TỈ LỆ VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐÁP ỨNG NHIỀU VỚI KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

Vương Thị Ngọc Lan, Võ Minh Tuấn
Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TPHCM

Tóm tắt

Giới thiệu: *Đáp ứng nhiều với kích thích buồng trứng (KTBT) là yếu tố nguy cơ chính của quá kích buồng trứng (QKBT). Xác định các yếu tố liên quan đến đáp ứng nhiều giúp chọn lựa phác đồ điều trị phù hợp, tránh QKBT cho các bệnh nhân này.*

Mục tiêu: *Xác định tỉ lệ và các yếu tố liên quan đến đáp ứng nhiều với KTBT.*

Phương pháp: *Nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu trên 820 bệnh nhân. Đáp ứng nhiều được chẩn đoán là > 15 noãn chọc hút được. Phân tích đường cong ROC và hồi qui logistic được thực hiện để tìm các yếu tố liên quan với đáp ứng nhiều.*

Kết quả: *Tỉ lệ đáp ứng nhiều là 21,8%. AMH, FSH và AFC là 3 yếu tố tiên lượng độc lập có ý nghĩa thống kê cho đáp ứng nhiều. AMH > 3,57 ng/ml (độ nhạy 83,7%, độ đặc hiệu 79,8%); FSH ≤ 7,36 IU/L (độ nhạy 88,4%, độ đặc hiệu 46,9%) và AFC > 12 (độ nhạy 76,2%, độ đặc hiệu 81,7%) dự đoán đáp ứng nhiều.*

Kết luận: *Thực hiện xét nghiệm AMH, FSH và AFC trước điều trị giúp tiên lượng và lựa chọn phác đồ KTBT phù hợp cho các bệnh nhân có nguy cơ đáp ứng buồng trứng nhiều, tránh quá kích buồng trứng cho các bệnh nhân này.*

Từ khóa: *AMH, FSH, AFC, đáp ứng nhiều với kích thích buồng trứng*

Abstract

THE PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS OF HYPER-RESPONSE IN IN-VITRO FERTILIZATION

Introduction: *Hyper-response is a primary risk factor for ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Prediction of hyper-response is vital for choosing an appropriate controlled ovarian stimulation (COS) protocol to avoid OHSS in these patients.*

Objectives: *To identify the prevalence and the associated factors of hyper-response.*

Methods: *A prospective cohort study was conducted on 820 patients. Hyper-response was diagnosed when patients had > 15 oocytes retrieved. ROC curves and logistic regression analyses were performed to identify the associated factors of hyper-response.*

Results: *The rate of hyper-response was 21.8%. AMH, FSH and AFC were the 3 significant independent prognostic factors for hyper-response. AMH > 3.57 ng/ml (sensitivity: 83.7%, specificity: 79.8%); FSH ≤ 7.36 IU/L (sensitivity: 88.4%, specificity: 46.9%) và AFC > 12 (sensitivity: 76.2%, specificity: 81.7%) predicted hyper-response.*

Conclusion: *Pre-treatment AMH, FSH and AFC tests can be used to predict patients who are at risk of hyper-response, choosing an appropriate protocol for COS in these patients to avoid OHSS.*

Keywords: *AMH, FSH, AFC, hyper-response*

Đặt vấn đề

Đáp ứng nhiều với kích thích buồng trứng (KTBT) là từ dùng để chỉ các trường hợp có số noãn thu được nhiều sau khi buồng trứng được kích thích với phác đồ chuẩn. Tùy theo nghiên cứu mà tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng nhiều được sử dụng là >15 noãn [1] hay >20 noãn [2]. Dự đoán bệnh nhân nào có nguy cơ đáp ứng buồng trứng nhiều có ý nghĩa quan trọng vì đáp ứng buồng trứng nhiều là yếu tố nguy cơ chính của quá kích buồng trứng (QKBT) - là một trong những biến chứng trầm trọng của KTBT và có thể đe dọa tính mạng của bệnh nhân [1]. Thụ tinh trong ống nghiệm ở Việt Nam ngày càng phát triển với số chu kỳ điều trị hàng năm ngày càng tăng. Việc xác định các yếu tố liên quan đến đáp ứng buồng trứng nhiều giúp chọn lựa phác đồ điều trị phù hợp, tăng hiệu quả và giảm biến chứng cho bệnh nhân. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu "Xác định tỉ lệ đáp ứng nhiều và các yếu tố liên quan đến đáp ứng nhiều với KTBT ở bệnh nhân người Việt Nam thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm".

