

ĐÁNH GIÁ MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ FSH, E2, AMH HUYẾT THANH VÀ CHỈ SỐ AFC VỚI ĐÁP ỨNG KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG Ở BỆNH NHÂN THỤ TINH TRONG ống NGHIỆM

Lê Việt Nguyễn Sa⁽¹⁾, Cao Ngọc Thành⁽²⁾

(1) Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Trung Ương Huế, (2) Bộ môn Phụ Sản, Đại Học Y Dược Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Đánh giá dự trữ buồng trứng đóng vai trò quan trọng trong sự thành công của các chu kỳ kích thích buồng trứng – thụ tinh trong ống nghiệm. E2, FSH, AMH và AFC đã được chứng minh là có mối liên quan với đáp ứng kích thích buồng trứng trong hỗ trợ sinh sản. Tuy nhiên, giá trị tiên đoán đáp ứng kích thích buồng trứng của các yếu tố này còn chưa thống nhất.

Mục tiêu: So sánh giá trị tiên đoán của AMH, FSH, E2 và AFC trong đáp ứng kích thích buồng trứng ở bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm.

Phương pháp: nghiên cứu mô tả tiến cứu được thực hiện trên 53 bệnh nhân kích thích buồng trứng lần đầu bằng phác đồ GnRH-antagonist với rFSH + hp-hMG. Định lượng nồng độ AMH, FSH, E2 huyết thanh và siêu âm xác định AFC vào ngày 2 chu kỳ kinh. Kết cục đầu ra bao gồm: tổng liều FSH, nồng độ E2 đỉnh, số nang noãn đường kính từ 14mm ngày cho hCG, số nang bào thu được. Đánh giá mối liên quan giữa AMH, FSH, E2 và AFC với các thông số này.

Kết quả: Nồng độ AMH khác biệt giữa các nhóm đáp ứng buồng trứng kém, trung bình và cao ($1,19 \pm 0,39$ ng/mL; $3,41 \pm 1,82$; $6,55 \pm 2,07$ ng/mL; $p < 0,01$). Nồng độ FSH cơ bản cao ở nhóm đáp ứng kém so với 2 nhóm còn lại ($7,32 \pm 2,19$ vs $5,99 \pm 1,43$ mIU/m và $5,50 \pm 1,51$ mIU/mL; $p < 0,01$). AFC thấp ở nhóm đáp ứng kém so với 2 nhóm còn lại ($3,57 \pm 1,13$ vs $8,59 \pm 3,80$ và $10,57 \pm 3,41$; $p < 0,01$). Nồng độ E2 cơ bản không khác biệt giữa 3 nhóm đáp ứng buồng trứng. Số nang noãn đường kính 14mm và số nang bào thu được tương quan thuận chặt với nồng độ AMH ($r = 0,73$ và $r = 0,62$); với AFC ($r = 0,75$ và $r = 0,56$); tương quan nghịch nhẹ với nồng độ FSH cơ bản ($r = -0,37$ và $r = -0,42$) và không tương quan với nồng độ E2 cơ bản.

Kết luận: AMH và AFC liên quan chặt chẽ nhất với đáp ứng kích thích buồng trứng. AMH có giá trị dự báo đáp ứng buồng trứng kém, bình thường và quá mức. FSH cơ bản liên quan ít chặt chẽ với đáp ứng kích thích buồng trứng và chỉ có giá trị dự báo đáp ứng buồng trứng kém. E2 cơ bản không có mối liên quan nào với đáp ứng kích thích buồng trứng.

Abstract

EVALUATING THE RELATIONSHIPS BETWEEN SERUM LEVEL OF FSH, E2, AMH AND AFC WITH OVARIAN RESPONSE IN WOMEN UNDERGOING OVARIAN STIMULATION FOR IN-VITRO FERTILIZATION

Background: Optimal evaluation of ovarian reserve is essential for success of assisted reproductive technology (ART). Serum level of FSH, E2, AMH and AFC have been demonstrated to be correlated with ovarian response in ART. However, their predictive value remains somewhat controversial.

Objectives: This prospective study was designed to compare the predictive values of serum level of FSH, E2, AMH and AFC in ovarian response to ovarian stimulation for in vitro fertilization.

Materials & methods: 53 infertility women undergoing the first cycle of IVF were prospectively studied. On day 2 of the menstrual cycle, measurements of FSH, E2, AMH and ultrasound evaluation of antral follicle count (AFC) were performed. All patients underwent IVF treatment using GnRH antagonist protocol with rFSH and hp-hMG. The outcome measures were the total dose of FSH, the number of follicles ≥ 14 mm and peak Estradiol levels on the day of hCG, and the number of retrieved oocytes. The relationships between the serum level of FSH, E2, AMH AFC and these parameters were evaluated.

