73,3% sau 6 tháng. Nghiên cứu cũng tìm ra được điểm cắt 3,0ng/ml và 3,5ng/ml dự báo giảm dự trữ buồng trứng sau mổ 3 tháng và 6 tháng khi nang ở 2 bên buồng trứng. Như vậy, khi nang ở 1 bên buồng trứng, nghiên cứu của chúng tôi cũng tìm ra 1 điểm cắt (2,62ng/ml) dự báo giảm dự trữ buồng trứng sau mổ cả 2 thời điểm 3 tháng và 6 tháng tương tự như nghiên cứu của Ozaki với 1 điểm cắt 2,1ng/ml, mặc dù giá trị điểm cắt trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn trong nghiên cứu của Ozaki nhưng độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị của AMH trước mổ trong việc dự báo giảm dự trữ buồng trứng sau mổ của 2 nghiên cứu là tương đương nhau (với diện tích dưới đường cong – AUC đều $>0,8$). Khi nang ở 2 bên buồng trứng, chúng tôi không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa của nồng độ AMH trước mổ với việc giảm dự trữ buồng trứng sau mổ, có lẽ nghiên cứu của chúng tôi có 25 bệnh nhân có nang ở 2 bên buồng trứng chưa đủ lớn để tìm ra sự khác biệt.

4.3.13. Đánh giá sự hồi phục của AMH sau mổ 6 tháng

4.3.13.1. Liên quan giữa hồi phục và các yếu tố

Cho đến nay, phần lớn các nghiên cứu đều ghi nhận, dự trữ buồng trứng giảm đi sau mổ nội soi bóc nang lạc nội mạc tử cung và đã không ngừng có những nghiên cứu tìm nguyên nhân gây nên sự thay đổi này. Việc theo dõi diễn biến dự trữ buồng trứng bằng AMH sau mổ của các nghiên cứu theo dõi dọc đều ghi nhận nồng độ AMH ở các bệnh nhân khác nhau có thể thay đổi khác nhau với việc tăng - giảm, giảm - tăng tùy từng cá thể. Do đó, nồng độ AMH giảm đi sau mổ có hồi phục không, sau bao lâu thì hồi phục và phụ thuộc vào những yếu tố nào đang được quan tâm nghiên cứu.

Mặc dù nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ AMH giảm đi sau mổ và không thay đổi trong vòng 6 tháng theo dõi nhưng sơ đồ 3.1 về diễn biến nồng độ AMH sau mổ cho thấy, nồng độ AMH sau mổ biến động tùy theo từng cá thể, nên chúng tôi đã chia ra 2 nhóm: Hồi phục và không hồi phục với mục đích tìm hiểu xem yếu tố nào có liên quan đến sự hồi phục hay sự tăng lên của dự trữ buồng trứng sau mổ và liệu chẳng có thể dự báo được sự hồi phục sau 1 khoảng thời gian nhất định, trong đó: dự trữ buồng trứng được gọi là hồi phục sau mổ 6 tháng khi nồng độ AMH ở thời điểm 6 tháng sau mổ cao hơn nồng độ AMH ở thời điểm 1 tháng sau mổ và ngược lại gọi là không hồi phục. Kết quả là sau mổ 6 tháng, có 52 bệnh nhân có sự hồi phục và 52 bệnh nhân không có sự hồi phục của AMH. Tuy nhiên, bằng việc phân loại này, khái niệm hồi phục chỉ cho biết nồng độ AMH có tăng lên sau mổ 6 tháng so với sau mổ 1 tháng, nhưng không cho biết tăng lên mức độ như thế nào và sự tăng lên đó có ý nghĩa hay không.

Chang và cs (2010) [105] nghiên cứu sự thay đổi của AMH ở 20 bệnh nhân mổ nội soi bóc nang LNMTC. Kết quả cho thấy nồng độ trung bình của AMH là 2,23ng/ml trước mổ, giảm xuống 0,67ng/ml sau mổ 1 tuần, sau đó tăng lên 1,14ng/mL sau mổ 1 tháng và đạt 1,5ng/mL sau mổ 3 tháng, AMH có thể hồi phục và đạt 65% so với trước mổ.

Atsuko Sugita [108] theo dõi nồng độ AMH trước mổ, sau mổ 1 tháng và sau mổ 1 năm, kết quả cho thấy, nồng độ AMH trung bình là 3,56ng/ml, 1,90ng/ml và 2,1ng/ml tương ứng trước mổ, sau mổ 1 tháng và sau mổ 1 năm. Mặc dù không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa AMH sau mổ 1 tháng và 1 năm nhưng tác giả nhận thấy có 20 bệnh nhân có nồng độ AMH sau mổ 1 năm cao hơn sau mổ 1 tháng và 19 bệnh nhân có nồng độ AMH giảm đi, kết quả diễn biến AMH sau mổ này tương tự như nghiên cứu của chúng tôi với 50% bệnh nhân có khả năng hồi phục 1 phần AMH sau mổ.

Bằng việc so sánh, kiểm tra sự khác biệt giữa 2 nhóm có hồi phục và không hồi phục của rất nhiều yếu tố như tuổi, kích thước nang, điểm ASRM, thời gian mổ, AMH0 (Mann-Whitney test), chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt nào. Kiểm tra sự khác biệt về tỉ lệ có hồi phục khi nang ở 1 hay 2 bên buồng trứng bằng Khi bình thường test, vẫn thu được giá trị $p > 0,05$ (Bảng 3.25). Chúng tôi cũng chia mỗi biến thành những nhóm rồi thực hiện hồi quy logistic cũng không có sự khác biệt, cuối cùng chỉ tìm được một yếu tố là mức độ giảm của AMH sau mổ 1 tháng (dAMH1) có liên quan đến sự hồi phục của AMH sau mổ 6 tháng với ghi nhận nhóm hồi phục có mức độ giảm AMH sau mổ 1 tháng cao hơn nhóm không hồi phục khi xem xét chung cả mẫu hay tách ra thành 2 nhóm riêng biệt: 1 bên hay 2 bên buồng trứng ($p < 0,05$, Mann-Whitney test) (Bảng 3.26).