Phương pháp nghiên cứu

1. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu.

2. Đối tượng nghiên cứu:

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Vương Thị Ngọc Lan, email: drlan@yahoo.com.vn
Ngày nhận bài (received): 27/12/2013. *Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):* 09/02/2014. *Ngày bài báo được chấp nhận đăng (accepted):* 10/02/2014

• *Tiêu chuẩn nhận:*

-Tuổi ≤ 45, BMI ≤ 25 kg/m2

- KTBT làm TTTON lần đầu bằng phác đồ GnRH đối vận, có chọc hút noãn

- Đồng ý tham gia vào nghiên cứu

• *Tiêu chuẩn loại*

- Có sử dụng thuốc KTBT trong vòng 2 tháng trước lần điều trị này

- Hội chứng buồng trứng đa nang, hiện đang có u buồng trứng, u lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng, rối loạn nội tiết như tăng Prolactin máu, bệnh lý tuyến giáp, suy tuyến yên

3. Địa điểm và thời gian tiến hành nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại Đơn vị Hỗ trợ sinh sản Bệnh viện An Sinh từ 12/2012 đến 12/2013.

4. Phương pháp tiến hành

• *Chọn bệnh nhân và khảo sát cơ bản*: Các bệnh nhân có chỉ định thụ tinh ống nghiệm, được thực hiện các khảo sát thường qui cho kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON). Nếu thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu, bệnh nhân được giải thích về nghiên cứu và ký cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu. Thông tin nền của bệnh nhân được khảo sát bằng bảng câu hỏi.

• *Đo lường AMH, FSH và AFC:* được thực hiện vào ngày 2 của chu kỳ kinh. Định lượng FSH được thực hiện bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang (Electrochemilunescence, Roche, Đức). Định lượng AMH trong máu được thực hiện sử dụng AMH Gen II Elisa assay (Beckman Coulter, Mỹ). Đếm AFC được thực hiện bằng siêu âm đầu dò âm đạo với tần số 7,5 MHz (Capasee II, Toshiba, Nhật).

• *Kích thích buồng trứng, chọc hút noãn và chuyển phôi:* KTBT được thực hiện với phác đồ GnRH đối vận. Liều đầu FSH được xác định dựa trên tuổi của bệnh nhân, < 36 tuổi nhận liều đầu 225 IU/ngày, ≥ 36 tuổi nhận liều đầu 300 IU/ngày [2]. Khi có ít nhất 2 nang ≥ 17mm, hCG được sử dụng để gây trưởng thành noãn. Nếu có hơn 20 nang phát triển, GnRH đồng vận 0,2mg (Triptorelin, Beaufour Ipsen, Pháp) được tiêm thay cho hCG. Chọc hút noãn được tiến hành 36 giờ sau khi tiêm thuốc gây trưởng thành noãn. Thụ tinh được thực hiện bằng phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI). Chuyển phôi được thực hiện 2 ngày sau chọc hút noãn.

5. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức ước lượng một tỉ lệ trong một quần thể. Tỉ lệ mất mẫu dự đoán là 10%.

$$n = \frac{z^2{}_{(1-\alpha/2)}\, p(1-p)}{d^2}$$

Với: α = 0,05, $Z_{1-\alpha/2}$ = 1.96; d là độ chính xác tuyệt đối, d = 0,05.

P là tỷ lệ phần trăm mong đợi của đáp ứng nhiều với KTBT, p = 24,4% [3]

Thay vào công thức ta có n = 703, điều chỉnh mất mẫu 10%, cỡ mẫu tối thiểu là 782.