Results: There was a significant difference of serum AMH levels in poor responders, normal responders and high responders ($1,19 \pm 0,39$ ng/mL; $3,41 \pm 1,82$; $6,55 \pm 2,07$ ng/mL; $p < 0,01$). The serum basal FSH levels was significant higher in poor responders than in normal and in high responders ($7,32 \pm 2,19$ vs $5,99 \pm 1,43$ mIU/m và $5,50 \pm 1,51$ mIU/mL; $p < 0,01$). AFC was significant lower in poor responders than in the other groups ($3,57 \pm 1,13$ vs $8,59 \pm 3,80$ và $10,57 \pm 3,41$; $p < 0,01$). No significant differences were observed in the serum Estradiol levels in the different groups. The number of follicles ≥ 14 mm and the number of retrieved oocytes significantly strongly correlated with

AMH ($r = 0,73$ and $r = 0,62$); with AFC ($r = 0,75$ and $r = 0,56$); significantly weakly correlated with basal FSH levels ($r = -0,37$ and $r = -0,42$) but didn't correlate with basal Estradiol levels.

Conclusion: AMH and AFC correlates better than FSH and E2 with the ovarian response. AMH may offer

a better prognostic value for poor, normal and high response. Serum basal FSH correlates weakly with ovarian response, and predicts only poor response. There is not a correlation between serum basal Estradiol and ovarian response.

Đặt vấn đề

Sự thành công của các chu kỳ điều trị hỗ trợ sinh sản phụ thuộc vào việc huy động và phát triển được nhiều nang noãn dưới đáp ứng của kích thích buồng trứng bằng các hormon hướng sinh dục [21]. Khả năng đáp ứng của buồng trứng với hormon hướng sinh dục thể hiện qua số lượng nang noãn phát triển được gọi là dự trữ buồng trứng [12]. Dự trữ buồng trứng rất khác nhau giữa các cá thể [12]. Vì nhiều nguyên nhân, dự trữ buồng trứng của mỗi người ở mỗi thời điểm là khác nhau [2].

Việc đánh giá dự trữ và tiên đoán đáp ứng buồng trứng là quan trọng trước khi bắt đầu thực hiện kích thích buồng trứng [16]. Xác định đáp ứng buồng trứng cho phép các bác sĩ lâm sàng tối ưu hóa phác đồ kích thích buồng trứng, đạt được tối đa số nang noãn tiềm tàng, đồng thời hạn chế hủy chu kỳ điều trị do đáp ứng kém cũng như phòng tránh các tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân [13], [23]. Vì thế, cần có một biện pháp hoặc chất chỉ điểm hữu ích giúp đánh giá đáp ứng với kích thích buồng trứng trong hỗ trợ sinh sản [21].

Nhiều nghiên cứu về các yếu tố đánh giá dự trữ và đáp ứng của kích thích buồng trứng như tuổi, đếm số nang noãn thứ cấp, Hormon kích sinh nang noãn (FSH) và estradiol ngày 2-3 chu kỳ kinh đã được thực hiện. Hormon kháng ống Muller (AMH) là một chất chỉ điểm mới trong chỉ điểm dự trữ buồng trứng. Từ khi xuất hiện, AMH chứng tỏ độ chính xác cao hơn của mình với các yếu tố dự đoán đáp ứng buồng trứng đang được sử dụng [9], [16]. Tất cả các xét nghiệm mô tả dự trữ buồng trứng đều nhằm đo lường đoàn hệ nang noãn của buồng trứng [13]. Tuy nhiên các kết quả nghiên cứu này còn chưa đồng nhất. Độ chính xác và giá trị lâm sàng của một số yếu tố vẫn đang còn bàn cãi nhiều [1]. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm so sánh giá trị của các chỉ điểm trong dự đoán đáp ứng của KTBT-TTTON.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đây là một nghiên cứu mô tả tiến cứu được tiến hành từ 1/7/2012 đến 31/07/2013. Định lượng FSH

và E2 cơ bản, định lượng AMH huyết thanh và đo AMH vào ngày 2 của chu kỳ kinh thực hiện kích thích buồng trứng. Kích thích buồng trứng bằng rFSH và hp-hMG theo phác đồ GnRH-antagonist. Theo dõi đáp ứng buồng trứng bằng siêu âm đếm số lượng và đo kích thước nang noãn và nồng độ E2 trong máu. Thời điểm kết thúc nghiên cứu ở ngày chọc hút trứng sau khi đếm số noãn bào thu được.