Nghiên cứu của Atsuko Sugita [108] theo dõi 39 bệnh nhân đến 1 năm sau mổ với 20 bệnh nhân có hồi phục và 19 bệnh nhân không hồi phục AMH, tác giả cũng thực hiện rất nhiều những kiểm định để tìm kiếm sự khác biệt giữa 2 nhóm này từ các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng với nồng độ AMH trước mổ đến mô bệnh học, tuy nhiên tác giả không tìm mối liên quan với mức độ giảm AMH sau mổ 1 tháng, kết quả là chỉ có số lượng các nang noãn bị lấy đi sau mổ giữa 2 nhóm này là có sự khác biệt với 5,5 nang ở nhóm hồi phục cao hơn 3 nang ở nhóm không hồi phục và đi đến kết luận nồng độ AMH giảm đi sau mổ bóc nang LNMTC có thể hồi phục và việc mất đi số nang noãn tại buồng trứng có thể liên quan đến cơ chế hồi phục của dự trữ buồng trứng. Chúng tôi không quan sát mô bệnh học trong nghiên cứu này, tuy nhiên, mức độ giảm AMH sau mổ liên quan đến số nang noãn bị mất đi đã được nhiều nghiên cứu mô bệnh học đề cập tới [14],[15], do đó, yếu tố liên quan đến sự hồi phục là mức độ giảm AMH sau mổ 1 tháng tìm được trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với yếu tố liên quan là số lượng nang noãn bị mất đi trong cuộc mổ trong nghiên cứu của Atsuko.

Các giả thuyết giải thích cho sự phôi phục của AMH sau mổ đã được Chang [105] và Atsuko [108] đề cập tới đó là: Thứ nhất: sau mổ, các mạch máu của buồng trứng bị tổn thương sẽ tái lập lại để nuôi dưỡng buồng trứng, buồng trứng hồi phục lại một phần và cùng với đó là AMH tăng lên. Thứ hai: chức năng của các tế bào hạt ở những nang noãn còn lại được kích thích, do đó mặc dù số lượng các nang noãn giảm xuống nhưng lượng AMH được sản xuất ra có thể tăng lên. Thứ ba: rất nhiều nhà nghiên cứu ủng hộ quan điểm rằng các nang noãn có thể được hồi phục từ những “nang noãn câm lặng”, nghĩa là bình thường có những “nang noãn khỏe mạnh” hơn ở buồng trứng, các nang còn lại là “các nang dự trữ”, và sau tác động của phẫu thuật, dù mất đi một lượng nang noãn nhưng có những nang từ “câm lặng” thành “hoạt động” nên dự trữ buồng trứng được hồi phục một phần. Thứ tư: phẫu thuật nội soi với sự đốt cháy phần nào tổ chức buồng trứng có thể kích thích sự biệt hóa thành nang noãn từ biểu mô bề mặt hay từ các tế bào tủy, tuy nhiên giả thuyết này còn nhiều bàn cãi.

4.3.13.2. Dự báo sự hồi phục AMH sau mổ 6 tháng

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ tìm ra được mức độ giảm của AMH sau mổ 1 tháng (dAMH1) có liên quan đến sự hồi phục của AMH sau mổ 6 tháng, việc tiếp tục tìm ra điểm cắt của dAMH1 có ý nghĩa nhất định trong lâm sàng, giúp bác sĩ có thể tư vấn được cho bệnh nhân và lựa chọn thời điểm điều trị thích hợp. Vì mức độ giảm AMH sau mổ rất khác nhau khi nang ở 1 bên hay 2 bên buồng trứng, do đó, chúng tôi đã phân tích riêng theo nhóm số bên có nang LNMTC để tìm ra điểm cắt dAMH1 trong việc sự báo sự hồi phục của AMH sau mổ 6 tháng. Bảng 3.27 biểu thị giá trị độ nhạy, độ đặc hiệu trong tại mỗi điểm cắt của dAMH1, từ đó chúng tôi tìm ra: khi nang ở 1 bên buồng trứng, tại điểm cắt dAMH1 $\geq 52,77\%$ và khi nang ở 2 bên buồng trứng, tại điểm cắt dAMH1 $\geq 84,54\%$, khả năng dự báo có sự hồi phục AMH sau mổ 6

tháng của dAMH1 là tốt nhất với Se: 62,16%, Sp: 87,50%, PPV: 82,14%, NPV: 77,78% khi nang 1 bên và Se: 73,33%, Sp: 83,33%, PPV: 84,62%, NPV: 71,43% khi nang 2 bên buồng trứng. Đường cong ROC (Biểu đồ 3.8) cho thấy: mức độ giảm AMH sau mổ 1 tháng (dAMH1) có giá trị dự báo sự hồi phục AMH sau mổ 6 tháng ở mức độ trung bình khi nang ở 1 bên (AUC = 0,7824 với 95% CI: 0,6783 – 0,8866) và ở mức tốt khi nang ở 2 bên buồng trứng (AUC = 0,8028 với 95% CI: 0,62809 – 0,97747).

Cho đến nay, chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu nào dự báo sự hồi phục của của AMH sau mổ dựa vào những yếu tố có thể biết trước sớm hơn, các nghiên cứu mô bệnh học góp phần giải thích cơ chế của sự hồi phục nhưng cũng chưa có nghiên cứu tìm ra điểm cắt số lượng nang noãn bị mất đi sau mổ là bao nhiêu thì dự báo có sự hồi phục của AMH sau mổ, đồng thời cũng không phải dễ dàng áp dụng xét nghiệm đếm nang noãn trên mô bệnh học trên lâm sàng, do đó việc tìm ra điểm cắt về mức độ giảm AMH sau mổ 1 tháng dự báo sự hồi phục AMH sau mổ 6 tháng có ý nghĩa nhất định trong việc tư vấn và lựa chọn thời điểm thích hợp điều trị cho bệnh nhân chẳng may bị giảm AMH nhiều sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng.

Tuy nhiên, việc tìm ra điểm cắt mức độ giảm AMH sau mổ 1 tháng $\geq 52,77\%$ khi nang ở 1 bên buồng trứng và $\geq 84,54\%$ khi nang ở 2 bên buồng trứng có khả năng dự báo sự hồi phục của AMH sau mổ 6 tháng không đồng nghĩa với việc phẫu thuật viên cố gây tổn thương buồng trứng để gây giảm dự trữ buồng trứng nhiều với hi vọng có sự hồi phục dự trữ buồng trứng sau mổ, trong nghiên cứu này, sự hồi phục mới chỉ dừng lại ở việc sự tăng lên của AMH còn mức độ tăng lên như thế nào, có ý nghĩa hay không và có tương xứng với mức độ giảm AMH hay không thì chưa được đề cập đến. Do đó, sự thận trọng trong phẫu thuật để bảo tồn tốt nhất buồng trứng vẫn luôn là cần thiết trong phẫu thuật bóc nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng.

4.4. Hạn chế của nghiên cứu

Cho đến nay, AMH và AFC được cho là 2 test có giá trị nhất trong dự báo dự trữ buồng trứng, khuyến cáo của ASRM (2015) về việc sử dụng test dự trữ buồng trứng cũng lựa chọn 2 test này [57]. Mặc dù AFC được đề cập đến việc có thể bị ảnh hưởng bởi khối u tại buồng trứng hay sau phẫu thuật tại buồng trứng và khi đó AMH có ưu việt hơn, nhưng việc theo dõi đồng thời cả AMH và AFC có ý nghĩa nhất định trong việc đánh giá sự thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ bóc nang lạc nội mạc tử cung. Tuy nhiên, do tính khả thi (AFC phải làm vào ngày 2 – 3 của chu kỳ kinh nguyệt) mà nghiên cứu của chúng tôi không thực hiện được việc theo dõi đồng thời 2 chỉ số này.