Cách chọn mẫu: Chọn tất cả bệnh nhân thực hiện thụ tinh ống nghiệm thỏa các tiêu chuẩn nhận mẫu tại đơn vị Hỗ trợ sinh sản Bệnh viện An Sinh trong thời gian tiến hành nghiên cứu.

6. Các biến số nghiên cứu

Biến số nền: tuổi vợ, BMI, thời gian vô sinh, chỉ định TTTON

Biến độc lập: AMH, FSH, AFC, tổng liều FSH sử dụng, thời gian kích thích buồng trứng

Biến phụ thuộc: tỉ lệ đáp ứng nhiều (> 15 noãn chọc hút được), tỉ lệ thai lâm sàng.

7. Phương pháp xử lý số liệu: Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 19.0. Giá trị p < 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

8. Đạo đức nghiên cứu: Đây là một nghiên cứu không can thiệp, do đó, không gây ảnh hưởng đến bệnh nhân. Các thông tin của bệnh nhân được ghi nhận và bảo mật. Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức Đại học Y Dược TPHCM thông qua (Quyết định số 53/ĐHYD-HĐ).

Kết quả

Từ tháng 12/2012 đến 12/2013, có 820 bệnh nhân được nhận vào nghiên cứu (nhiều hơn cỡ mẫu tối thiểu do nghiên cứu này trong khuôn khổ nghiên cứu dự đoán đáp ứng buồng trứng chung, gồm cả đáp ứng kém và nhiều). Trong đó, 30 trường hợp (3,7%) bị loại khỏi nghiên cứu với lý do không hoàn thành kích thích buồng trứng. Có 790 bệnh nhân được chọc hút noãn và 719 trường hợp có chuyển phôi.

1. Đặc điểm bệnh nhân trước KTBT

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu này là 34,9 ± 5 với BMI (kg/m^2) 20,93 ± 1,95. Thời gian vô sinh trung bình là 48 tháng. Chỉ định TTTON gồm tai vòi (22,4%), do chồng (43,7%), chưa rõ nguyên nhân (16,3%), lớn tuổi (9,5%) và khác (8,1%). Trung vị và khoảng tứ phân vị của các xét nghiệm khảo sát dự trữ buồng trứng như sau: AMH 2,44 (1,23 – 4,42) ng/ml, FSH 6,82 (5,80 – 8,47) IU/L và AFC 9 (6 – 14). Thời gian KTBT trung bình là 8,96 ± 1,4 ngày với tổng liều FSH sử dụng là 2346 ± 516 IU.

2. Kết quả kích thích buồng trứng và chuyển phôi

Số noãn chọc hút được là 10,5 ± 6,8, số noãn trưởng thành là 8,8 ± 5,7 và số phôi tạo được là 6,3 ± 4,5. Có 719 trường hợp có chuyển phôi. Số phôi chuyển trung bình là 3,02 ± 0,9 (1 – 5). Tỉ lệ thai lâm sàng chung tính trên số chu kỳ nhận vào nghiên cứu là 32,4% (256/790), tính trên số trường hợp có chuyển phôi là 35,6% (256/719). Tỉ

lệ đa thai (≥ 2 thai), thai lưu, thai ngoài tử cung lần lượt là 7,6%, 2% và 1%. Tỉ lệ làm tổ của phôi là 15,6% (339/2171). Có 4 trường hợp quá kích buồng trứng, chiếm tỉ lệ 0,5%, trong đó 2 trường hợp mức độ trung bình và 2 nhẹ. Có 172 trường hợp đáp ứng nhiều, tỉ lệ 21,8%. Tỉ lệ có thai ở nhóm đáp ứng nhiều là 35% (60/172).