Đối tượng

Bao gồm 53 phụ nữ có độ tuổi từ 18-45 tuổi, thực hiện kích thích buồng trứng – thụ tinh trong ống nghiệm lần đầu tiên, chu kỳ kinh tự nhiên và đồng ý tham gia vào nghiên cứu. Tiêu chuẩn loại trừ: chống chỉ định với Gonadotropins; hội chứng buồng trứng đa nang; có nang cơ nang ở chu kỳ kích thích buồng trứng; sử dụng thuốc nội tiết trong vòng 3 tháng trước kích thích buồng trứng; có rối loạn nội tiết ngoài sinh dục chưa kiểm soát được.

Phác đồ KTBT

Bệnh nhân được KTBT bằng phác đồ GnRH-antagonist. Tiêm rFSH (Follitrope; LG Science Life) phối hợp hp-hMG (Menopur; Ferring) hàng ngày từ ngày 2 chu kỳ kinh. Sự phát triển nang noãn được theo dõi bằng siêu âm và nồng độ LH và E2, bắt đầu từ ngày 4 kích thích buồng trứng, sau đó mỗi 1-2 ngày tùy thuộc vào kích thước nang noãn. Điều chỉnh liều có thể thực hiện từ ngày thứ 4 kích thích buồng trứng dựa trên những đánh giá lâm sàng. GnRH-antagonist (Orgalutran 0,25mg) tiêm dưới da hàng ngày khi có ít nhất 1 nang noãn có kích thước từ 14mm. Tiêu chuẩn tiêm hCG (Choragon 5000UI; Organon) là khi có ít nhất 2 nang noãn lớn nhất đạt 17mm. Chọc hút trứng được tiến hành 36 giờ sau tiêm hCG. Phân độ trưởng thành của trứng. Hủy chu kỳ điều trị khi có dưới 3 noãn phát triển hoặc nồng độ Estradiol ngày 6 <200pg/ml [3]. Phân loại đáp ứng buồng trứng dựa vào số noãn bào chọc hút được: đáp ứng kém (< 5 noãn), đáp ứng tốt (5-15 noãn) và đáp ứng quá mức (>15 noãn) [1].

Định lượng hormon và siêu âm

Mẫu máu xét nghiệm được lấy 2ml trong ống nghiệm không tráng heparin, trong khoảng 7h30-

8h30 sáng, để lắng tự nhiên và được định lượng trong vòng 2h sau khi lấy máu. Trong nghiên cứu này mẫu huyết thanh được phân làm 2 mẫu nhỏ. Một mẫu dùng để định lượng ngay nồng độ FSH và E2. Mẫu còn lại được trữ đông ở -200C để định lượng AMH sau này. Các mẫu huyết thanh trữ đông của mỗi bệnh nhân được nhóm lại và định lượng AMH cùng một lần trong vòng 6 tháng sau khi cất mẫu máu.

Định lượng nồng độ FSH và E2 theo phương pháp miễn dịch vi hạt hóa phát quang (CMIA); trên máu miễn dịch tự động ARCHITECT ir 1000 của hãng ABOTT và test kit của hãng. Thời gian đo là 30 phút. Định lượng nồng độ AMH trên máy miễn dịch tự động EVOLIS TWIN PLUS theo phương pháp hấp thụ miễn dịch gắn enzym (ELISA) bằng test kit của hãng BIORAD, thời gian đo 240 phút.

Siêu âm được thực hiện trên máy Siemens Sonoline Adara đầu dò âm đạo tần số 6,5MHz, đầu dò bụng tần số 3,5 MHz.

Yếu tố đánh giá kết quả

Kết quả đầu ra bao gồm: tổng liều FSH, nồng độ đỉnh E2, số nang noãn đường kính từ 14mm ngày tiêm hCG, số noãn bào chọc hút được; phân loại đáp ứng buồng trứng: kém (< 5 noãn), tốt (5-15 noãn) và quá mức (> 15 noãn).

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm bệnh nhân	Giá trị
Tuổi (Trung bình ± SD)	32,9 ± 4,9
Thời gian mong con (Trung bình ± SD)	5,2 ± 2,8
Phân loại vô sinh	
Nguyên phát	73,6%
Thứ phát	36,4%
Nguyên nhân vô sinh	
Nguyên nhân do nữ giới	13,2 %
Nguyên nhân do nam giới	54,7 %
Nguyên nhân phối hợp	3,8 %
Không rõ nguyên nhân	28,3 %
FSH cơ bản (mIU/mL) (trung bình ± SD)	6,10 ± 1,60
E2 cơ bản (pg/mL) (trung bình ± SD)	31,67 ± 15,30
AMH (ng/mL) (trung bình ± SD)	3,53 ± 2,21
AFC (trung bình ± SD)	8,19 ± 3,97

Bảng 2. Đáp ứng kích thích buồng trứng

Đặc điểm (trung bình ± SD)	Giá trị
Tổng liều FSH (IU)	2272,55 ± 699,17
Thời gian KTBT (ngày)	9,02 ± 0,91
Nồng độ đỉnh Estradiol (pg/mL)	2757,10 ± 1461,38
Số NN đường kính 14mm ngày tiêm hCG	9,12 ± 4,97
Số noãn bào	10,06 ± 4,90
Số MII	7,73 ± 4,32