Phương pháp cầm máu là một trong những yếu tố ảnh hưởng đến dự trữ buồng trứng, nghiên cứu này chỉ đề cập đến cầm máu bằng dao 2 cực nói chung mà không so sánh ảnh hưởng của các phương pháp cầm máu đến dự trữ buồng trứng. Cần thiết có những nghiên cứu can thiệp cho phép tìm ra phương pháp cầm máu ít ảnh hưởng đến dự trữ buồng trứng nhất giúp bảo tồn khả năng sinh sản cho người bệnh.

Mặc dù nghiên cứu đã lựa chọn những phẫu thuật viên có kinh nghiệm trong phẫu thuật nội soi nói chung và phẫu thuật lạc nội mạc tử cung nói riêng nhưng không tránh khỏi sự chênh lệch về kỹ năng trong phẫu thuật. Lựa chọn phẫu thuật viên phù hợp nhất, khống chế số lượng phẫu thuật viên tham gia nghiên cứu là những yếu tố nên làm triệt để hơn để có được kết quả tốt nhất trong việc đánh giá sự thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ nội soi bóc nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 104 bệnh nhân được mổ nội soi bóc nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng, chúng tôi thu được kết quả sau:

1. Dự trữ buồng trứng giảm có ý nghĩa và không thay đổi trong vòng 6 tháng sau mổ được xác định bởi xét nghiệm AMH

- Nồng độ AMH trước mổ là $4,47 \pm 2,88$ ng/ml giảm có ý nghĩa xuống còn $2,11 \pm 1,88$ ng/ml sau mổ 1 tháng, $1,96 \pm 1,67$ ng/ml sau mổ 3 tháng và $1,97 \pm 1,50$ ng/ml sau mổ 6 tháng.
- Mức độ giảm AMH không thay đổi trong vòng 6 tháng sau mổ với việc giảm $46,2\% \pm 39,3\%$ sau mổ 1 tháng, $48,7\% \pm 34,1\%$ sau 3 tháng và $47,8\% \pm 35,9\%$ sau mổ 6 tháng.

2. Các yếu tố liên quan đến sự thay đổi của AMH sau mổ

- Các yếu tố: số bên có nang lạc nội mạc tử cung, kích thước nang lạc nội mạc tử cung và nồng độ AMH trước mổ có liên quan đến sự thay đổi của AMH sau mổ nội soi bóc nang lạc nội mạc tử cung 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng, trong đó: số bên có nang lạc nội mạc tử cung là yếu tố tác động mạnh nhất đến sự thay đổi của AMH sau mổ, được xác định bởi các phương trình hồi qui:

$$dAMH1 = 1 - (1,489 - 0,377*soben - 0,049*kttnang - 0,016*amh0)^2$$

$$dAMH3 = 1 - (1,361 - 0,303*soben - 0,039*kttnang - 0,023*amh0)^2$$

$$dAMH6 = 1 - (1,360 - 0,337*soben - 0,029*kttnang - 0,023*amh0)^2$$

(Với $dAMHi$ ($i = 1, 3, 6$) là mức độ giảm của AMH sau mổ 1tháng, 3tháng, 6tháng)

- Nồng độ AMH trước mổ $\leq 3,11$ ng/ml dự báo giảm dự trữ buồng trứng sau mổ 1 tháng và $\leq 2,62$ ng/ml dự báo giảm dự trữ buồng trứng sau mổ 3 tháng và 6 tháng khi nang ở 1 bên buồng trứng.
- Mức độ giảm AMH sau mổ 1 tháng $\geq 52,77\%$ và $\geq 84,54\%$ dự báo sự hồi phục của AMH sau mổ 6 tháng tương ứng khi nang ở 1 bên và 2 bên buồng trứng.

KIẾN NGHỊ

1. Dự trữ buồng trứng giảm sau mổ nội soi bóc nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng, do đó, cần thận trọng trong việc thực hiện phẫu thuật nội soi bóc nang lạc nội mạc tử cung ở những bệnh nhân vô sinh, đặc biệt là khi nang ở cả 2 bên buồng trứng.
2. Nên xét nghiệm AMH thường qui trước và sau mổ bóc nang lạc nội mạc tử cung ở những bệnh nhân vô sinh.

NHỮNG ĐÓNG GÓP CỦA NGHIÊN CỨU

1. Xác định được mức độ giảm AMH sau mổ nội soi bóc nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng.
2. Xác định được diễn biến AMH trong vòng 6 tháng sau mổ nội soi bóc nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng.
3. Xây dựng được mô hình hồi qui giải thích cho sự thay đổi AMH sau mổ, từ đó xác định được các yếu tố ảnh hưởng đến dự trữ buồng trứng sau mổ.
4. Xác định được các điểm cắt dự báo nguy cơ giảm dự trữ buồng trứng tại các thời điểm sau mổ dựa vào nồng độ AMH trước mổ.
5. Xác định được điểm cắt của mức độ giảm AMH sau mổ 1 tháng tiên lượng khả năng hồi phục một phần AMH sau mổ 6 tháng.
6. Kết quả của nghiên cứu có giá trị ứng dụng trong lâm sàng cao, đặc biệt ở những bệnh nhân vô sinh có lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Maria Elisabetta, Francesca Rizzello (2008). Ovarian Reserve. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1127: 27–30.
2. Nguyễn Thị Ngọc Phượng (2013). Điều trị nội khoa lạc nội mạc tử cung. *Nội tiết sinh sản*, Nhà xuất bản Y học, tr 97-107, 159-171.
3. Amanvermez R, Tosun M (2016). An update on ovarian aging and ovarian reserve tests. *Int J Fertil Steril* 2016; 9(4): 411-415.
4. Emanuele Pelosi, Eleanor Simonsick, Antonino Forabosco (2015). Dynamics of the Ovarian Reserve and Impact of Genetic and Epidemiological Factors on Age of Menopause. *Biology of Reproduction* (2015), 92(5):130, 1–9.
5. Michelle A. Wood, Aleksandar Rajkovic (2013). Genomic Markers of Ovarian Reserve. *Semin Reprod Med.* 2013 November ; 31(6): 399–415.
6. Committee on Gynecologic Practice of the American College of Obstetricians and Gynecologists (2015). Ovarian reserve testing. *Committee Opinion*, number 618, January 2015.
7. Neil P. Johnson and Lone Hummelsho for the World Endometriosis Society Montpellier Consortium (2013). Consensus on current management of endometriosis. *Human Reproduction*, Vol.28, No.6 pp. 1552-1568, 2013.
8. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group (2013). Management of women with endometriosis. *Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology*.
9. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2012). Endometriosis and Infertility: A Committee Opinion. *Fertility and Sterility*, Vol.98, No.3, September 2012.