Phân tích thống kê

So sánh trị số trung bình của nồng độ FSH, E2, AMH và AFC giữa các nhóm đáp ứng kém, tốt và quá mức bằng t test, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Tính hệ số tương quan (r) Pearson và phương trình hồi quy tuyến tính giữa AMH, FSH, E2 với tổng liều FSH và với nồng độ đỉnh E2. Tính hệ số tương quan (r) Spearman giữa AMH, FSH, E2 với số nang noãn đường kính 14mm và số noãn bào thu được; giữa AFC với các thông số đánh giá đáp ứng KTBT. Trong đó $|r| > 0,7$: tương quan rất chặt; $0,5 < |r| \leq 0,7$: tương quan chặt; $0,3 < |r| \leq 0,5$: tương quan trung bình và $|r| \leq 0,3$: tương quan yếu.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

Kết quả

Tổng cộng có 53 bệnh nhân điều trị KTBT-TTTON được đưa vào nghiên cứu. Trong đó có 2 bệnh nhân không được chọc hút trứng vì đáp ứng buồng trứng kém (< 3 noãn phát triển). Tuy nhiên những bệnh nhân hủy chu kỳ điều trị này vẫn được phân tích thống kê trong mẫu, với kết cục chính là đánh giá đáp ứng với kích thích buồng trứng. Đặc điểm bệnh nhân được tóm tắt trong Bảng 1. Tuổi trung bình các bệnh nhân nữ trong nghiên cứu này là $32,9 \pm 4,9$ tuổi. Nồng độ FSH cơ bản trung bình là $6,10 \pm 1,60$ mIU/mL, nồng độ E2 cơ bản trung bình là $31,67 \pm 15,30$ pg/mL. Nồng độ AMH trung bình là $3,53 \pm 2,21$ ng/mL. AFC trung bình là $8,19 \pm 3,97$.

Bảng 3. Liên quan giữa nồng độ hormon AMH, FSH, E2 và AFC với đáp ứng kích thích buồng trứng

Giá trị trung bình	Đáp ứng kém ¹ (< 5 noãn) (n= 7)	Đáp ứng tốt ² (5-15 noãn) (n= 39)	Đáp ứng quá mức ³ (>15 noãn) (n= 7)
AMH (ng/mL)	1,19 ± 0,39*	3,41 ± 1,82*	6,55 ± 2,07*
FSH (mIU/mL)	7,32 ± 2,19**	5,99 ± 1,43	5,50 ± 1,51
E2 (pg/mL)	37,00 ± 18,83	30,59 ± 15,56	32,37 ± 10,05
AFC	3,57 ± 1,13*	8,59 ± 3,80	10,57 ± 3,41

*: khác biệt có ý nghĩa thống kê với 2 nhóm còn lại; $p < 0,01$

** : khác biệt có ý nghĩa thống kê với 2 nhóm còn lại; $p < 0,05$.

Bảng 3. Tương quan giữa AMH, FSH, E2 và AFC ngày 2 chu kỳ kinh với các thông số đánh giá đáp ứng kích thích buồng trứng

	Tổng liều		Nang ≥14mm		E2 đỉnh	
	r	p	r	p	r	p
AMH	-0,428	< 0,01	0,73	< 0,01	0,35	< 0,05
FSH	0,49	< 0,01	- 0,37	< 0,01	-0,16	> 0,05
E2	-0,13	> 0,05	-0,11	> 0,05	-0,48	> 0,05
AFC	-0,33	< 0,05	0,75	< 0,01	0,58	< 0,01

Trong 53 bệnh nhân được thực hiện kích thích buồng trứng-thụ tinh trong ống nghiệm, có 7 bệnh nhân có <5 noãn chọc hút được (đáp ứng buồng trứng kém), 39 bệnh nhân thu được từ 5-15 noãn (đáp ứng buồng trứng tốt) và 7 bệnh nhân có >15 noãn (đáp ứng buồng trứng quá mức). Đáp ứng kích thích buồng trứng được trình bày trong bảng 2. Tổng liều FSH trung bình là $2272,55 \pm 699,17$ IU. Số noãn bào thu được là $10,06 \pm 4,90$ noãn.

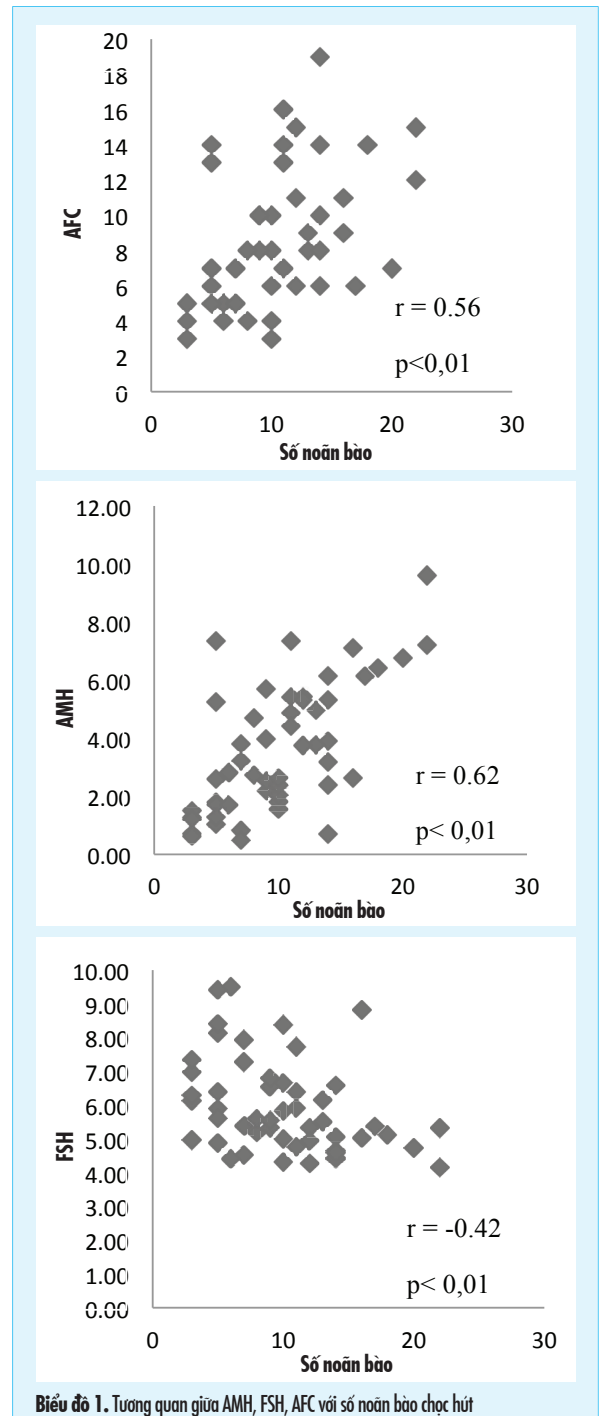
Bảng 3 cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của nồng độ AMH giữa các nhóm đáp ứng kém, tốt và quá mức. Nồng độ AMH rất thấp ở nhóm đáp ứng kém, cao hơn ở nhóm đáp ứng tốt và rất cao ở nhóm đáp ứng quá mức (giá trị nồng độ AMH trung bình ở các nhóm lần lượt là $1,19 \pm 0,39$ ng/mL; $3,41 \pm 1,82$ ng/mL và $6,55 \pm 2,07$ ng/mL; $p < 0,001$). AFC ngày 2 trung bình thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm đáp ứng kém so 2 nhóm còn lại ($3,57 \pm 1,13$ vs $8,59 \pm 3,80$ và $10,57 \pm 3,41$; $p < 0,05$) tuy nhiên giữa nhóm đáp ứng trung bình và đáp ứng quá mức khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nồng độ FSH cơ bản cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm đáp ứng kém so với nhóm đáp ứng tốt và quá mức ($7,32 \pm 2,19$ mIU/mL vs $5,99 \pm 1,43$ mIU/mL và $5,50 \pm 1,51$ mIU/mL; $p < 0,05$). Ngược lại, nồng độ E2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm đáp ứng buồng trứng ($p > 0,05$).

Tương quan giữa AMH, FSH, E2 và AFC với đáp ứng kích thích buồng trứng được thể hiện trong bảng 4. AMH và AFC tương quan nghịch yếu với tổng liều FSH ($r = -0,428$; $p < 0,01$ và $r = -0,33$; $p < 0,05$). FSH tương quan thuận tương đối chặt với tổng liều FSH ($r = 0,49$; $p < 0,01$). AFC và AMH tương quan thuận rất chặt với số nang noãn đường kính từ 14mm ngày tiêm hCG ($r = 0,75$ và $r = 0,73$; $p < 0,01$). Nồng độ E2 cơ bản không có sự tương quan nào với đáp ứng kích thích buồng trứng ($p > 0,05$).

Số lượng noãn bào chọc hút được tương quan thuận chặt chẽ nhất với AMH, sau đó là AFC ($r = 0,62$ và $r = 0,56$; $p < 0,01$). FSH tương quan nghịch tương đối chặt với số noãn bào chọc hút ($r = -0,42$; $p < 0,01$) (Biểu đồ 1). Ngược lại, nồng độ cơ bản E2 không tương quan với số noãn bào thu được ngày chọc hút trứng.