10. The American College of obstetricians and gynecologists (2010). Management of Endometriosis. *Practice Bulletin*, No 114, July 2010.
11. SOGC clinical practice guideline (2010). Endometriosis: Diagnosis and Management. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, No7, July 2010.
12. Hart R, Hickey M, Maouris P. (2008). Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no.2, Article ID CD004992, 2008.
13. Edgardo Somigliana, Nicola Berlanda, Laura Benaglia et al (2012). Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 2012; 98: 1531–8.
14. Jinghua Shi, Jinhua Leng, Quancai Cui et al (2011). Follicle loss after laparoscopic treatment of ovarian endometriotic cysts. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 115 (2011), 277-281.
15. Masako Kuroda, Keiji Kuroda, Atsushi Arakawa et al (2012). Histological assessment of impact of ovarian endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol. 38, No. 9: 1187–1193, September 2012.
16. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D et al (2010). Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human Reproduction Update*, Vol.16, No.2 pp. 113-130.
17. Simone L. Broer, Ben Willem J. (2009). The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertility and Sterility* Vol. 91, No. 3, March 2009.

18. Joan-Carles Arce, Antonio La Marca, Bjarke Mirner Klein (2013). Anti-Müllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertil Steril* - 2013; 99: 1644–53.
19. Iwase et al (2014). Assessment of ovarian reserve using anti Müllerian hormone levels in benign gynecologic conditions and surgical interventions: a systematic narrative review. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2014, 12: 125.
20. Hale Goksever Celik, Erbil Dogan, Emre Okyay et al (2012). Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum anti - Müllerian hormone levels. *Fertil Steril* 2012; 97: 1472–8.
21. Iwase et al (2010). Serum anti-Müllerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *Fertility and Sterility*_ Vol. 94, No. 7, December 2010.
22. Francesca Raffi, Mostafa Metwally, and Saad Amer (2012). The Impact of Excision of Ovarian Endometrioma on Ovarian Reserve: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 3146–3154, 2012.
23. Lê Thị Thanh Vân (2012). Lạc nội mạc tử cung. *Bài giảng sản phụ khoa tập II*. Nhà xuất bản Y học, tr 306-314.
24. Dunselman G.A.J, Vermeulen N, Becker C. (2014). ESHRE Human Reproduction guideline: management of women with endometriosis. *Human Reproduction*, Vol.0, No.0 pp. 1–13, 2014.
25. Stephen Kennedy, Agneta Bergqvist, Charles Chapron et al (2005). ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *ESHRE guideline*, Vol.20, No.10 pp. 2698–2704, 2005.

26. Hughesdon P. et al (1957). The structure of endometrial cysts of the ovary. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire*, vol.64, no.4, pp. 481–487.
27. Brosens I, Puttemans P, and Deprest J. (1994). The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertility and Sterility*, vol.61, no.6, pp.1034–1038.
28. Donnez J, Nisolle M, Gillet N. et al (1996). Large ovarian endometriomas. *Human Reproduction*, vol.11, no.3, pp. 641–646.
29. Nisolle M. and Donnez J. (1997). Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertility and Sterility*, vol.68, no.4, pp.585–596.
30. Nezhat F, Nezhat C, Allan C. et al (1992). Clinical and histologic classification of endometriomas: implications for a mechanism of pathogenesis. *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist*, vol. 37, no.9, pp. 771–776.
31. Duffy JMN, Arambage K, Correa FJS et al (2014). Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2014*, Issue 3. Art. No.: CD011031.
32. Sanaz Keyhan, Claude Hughes, Thomas Price (2015). An Update on Surgical versus Expectant Management of Ovarian Endometriomas in Infertile Women. *BioMed Research International*, Volume 2015, Article ID 204792, 9 pages.
33. Bellelis P, Dias JA, Jr., Podgaec S. et al (2010). Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis-a case series. *Rev Assoc Med Bras 2010*; 56: 467–471.

34. Luscombe GM, Markham R, Judio M. et al (2009). Abdominal bloating: an under-recognized endometriosis symptom. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31: 1159-1171.
35. Seracchioli R, Mabrouk M, Guerrini M. et al (2008). Dyschezia and posterior deep infiltrating endometriosis: analysis of 360 cases. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 695–699.
36. Nicolas B, Joao A, Gisele (2014). Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Human Reproduction Update*, Vol.0, No. pp.1–17, 2014.
37. Bệnh viện Hùng Vương (2009). *Siêu âm phụ khoa thực hành*. Nhà xuất bản Y học, tr 76.
38. Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S. et al (2010). Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 730–740.
39. Moore J, Copley S, Morris J. et al (2002). A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 630–634.
40. Hudelist G, English J, Thomas AE et al (2011). Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 257–263.
41. Pascual MA, Guerriero S, Hereter L. et al (2010). Diagnosis of endometriosis of the rectovaginal septum using introital three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril* 2010; 94: 2761–2765.
42. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J. et al (2010). Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 651–674.

43. May KE, Villar J, Kirtley S. et al (2011). Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update 2011*; 17: 637–653.
44. Bosteels J. et al, (2007). The position of diagnostic laparoscopy in current fertility practice. *Hum Reprod Update*, 13(5): p.477-85.
45. Revised American Society for Reproductive Medicine (1996). Classification of endometriosis. *Fertil Steril 1997*; 67: 817-21.
46. Brown J, Farquhar C. (2014). Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2014*, Issue 3. Art. No.: CD009590.
47. The Practice Committee of American Society Reproductive Medicine (2014). Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril 2014*; 101: 927-35.
48. Mauro Busacca, Michele Vignali (2009). Endometrioma Excision and Ovarian Reserve: A Dangerous relation. *Journal of Minimally Invasive Gynecology (2009)*, 16, 142–148.
49. Hart RJ, Hickey M, Maouris P. et al (2011). Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev 2008*: CD004992, published in Issue 5, 2011.
50. Carmona F, Martínez-Zamora MA, Rabanal A. et al (2011). Ovarian cystectomy versus laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: a randomized clinical trial with a five-year follow-up. *Fertil Steril 2011*; 96: 251–254.
51. Vercellini P, Fedele L, Aimi G. et al (2006). Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod 2006a*; 21: 2679–2685.

52. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D. et al (2009). Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD001300.
53. Furness S, Yap C, Farquhar C and Cheong Y.C. (2004). Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD003678. Published in Issue 1, 2011.
54. Vercellini P, Somigliana E, Viganof et al (2010). Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 259-265.
55. Abou-Setta AM, Al-Inany HG and Farquhar CM (2006). Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD005072.
56. Hughes E, Brown J, Collins J. et al (2007). Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD000155. Published in Issue 1, 2010.
57. The American College of Obstetricians and Gynecologists (2015). Ovarian reserve testing. *Committee Opinion*, number 618.
58. Practice Committee of The American Society for Reproductive Medicine (2015). Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103: e9 – e17.
59. Eric Scott Sills, Michael M. Alper, Anthony P.H. Walsh (2009). Ovarian reserve screening in infertility: Practical applications and theoretical directions for research. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 146, 30–36.

60. Phạm Thị Hoa Hồng (2012). Sự thụ tinh, sự làm tổ và sự phát triển của trứng. *Bài giảng sản phụ khoa tập I. Nhà xuất bản Y học*, tr 12-13.
61. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan J.W. et al (1997). Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*, 67: 110–4.
62. Hồ Mạnh Tường (2011). Xét nghiệm AMH và các ứng dụng. *Y học sinh sản*; 20: 49-51.
63. Didier Dewailly, Claus Yding Andersen, Adam Balen et al (2014). The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Human Reproduction Update*, Vol.20, No.3 pp. 370–385, 2014.
64. Peter Illingworth (2010). AMH - a good marker predict ovarian reserve. *IVF Australia*.
65. Justine Shuhui and Abha Maheshwar (2011). Anti Mullerian Hormone is a crystal ball for predicting ovarian ageing. *Human Reproduction*, Vol.26. No.11 pp 2925 – 33, 2011
66. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C. et al (1986). Isolation of the bovine and human genes for Mullerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell* 1986; 45: 685–698.
67. Simone L. Broer, Frank J.M. Broekmans, Joop S.E. Laven (2014). Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Human Reproduction Update*, Vol.20, No.5 pp. 688–701, 2014.
68. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR et al (2004). Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 77–83.

69. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW 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* 2013; 19: 519–527.
70. Durlinger AL, Kramer P, Karels B. et al (1999). Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999; 140: 5789–5796.
71. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM et al (2011). A validated model of serum anti-Müllerian hormone from conception to menopause. *PloS one* 2011; 6: e22024.
72. Fleming R, Kelsey TW, Anderson RA et al (2012). Interpreting human follicular recruitment and antimullerian hormone concentrations throughout life. *Fertil and Steril* 2012; 98: 1097–1102.
73. Angela Köninger, Alexis Kauth, Boerge Schmidt et al (2013). Anti-Mullerian-hormone levels during pregnancy and postpartum. *Köninger et al. Reproductive Biology and Endocrinology* 2013, 11: 60.
74. Sowers M, McConnell C, Gast K. et al. (2010). Anti-Müllerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. *Fertility and Sterility*, vol. 94, no. 4, pp. 1482–1486, 2010.
75. Antonio LaMarca, Valentina Grisendi, and Georg Griesinger (2013). How Much Does AMH Really Vary in Normal Women?. *International Journal of Endocrinology*, Volume 2013, Article ID 959487.
76. La Marca A, Stabile G, Artesio AC (2006). Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006; 21: 3103–3107.

77. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I et al (2007). "Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women". *Hum Reprod* 2007; 22: 1837–1840.
78. Hadlow N, Longhurst K, McClements A et al (2013). Variation in antimullerian hormone concentration during the menstrual cycle may change the clinical classification of the ovarian response. *Fertil Steril* 2013; 99: 1791–1797.
79. Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME (2007). Serum mullerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertil Steril*, 73: 859–61.
80. B. Almog, F. Shehata, S. Suissa et al. (2011). Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. *Fertility and Sterility*, vol.95, no. 7, pp. 2359.e1–2363.e1, 2011.
81. Maria E. Bleil, Ph.D., Steven E. 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. *Fertility and Sterility*®, Vol. 101, No. 1, January 2014.
82. La Marca A, Sighinolfi G., Papaleo E. et al (2013). Prediction of age at menopause from assessment of ovarian reserve may be improved by using body mass index and smoking status. *PLoS one*, vol. 8, no. 3, Article ID e57005, 2013.
83. Dechanet C., Anahory T, Mathieu Daude J.C. et al. (2011). Effects of cigarette smoking on reproduction. *Human Reproduction Update*, vol. 17, no. 1, pp. 76–95, 2011.

84. La Marca A., Spada E., Grisendi V. et al (2012). Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *The European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 163, no. 2, pp. 180–184, 2012.
85. Deb S, Campbell BK, Pincott-Allen C et al (2012). Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39:574–580.
86. Dolleman M, Verschuren WM, Eijkemans MJ, et al (2013). Reproductive and lifestyle determinants of anti-Müllerian hormone in a large population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013b; 98:2106–2115.
87. Hudson PL, Dougas I, Donahoe P.K. et al (1990). An immunoassay to detect human müllerian inhibiting substance in males and females during normal development. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:16–22.
88. Oybek Rustamov, Alexander Smith, Stephen A. Roberts et al (2012), Anti-Müllerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability, *Human Reproduction*, Vol.27, No.10 pp. 3085–3091, 2012.
89. Stamatina Iliodromiti, Richard A. Anderson, and Scott M. Nelson (2015). Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Human Reproduction Update*, Vol.21, No.6 pp. 698–710, 2015.
90. Anckaert E, Öktem M, Thies A. (2016). Multicenter analytical performance evaluation of a fully automated anti-Müllerian hormone assay and reference interval determination. *Clinical Biochemistry* 49 (2016) 260–267.

91. Kumar A, Kalra B, Patel A. et al (2010). Development of a second generation anti-Müllerian hormone (AMH) ELISA. *J Immunol Methods* 2010; 362:51–59.
92. Hang Wun Raymond Li & Ernest Hung Yu Ng et al (2012). Correlation between three assay systems for anti-Müllerian hormone (AMH) determination. *J Assist Reprod Genet* (2012) 29:1443–1446.
93. Paul Welsh, Karen Smith, and Scott M. Nelson (2014). A single-centre evaluation of two new anti-Müllerian hormone assays and comparison the current clinical standard assay. *Human Reproduction*, Vol.29, No.5 pp. 1035–1041, 2014.
94. MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) (2013). Urgent Field Safety Notice—FSN 20434-3 AMH Gen II ELISA (REF A79765), 2013
95. Josef van Helde and Ralf Weiskirchen (2015). Performance of the two new fully automated anti-Müllerian hormone immunoassays compared with the clinical standard assay. *Human Reproduction*, Vol.30, No.8 pp. 1918–1926, 2015.
96. Gassner D, Jung R (2014). First fully automated immunoassay for anti-Müllerian hormone. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52:1143–52.
97. Kylie Pearson, Matthew Long, Josephine Prasad et al (2016). Assessment of the Access AMH assay as an automated, high-performance replacement for the AMH Generation II manual ELISA. *Reproductive Biology and Endocrinology* (2016) 14:8.
98. Beckman Coulter (2014). Using the Access AMH assay.
99. Emma D. Deeks (2015). Elecsys_ AMH Assay: A Review in Anti-Müllerian Hormone Quantification and Assessment of Ovarian. *Reserve Mol Diagn Ther* (2015) 19:245–249.