Bàn luận

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận có mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ huyết thanh AMH với đáp ứng kích thích buồng trứng. Nồng độ AMH rất thấp trong nhóm đáp ứng kém, trung bình trong nhóm đáp ứng tốt và rất cao trong nhóm đáp



Biểu đồ 1. Tương quan giữa AMH, FSH, AFC với số noãn bào chọc hút

ứng quá mức với $p < 0,01$. Kết quả chúng tôi tương đồng với nhiều tác giả khác trên thế giới, kết luận AMH có thể dự đoán tốt đáp ứng buồng trứng, bao gồm cả dự đoán đáp ứng buồng trứng kém, tốt và quá mức [1], [17], [19], [24]; mặc dù tiêu chuẩn đáp ứng buồng trứng và các kỹ thuật xét nghiệm AMH

trong các nghiên cứu này là khác nhau. AMH là glycoprotein được sản xuất từ tế bào hạt của nang noãn sơ cấp, tiền hốc và có hốc ở giai đoạn sớm. Các nang noãn có hốc tiếp tục tiết AMH cho đến giai đoạn có kích thước khoảng 4-6mm [15], [25]. Sau đó các nang noãn ở buồng trứng bắt đầu nhạy cảm với FSH từ giai đoạn này trở đi. Nồng độ AMH cao liên quan đến số lượng lớn hơn các nang noãn bước vào giai đoạn chiều mộ và huy động dưới tác dụng của FSH, do đó AMH là chất chỉ điểm tốt của đáp ứng kích thích buồng trứng [25].

FSH, trong nghiên cứu này, chỉ có giá trị dự đoán đáp ứng buồng trứng kém, thể hiện qua nồng độ FSH trung bình ở nhóm đáp ứng kém ($7,32 \pm 2,19$ mIU/mL) cao hơn ở hai nhóm còn lại với $p < 0,05$. Nhiều nghiên cứu của các tác giả khác cũng ghi nhận kết quả tương tự, kết luận FSH có giá trị dự báo đáp ứng buồng trứng muộn, chỉ có giá trị dự đoán đáp ứng buồng trứng kém chứ không có giá trị dự đoán đáp ứng buồng trứng quá mức, hơn nữa ngưỡng dự báo là rất cao [13], [14], [23]. Ngược lại, Lee E.J lại không nhận thấy có sự khác biệt giữa nồng độ FSH cơ bản giữa các nhóm đáp ứng buồng trứng [19].

Nồng độ E2 cơ bản trong nghiên cứu này không khác biệt giữa các nhóm đáp ứng kích thích buồng trứng kém, tốt, quá mức. Kết quả của chúng tôi tương đồng với kết quả của nhiều tác giả khác [12], [23]. Tuy nhiên, Yassin lại nhận thấy nồng độ E2 cao hơn có ý nghĩa ở nhóm đáp ứng kém so với các nhóm còn lại [24].

Trong nghiên cứu này, AFC ở nhóm đáp ứng buồng trứng kém thấp hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm có đáp ứng buồng trứng tốt và quá mức với $p < 0,05$. Kết quả này tương đồng với một loạt các nghiên cứu khác khi so sánh AFC giữa nhóm đáp ứng kém và đáp ứng bình thường [12], [23], [25].

Nồng độ cơ bản của FSH, LH và E2 là các chất chỉ điểm tốt dự đoán đáp ứng buồng trứng [7]. Ghi nhận như các nghiên cứu khác, Jurema và cộng sự nhận thấy ngoại trừ LH, nồng độ FSH, E2 cơ bản thấp hơn ở các chu kỳ đáp ứng bình thường. Nghiên cứu này cũng bắt đầu đưa ra một giá trị nghiêm ngặt của FSH (8mIU/mL) mà ở ngưỡng này bệnh nhân nên được xếp vào nhóm có tiên lượng kém đáp ứng buồng trứng [7].

Nhiều nghiên cứu sau đó khẳng định AFC tốt hơn các hormone nội tiết trong dự đoán đáp ứng buồng trứng như FSH, E2, Inhibin B [11], [25]. Nhiều nghiên cứu chỉ ra AFC liên quan đến nhiều chỉ số đánh giá dự trữ buồng trứng khác như tuổi, AMH, FSH, Inhibin

B [6], [25]. Không ngạc nhiên khi AFC thể hiện dự trữ buồng trứng tốt hơn FSH vì nồng độ cơ bản FSH chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố và nhạy cảm với sự biến đổi lớn [11]. Giá trị FSH có khả năng thay đổi và có thể khác nhau khi đo ở những chu kỳ khác nhau [14]. Do đó, nồng độ FSH chỉ có thể là phương pháp gián tiếp phản ánh kích thước đàn hệ nang noãn. AFC, thay vào đó, nên được xem là một sự phản ánh trực tiếp dự trữ buồng trứng và được nhận thấy là ổn định về tính biến thiên giữa các chu kỳ [11].

AMH, từ khi xuất hiện, đã thể hiện nhiều ưu điểm trong việc đánh giá dự trữ buồng trứng [2], [17]. Nồng độ của AMH trong máu được ghi nhận tùy theo số lượng và hoạt động của các nang noãn nhỏ [8], giảm trong suốt đời phụ nữ và không còn ở tuổi mãn kinh [16]. Nồng độ AMH huyết thanh được chứng minh là giảm dần trong quá trình phát triển của nhiều nang noãn, phản ánh sự giảm đáng kể của các nang thứ cấp nhỏ [17]. Nhiều nghiên cứu ghi nhận AMH tương quan với tuổi, AFC, nồng độ FSH cơ bản [10], [25]. Tương tự AFC, AMH cũng được chứng minh liên quan chặt với tình trạng nang noãn của buồng trứng. Một nghiên cứu tổng hợp từ hơn 20 nghiên cứu cho thấy AMH tốt hơn FSH, LH, E2 và Inhibin B trong dự đoán đáp ứng buồng trứng trong các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm [18].

AFC và AMH được xem là hai yếu tố cơ bản để tiên đoán đáp ứng buồng trứng [5], [13]. Có ít nghiên cứu so sánh giá trị giữa AMH và AFC trong dự đoán số noãn chọc hút được và kết quả cũng không thống nhất. Có 2 nghiên cứu ghi nhận AMH tốt hơn AFC [7], [20], 2 nghiên cứu cho rằng AMH kém hơn AFC [6], [15] và một số nghiên cứu khác báo cáo 2 yếu tố này có giá trị tương đương trong dự đoán số noãn thu được [1]. Gần đây, một nghiên cứu tổng hợp so sánh giá trị giữa nồng độ AMH huyết thanh và AFC như một test dự đoán đáp ứng kém buồng trứng và thai diễn tiến sau TTTON. Tổng cộng có 13 nghiên cứu tìm thấy báo cáo về AMH và 17 báo cáo về AFC, đường cong ROC chỉ ra rằng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa AMH và AFC nhưng AMH có giá trị ít nhất là như AFC trong dự báo đáp ứng kém buồng trứng [17].

Trong nghiên cứu tổng hợp gần đây nhất, Fleming kết luận AMH là chỉ số đáng tin cậy nhất trong đánh giá dự trữ buồng trứng và tiên đoán đáp ứng buồng trứng khi kích thích với FSH [9]. Hơn nữa, định lượng AMH có khả năng ứng dụng lâm sàng cao do nồng độ AMH được ghi nhận không thay đổi trong chu kỳ kinh nguyệt [22], khi người phụ nữ mang thai, đang điều trị với GnRH đồng vận [1] hay dùng thuốc ngừa thai ngắn hạn. AMH có thể xét nghiệm bất cứ thời điểm

nào, trong khi AFC và các chất chỉ điểm khác phải thực hiện ở đầu chu kỳ kinh. AFC có giá trị dự báo dự trữ buồng trứng thấp ở các bệnh nhân có phẫu thuật tại buồng trứng trước đó, các bệnh nhân có lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng [18]. Vì vậy, cho đến nay, AMH là một chất chỉ điểm hữu ích, thuận tiện và đầy hứa hẹn trong đánh giá dự trữ buồng trứng và dự báo đáp ứng với kích thích buồng trứng.