100. Josephine Hyldgaard, Pinar Bor (2015). Comparison of two different methods for measuring anti-mullerian hormone in a clinical series. *Reproductive Biology and Endocrinology* (2015) 13:107.
101. Scott M. Nelson, Ewa Pastuszek, Grzegorz Kloss et al (2015). Two new automated, compared with two enzyme-linked immunosorbent, antimüllerian hormone assays. *Fertil Steril*_ 2015; 104:1016–21.
102. Erbil Dogan, Emine Cagnur Ulukus, Emre Okyay, Caglan Ertugrul, Ugur Saygili, Meral Koyuncuoglu (2011). Retrospective analysis of follicle loss after laparoscopic excision of endometrioma compared with benign nonendometriotic ovarian cysts. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 114 (2011) 124–127.
103. Ozaki R, Kumakiri J, Tinelli A. et al (2016). Evaluation of factors predicting diminished ovarian reserve before and after laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas: a prospective cohort study. *Journal of Ovarian Research*, (2016) 9:37.
104. Akira Iwase, Wakana Hirokawa, Maki Goto et al (2010). Serum anti-Mullerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *Fertil Steril*_ 2010;94:2846–9
105. Hye Jin Chang, Sang Hoon Han, Jung Ryeol Lee et al (2010). Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Mullerian hormone levels. *Fertil Steril*_ 2010; 94:343–9.
106. Chiang et al (2015). The impact of previous ovarian surgery on ovarian reserve in patients with endometriosis. *BMC Women's Health* (2015) 15:74

107. Ludovico Muzii , Chiara Di Tucci, Mara Di Felicianoni (2014). The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta –analysis. *Human Reproduction*, Vol.29, No.10 pp. 2190 – 2198, 2014.
108. Atsuko Sugita, Akira Iwase, Maki Goto et al (2013). One-year follow-up of serum anti-mullerian hormone levels in patients with cystectomy: are different sequential changes due to different mechanisms causing damage to the ovarian reserve?. *Fertil Steril* 2013.
109. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
110. Bernard Rosner (2006), “*Fundamentals of Biostatistics*”, Harvard University 2006, tr. 334-335.
111. Ferraretti A, La Marca A, Fauser B et al (2011). ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human Reproduction*, Vol.26, No.7 pp. 1616–1624, 2011.
112. Johnny S, Younis, Moshe Ben-Ami et al (2015). The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal. *Journal of Ovarian Research* (2015) 8:76.
113. Beckman Coulter (2014). Access Immunoassay systems – Instructions for Use.
114. Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội (2016). Quy trình xét nghiệm hàm lượng AMH trong máu.

115. Mostaejeran F, Hamoush Z, Rouholamin S. (2015). Evaluation of antimullerian hormone levels before and after laparoscopic management of endometriosis. *Adv Biomed Res* 2015; 4:182.
116. Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K et al (2013). Prospective assessment of the impact of endometriosis and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Human Reproduction*, Vol.28, No.8, pp.2140–2145.
117. Tekla L, Margareta H, Claudia L et al (2015). Anti-Mullerian hormone reduction after ovarian cyst surgery is dependent on the histological cyst type and preoperative anti-Mullerian hormone levels. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 94 (2015) 183–190.
118. Michele Vignali, Mohamed Mabrouk, Erika Ciocca et al (2015). Surgical excision of ovarian endometriomas: Does it truly impair ovarian reserve? Long term anti-Müllerian hormone (AMH) changes after surgery. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol. 41, No. 11: 1773–1778, November 2015.
119. Chamnan T, Sakol M, Charintip S et al (2014). Antimullerian Hormone Changes after Laparoscopic Ovarian Cystectomy for Endometrioma Compared with the Nonovarian Conditions. *Minimally Invasive Surgery*, Volume 2014, Article ID 654856.
120. Dorota N, Iwona H, Kazimierz P et al (2015). Age-related trends in anti-Mullerian hormone serum level in women with unilateral and bilateral ovarian endometriomas prior to surgery. *Reproductive Biology and Endocrinology* (2015) 13:128.
121. Alborzi S, Keramati P, Younesi M. et al (2014). The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas. *Fertil Steril* 2014; 101; 427-34.

122. Kwon S, Kim S, Yun S et al (2014). Decline of serum anti mullerian hormone levels after laparoscopic ovarian cystectomy in endometrioma and other benign cysts: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2014; 101; 435-41.
123. Chen et al (2014). The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve and the exploration of related factors assessed by serum anti-Mullerian hormone: a prospective cohort study. *Journal of Ovarian Research* 2014, 7:108.
124. Hirokawa W, Iwase A, Goto M, (2011). The post-operative decline in serum anti-Mullerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis. *Hum Reprod*, 26: 904–910.
125. Lee DY, Young Kim N, Jae Kim M. (2011). Effects of laparoscopic surgery on serum anti-Mullerian hormone levels in reproductive-aged women with endometrioma. *Gynecol Endocrinol*, 27: 733–736.
126. Ercan C, Sakinci M, Duru N (2010). Antimullerian hormone levels after laparoscopic endometriom stripping surgery. *Gynecological Endocrinology*, June 2010; 26(6): 468–472.
127. Hội nội tiết sinh sản và vô sinh thành phố hồ chí minh (Hosrem) (2015). *Hướng dẫn lâm sàng về quản lý lạc tuyến nội mạc tử cung*. 2015.
128. Celik HG, Dogan E. Okyay E et al (2012). Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum anti mullerian hormone levels. *Fertil Steril* 2012;97:1472-8.
129. Kitajima M, Khan KN, Hiraki K et al (2011). Changes in anti mullerian hormone levels may predict damage to residual normal ovarial tissue after laparoscopic surgery for women with ovarian endometrioma. *Fertil Steril* 2011;95:2589-91.
130. Roustan A, Perrin J, Debals M et al (2015). Surgical diminished ovarian reserve after endometrioma cystectomy versus idiopathic DOR: comparison of in vitro fertilization outcome. *Hum Reprod*. 2015; 30: 840-7.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Đức Hình, Nguyễn Duy Ánh, Nguyễn Mạnh Trí (2016). “Thay đổi của Anti – Mullerian Hormone (AMH) sau mổ nội soi bóc nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng”, *Tạp chí Y học Thực Hành* - Số 4 năm 2016.
2. Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Đức Hình, Nguyễn Duy Ánh (2017). “Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi của anti – mullerian hormone sau mổ nội soi bóc nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng”, *Tạp chí Phụ Sản* - Tập 15 (Số 01) – năm 2017.

CÁC CHỮ VIẾT

Chữ viết tắt	Tiếng Việt	Tiếng Anh
DSL		Diagnostic Systems Lab
AFC	Đếm nang noãn thứ cấp	Antral Follicle Count
AMH	Hormone kháng ống Muller	Anti – Mullerian Hormone – Hormone
ASRM	Hiệp hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ	American Society for Reproductive Medicine
AUC	Diện tích dưới đường cong	Area Under the Curve
BMI	Chỉ số khối cơ thể	Body Mass Index
BN	Bệnh nhân	
BT	Buồng trứng	
DOR	Giảm dự trữ buồng trứng	Diminished Ovarian Reserve
E2		Estradiol
ESHRE	Hiệp Hội Sinh sản người và Phôi học Châu Âu	European Society of Human Reproduction and Embryology
FSH	Hormone kích thích nang noãn	Follicle Stimulating Hormone
GPB	Giải phẫu bệnh	
IOT		Immunoassays
IVF	Thụ tinh trong ống nghiệm	In Vitro Fertilization
KT	Kích thước	
LH	Hormone hoàng thể hóa	Luteinizing Hormone
LNMTTC	Lạc nội mạc tử cung	
NC	Nghiên cứu	
NPV	Giá trị chẩn đoán âm tính	Negative predictive value
NRS	Thang đánh giá điểm đau	Numerical Rating Scale
PPV	Giá trị chẩn đoán dương tính	Positive predictive value
ROC	Đường đặc trưng hoạt động	Receiver Operating Characteristic
Se	Độ nhạy	Sensitivity
Sp	Độ đặc hiệu	Specificity
VS	Vô sinh	

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng	3
1.1.1. Sinh bệnh học của nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng	3
1.1.2. Chẩn đoán nang LNMTC tại buồng trứng	5
1.1.3. Điều trị nang LNMTC tại buồng trứng	10
1.2. Các test dự trữ buồng trứng	15
1.2.1. Các test hormone đánh giá dự trữ buồng trứng	15
1.2.2. Siêu âm đánh giá dự trữ buồng trứng	17
1.2.3. So sánh giá trị của các test dự trữ buồng trứng	19
1.3. Anti – Mullerian Hormone (AMH)	21
1.3.1. Sinh lý học Anti – Mullerian Hormone	21
1.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến AMH	23
1.3.3. Các loại xét nghiệm AMH	27
1.4. Các nghiên cứu về thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ nội soi bóc nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng	31
1.4.1. Các nghiên cứu về nguyên nhân ảnh hưởng của phẫu thuật nội soi đến dự trữ buồng trứng	31
1.4.2. Các nghiên cứu đánh giá sự thay đổi dự trữ buồng trứng sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng	34
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	40
2.1. Đối tượng nghiên cứu	40
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn	40
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu	41
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	41

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	41
2.2.3. Quy trình nghiên cứu	42
2.2.4. Thu thập số liệu	44
2.2.5. Các tiêu chuẩn trong nghiên cứu.....	45
2.2.6. Sơ đồ nghiên cứu	47
2.3. Quy trình xét nghiệm AMH tự động hoàn toàn.....	48
2.3.1. Yêu cầu vật tư trang thiết bị máy móc.....	48
2.3.2. Kiểm tra chất lượng	48
2.3.3. Quy trình thực hiện.....	49
2.4. Phương pháp xử lý số liệu.....	51
2.4.1. Với các biến định lượng.....	51
2.4.2. Với các biến định tính.....	52
2.4.3. Đánh giá giá trị của một phương pháp chẩn đoán.....	52
2.5. Khống chế sai số và các yếu tố nhiễu	53
2.6. Đạo đức trong nghiên cứu	54
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	56
3.1. Thay đổi AMH sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng.....	56
3.1.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu.....	56
3.1.2. Diễn biến nồng độ AMH sau mổ.....	57
3.1.3. Nồng độ AMH trước và sau mổ	58
3.1.4. Mức độ giảm AMH sau mổ.....	59
3.2. Liên quan giữa sự thay đổi AMH sau mổ với các yếu tố	60
3.2.1. Liên quan với tuổi.....	60
3.2.2. Liên quan với BMI.....	61
3.2.3. Liên quan với tình trạng vô sinh.....	61
3.2.4. Liên quan với tình trạng đau	62
3.2.5. Liên quan với số bên có nang LNMTC	64

3.2.6. Liên quan với kích thước nang LNMTC	64
3.2.7. Liên quan với nồng độ AMH trước mổ	65
3.2.8. Liên quan với nồng độ CA125	67
3.2.9. Liên quan với thời gian mổ	67
3.2.10. Liên quan với mức độ LNMTC.....	68
3.2.11. Mô hình các yếu tố liên quan đến thay đổi AMH sau mổ	70
3.2.12. Dự báo giảm dự trữ buồng trứng sau mổ.....	75
3.2.13. Đánh giá sự hồi phục của AMH sau mổ 6 tháng	80
Chương 4: BÀN LUẬN.....	83
4.1. Bàn luận về phương pháp nghiên cứu	83
4.1.1. Đối tượng nghiên cứu	83
4.1.2. Cỡ mẫu nghiên cứu	83
4.1.3. Xét nghiệm AMH	84
4.2. Thay đổi AMH sau mổ nội soi bóc nang LNMTC tại buồng trứng.....	85
4.2.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu.....	85
4.2.2. Diễn biến nồng độ AMH sau mổ.....	87
4.2.3. Nồng độ AMH trước và sau mổ	88
4.2.4. Mức độ giảm AMH sau mổ.....	94
4.3. Liên quan giữa sự thay đổi AMH sau mổ với các yếu tố	96
4.3.1. Liên quan với tuổi.....	97
4.3.2. Liên quan với BMI.....	99
4.3.3. Liên quan với tình trạng vô sinh.....	100
4.3.4. Liên quan với tình trạng đau	101
4.3.5. Liên quan với số bên có nang LNMTC	102
4.3.6. Liên quan với kích thước nang LNMTC	104
4.3.7. Liên quan với nồng độ AMH trước mổ	105
4.3.8. Liên quan với nồng độ CA125	106