Tài liệu tham khảo

1. Vương Thị Ngọc Lan (2012), "Vai trò của AMH trong dự đoán đáp ứng buồng trứng ở các chu kỳ điều trị thụ tinh trong ống nghiệm", Sản phụ khoa - Từ bằng chứng tới thực hành, tập 3, tr. 113-123.
2. Nguyễn Thị Ngọc Phương (2012), "Anti-Mullerian Hormone và các ứng dụng trong sức khỏe sinh sản", Nội tiết sinh sản, Nhà xuất bản Y học, tr. 21-44.
3. Cao Ngọc Thành, Lê Minh Tâm (2011), "Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng", Nội tiết phụ khoa và y học sinh sản, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 27-42, 136-162, 254-271.
4. Broer S.L, Mol B.W, Hendriks D., Broekmans F.J (2009), "The role of anti-Mullerian Hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with antral follicle count", Fertility and Sterility, 91(3), pp. 705-14.
5. Broer S.L, Dolleman M., Opmeer B.C et al (2011), "AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis", Hum Reprod Update, 17(1), pp. 46-54.
6. Eldar-Geva T., Ben-Chetrit A., Spitz I.M. et al (2005), "Dynamic assays of inhibin B, anti-mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome", Hum Reprod, 20(11), pp. 3178-3183.
7. Ficicioglu C., Kutlu T., Baglam E., et al (2005), "Early follicular anti-mullerian hormone as an indicator of ovarian reserve", Fertility and Sterility, 85(3), pp. 592-596.
8. Fleming R., Deshpande N., Traynor I, Yates R.W (2006), "Dynamics of FSH-induced follicular growth in subfertile women: relationship with age, insulin resistance, oocyte yield and anti-Mullerian hormone", Hum Reprod, 21, pp. 1436-1441.
9. Fleming R., Broekmans F., Calhaz-Jorge C. et al (2013), "Can anti-mullerian hormone concentrations be used to determine gonadotrophin dose and treatment protocol for ovarian stimulation?", Reproductive BioMedicine Online, (26), pp. 431-439.
10. Goksedef B. P, Idis N., Gorgen H. et al (2010), "The correlation of the antral follicle count and serum anti-Mullerian hormone", J Turkish-German Gynecol Assoc, 11, pp. 212-5.
11. Hendriks D.J, Mol B.W, Bancsi L.F et al (2005), "Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: A meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level", Fertility and Sterility, 83(2), pp. 291-301.
12. Himabindu Y., Sriharibaru M., Gopinathan K. et al (2013), "Anti-Mullerian hormone and antral count as predictors of ovarian response in assisted reproduction", J Hum Reprod Sci, 6, pp. 27-31.
13. Jayaprakasam K., Campbell B., Hopkisson J. et al (2008), "A prospective, comparative analysis of anti-mullerian hormone, inhibin B and three-dimensional ultrasound determinants of

Kết luận

AMH và AFC liên quan chặt chẽ nhất với đáp ứng kích thích buồng trứng. AMH có giá trị dự báo đáp ứng buồng trứng kém, bình thường và quá mức. FSH cơ bản liên quan ít chặt chẽ với đáp ứng kích thích buồng trứng và chỉ có giá trị dự báo đáp ứng buồng trứng kém. E2 cơ bản không có mối liên quan nào với đáp ứng kích thích buồng trứng.

ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation", Fertility and Sterility, 94(3), pp. 855-864.

14. Kwee J., Schats R., McDonnell J. et al (2004), "Intercycle variability of ovarian reserve tests: results of a prospective randomized study", Hum Reprod, 19(3), pp. 590-594.

15. Kwee J., Schats R., McDonnell J. et al (2008), "Evaluation of anti-mullerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve", Fertility and Sterility, 90(3), pp. 737-743.

16. La Marca A., Giulini S., Tirelli A. et al (2006), "Anti-mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology", Hum Reprod, 22(3), pp. 776-771.

17. La Marca A., Broekmans F.J., Volpe A. et al (2009), "Anti-mullerian hormone (AMH): what we do still to know?", Hum Reprod, 24(9), pp. 2264-2275.

18. La Marca A., Sighinolfi G., Radi D. et al (2010), "Anti-Mullerian Hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology", Hum Reprod Update, 16(2), pp. 113-130.

19. Lee J.E., Lee J.R., Jee B.C et al (2012), "Clinical application of anti-Mullerian hormone as a predictor of controlled ovarian hyperstimulation outcome", Clin Exp Reprod Med, 39(4), pp. 176-181.

20. McIlveen M., Skull J.D, Ledger W.L. (2007), "Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population", Hum Reprod, 22, pp. 778-785.

21. Penarrubia J., Fabreque F., Manau D. et al (2004), "Basal and stimulation day 5 anti-mullerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropin treatment", Hum Reprod, 20(4), pp. 915-922.

22. Streulli I., Fraisse T., Chapron C. et al (2009), "Clinical uses of anti-Mullerian hormone assays: pitfalls and promises", Fertility and Sterility, 91, pp. 226-230.

23. Wu Cheng Hsuan, Chen Y.C., Wu H.H. et al. (2009), "Serum anti-Mullerian hormone predicts ovarian response and cycle outcome in IVF patients", J Assist Reprod Gene, 26(7), pp. 383-389.

24. Yassin M.M., Sharif F.A. et al (2013), "Anti-mullerian hormone as a predictor of ovarian reserve and ovarian response in IVF women from Gaza strip", Iran J Reprod Med, 11(4), pp. 261-266.

25. Yong P.Y.K, Baird D.T, Thong K.J et al (2003), "Prospective analysis of the relationships between the ovarian follicle cohort and basal FSH concentration, the inhibin response to exogenous FSH and ovarian follicle number at different stages of the normal menstrual cycle and after pituitary down-regulation", Hum Reprod, 18(1), pp. 35-44.