4.3.9. Liên quan với thời gian mổ	107
4.3.10. Liên quan với mức độ LNMTC.....	108
4.3.11. Mô hình các yếu tố liên quan đến thay đổi AMH sau mổ.....	109
4.3.12. Dự báo giảm dự trữ buồng trứng sau mổ.....	112
4.3.13. Đánh giá sự hồi phục của AMH sau mổ 6 tháng	115
4.4. Hạn chế của nghiên cứu	120
KẾT LUẬN.....	121
KIẾN NGHỊ.....	123
NHỮNG ĐÓNG GÓP CỦA NGHIÊN CỨU	
CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Phân loại giai đoạn LNMTC theo ASRM 1996	9
Bảng 1.2:	Tính ưu việt của các test dự trữ buồng trứng	19
Bảng 1.3:	Các Test dự trữ buồng trứng được khuyến cáo	21
Bảng 1.4:	Đặc điểm các loại xét nghiệm AMH	31
Bảng 2.1:	Các biến số trong nghiên cứu.....	44
Bảng 2.2:	Cách tính Se, Sp, PPV, NPV.....	53
Bảng 3.1:	Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu	56
Bảng 3.2:	Nồng độ AMH trước và sau mổ 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng	58
Bảng 3.3:	Mức độ giảm AMH sau mổ 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng.....	59
Bảng 3.4:	Liên quan giữa sự thay đổi AMH với tuổi	60
Bảng 3.5:	Liên quan giữa sự thay đổi AMH với nhóm tuổi.....	60
Bảng 3.6:	Liên quan giữa sự thay đổi AMH với BMI	61
Bảng 3.7:	Liên quan giữa sự thay đổi AMH với tình trạng vô sinh	61
Bảng 3.8:	Liên quan giữa sự thay đổi AMH với thời gian vô sinh	62
Bảng 3.9:	Thay đổi tình trạng đau sau mổ.....	62
Bảng 3.10:	Liên quan giữa sự thay đổi AMH với tình trạng đau trước mổ	63
Bảng 3.11:	Liên quan giữa sự thay đổi AMH với thời gian đau trước mổ .	63
Bảng 3.12:	Liên quan giữa sự thay đổi AMH với số bên có nang	64
Bảng 3.13:	Liên quan giữa thay đổi AMH với kích thước nang.....	64
Bảng 3.14:	Liên quan giữa mức độ giảm AMH với nhóm KT nang.....	65
Bảng 3.15:	Liên quan giữa sự thay đổi AMH với AMH0.....	66
Bảng 3.16:	Liên quan giữa sự thay đổi AMH với nồng độ CA125.....	67
Bảng 3.17:	Liên quan giữa sự thay đổi AMH với thời gian mổ.....	67
Bảng 3.18:	Liên quan giữa sự thay đổi AMH với điểm ASRM.....	68
Bảng 3.19:	Liên quan giữa sự thay đổi AMH với giai đoạn LNMTC.....	69

Bảng 3.20:	Kết quả kiểm định mô hình hồi quy tuyến tính đa biến.....	73
Bảng 3.21:	Kết quả hệ số beta chuẩn hóa của các biến trong mô hình.....	74
Bảng 3.22:	Kết quả mô hình hồi qui logistic đa biến phân tích mối liên quan giữa tình trạng giảm dự trữ BT sau mổ và các yếu tố nguy cơ	76
Bảng 3.23.	So sánh nguy cơ gây giảm dự trữ buồng trứng sau mổ của số bên có nang LNMTC.....	77
Bảng 3.24:	Điểm cắt của AMH0 dự báo giảm dự trữ BT sau mổ.....	78
Bảng 3.25:	Kiểm định mối liên quan giữa hồi phục và các yếu tố.....	80
Bảng 3.26:	Liên quan giữa sự hồi phục AMH sau mổ 6 tháng với dAMH1...	80
Bảng 3.27:	Điểm cắt của dAMH1 dự báo sự hồi phục của AMH.....	81
Bảng 4.1.	Cỡ mẫu nghiên cứu của một số tác giả.....	84
Bảng 4.2.	So Sánh đặc điểm chung với một số nghiên cứu	85
Bảng 4.3.	So sánh thay đổi AMH trước và sau mổ với nghiên cứu khác.	90
Bảng 4.4.	Yếu tố liên quan với thay đổi AMH sau mổ.....	96
Bảng 4.5.	Thay đổi AMH sau mổ theo số bên có nang LNMTC.....	103

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Nồng độ AMH trước và sau mổ.....	58
Biểu đồ 3.2:	Mức độ giảm AMH sau mổ	59
Biểu đồ 3.3:	Liên quan giữa nồng độ AMH sau mổ với AMH0	65
Biểu đồ 3.4:	Liên quan giữa mức độ giảm AMH sau mổ với AMH0	66
Biểu đồ 3.5:	Liên quan giữa thời gian mổ với số bên có nang LNMTC	68
Biểu đồ 3.6a:	Ma trận mối liên quan giữa dAMH1 với các yếu tố	70
Biểu đồ 3.6b:	Ma trận mối liên quan giữa dAMH3 với các yếu tố	70
Biểu đồ 3.6c:	Ma trận mối liên quan giữa dAMH6 với các yếu tố	70
Biểu đồ 3.7:	Mô hình chuyển dạng dữ liệu dAMH thành sqrttlamh	71
Biểu đồ 3.8:	Đường cong ROC biểu thị giá trị AMH0 dự báo DOR sau mổ ...	79
Biểu đồ 3.9:	Đường cong ROC biểu thị giá trị của dAMH1 tiên lượng sự hồi phục sau mổ 6 tháng	82

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1:	Sơ đồ nghiên cứu.....	47
Sơ đồ 3.1:	Diễn biến nồng độ AMH sau mổ	57
Sơ đồ 3.2:	Diễn biến tình trạng giảm dự trữ buồng trứng sau mổ.....	75

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Hình ảnh u dạng LNMTC tại buồng trứng qua siêu âm đường âm đạo	6
Hình 1.2: Các ứng dụng của AMH	20
Hình 1.3: Sự chế tiết của AMH từ buồng trứng	22
Hình 1.4: Liên quan giữa AMH với tuổi và sự chiêu mộ nang noãn	24

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Nguyễn Thị Thu Hà**, nghiên cứu sinh khóa 32, 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 PGS.TS. Nguyễn Đức Hình và PGS.TS. Nguyễn Duy Ánh.
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 10 tháng 12 năm 2017

Người viết cam đoan

Nguyễn Thị Thu Hà

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ THU HÀ

**ĐÁNH GIÁ SỰ THAY ĐỔI DỰ TRỮ BUÔNG TRỨNG
BẰNG ANTI-MULLERIAN HORMONE (AMH) SAU MỔ
NỘI SOI BÓC NANG LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG
TẠI BUÔNG TRỨNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN THỊ THU HÀ

**ĐÁNH GIÁ SỰ THAY ĐỔI DỰ TRỮ BUỒNG TRỨNG
BẰNG ANTI-MULLERIAN HORMONE (AMH) SAU MỔ
NỘI SOI BÓC NANG LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG
TẠI BUỒNG TRỨNG**

Chuyên ngành : Sản phụ khoa

Mã số : 62720131

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Nguyễn Đức Hình

PGS.TS. Nguyễn Duy Ánh

HÀ NỘI - 2017