3. Phân tích mối liên quan giữa các biến số nền và biến độc lập với đáp ứng buồng trứng nhiều (n = 790)

Bảng1. Phân tích liên quan đơn biến giữa các biến số nền, biến độc lập với đáp ứng buồng trứng nhiều (n = 790)

Biến số	Đáp ứng buồng trứng nhiều		P
	Có	Không	
Tuổi vợ	31,8 ± 4,5 (20 – 44)	35,7 ± 4,8 (23 – 45)	0,000 **
Thời gian vô sinh	48 (24-72)	48 (24 – 84)	0,11*
BMI	20,5 ± 2,1 (19,2 – 25)	21,1 ± 1,9 (15,2 – 25)	0,002**
AMH	5,4 (3,9 – 7,5)	1,86 (1 – 3,82)	0,000*
AFC	17 (13 – 21)	8 (5 – 11)	0,000*
FSH	5,9 (5,1 – 6,8)	7,2 (6,1 – 8,9)	0,000*
Tổng liều FSH sử dụng (IU)	2156 ± 390 (1575 – 3600)	2398 ± 534 (1125 – 4200)	0,000**
Thời gian KTBT	8,9 ± 1,2 (7 -12)	8,9 ± 1,4 (5 – 14)	0,86**

*Các số đo mô tả được trình bày bằng trung vị (khoảng tứ phân vị). Giá trị P được tính toán bởi phép kiểm phi tham số Mann-Whitney
**Phép kiểm t - student

Bảng2. Phân tích liên quan đa biến giữa các biến số nền, biến độc lập với đáp ứng buồng trứng nhiều (n = 790).

Biến số	Hệ số hồi quy	OR	KTC 95% của OR	P*
Tuổi vợ	-0,03	0,96	0,91 – 1,03	0,32
BMI	-0,47	0,95	0,84 – 1,08	0,45
AMH	0,51	1,67	1,46 – 1,91	0,000
AFC	0,08	1,08	1,03 – 1,14	0,001
FSH	-0,3	0,73	064 – 0,85	0,000
Tổng liều FSH sử dụng (IU)	0,00	1,00	0,99 – 1,00	0,67

*Hồi quy logistic đa biến

Phân tích đường cong ROC cho thấy cả 3 xét nghiệm đều có giá trị dự đoán đáp ứng nhiều với diện tích dưới đường cong (AUC) lần lượt là: AUC (AMH) = 0,89 (95% KTC 0,87-0,91, p<0,01); AUC (FSH) = 0,72 (95% KTC 0,69-0,75, p<0,01); AUC (AFC) = 0,86 (95% KTC 0,83-0,88, p<0,01).

Bảng3. Giá trị ngưỡng các xét nghiệm AMH, FSH và AFC dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều

	Giá trị ngưỡng	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự đoán dương	Giá trị dự đoán âm
AMH (ng/ml)	>3,57	83,7%	79,8%	53,5	94,6
FSH (IU/L)	≤7,36	88,4%	46,9%	31,7	93,5
AFC	>12	76,2%	81,7%	53,7	92,5

Bàn luận

Tỉ lệ đáp ứng buồng trứng nhiều và quá kích buồng trứng

Tỉ lệ đáp ứng nhiều trong nghiên cứu của chúng tôi là 21,8%, cao hơn nghiên cứu của Nelson (2007) là 7,5% [2] và thấp hơn nghiên cứu của Delvigne (2002) là 30% [4]. Sự khác biệt này chủ yếu do tiêu chuẩn được sử dụng để chẩn đoán đáp ứng nhiều. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn > 15 noãn, thấp hơn Nelson, 2007 [2] là > 20 noãn vì chúng tôi muốn phát hiện sớm nhóm nguy cơ QKBT để có chiến lược điều trị phù hợp, tránh QKBT. Tỉ lệ QKBT trong nghiên cứu của chúng tôi thấp và không có trường hợp nặng do chúng tôi thay thế hCG bằng GnRH đồng vận để khởi động trưởng thành noãn. Đây là phác đồ được nghiên cứu áp dụng trên thế giới và đã được chứng minh không ảnh hưởng đến số lượng noãn và tỉ lệ trưởng thành của noãn thu được [5]. Tuy nhiên, tỉ lệ có thai của phác đồ này được ghi nhận thấp hơn sử dụng hCG để khởi động trưởng thành noãn. Điều này chủ yếu liên quan đến sự thiếu hụt pha hoàng thể và hiện tại đang có nhiều nghiên cứu về phác đồ hỗ trợ hoàng thể được tiến hành nhằm cải thiện tỉ lệ thành công của sử dụng GnRH đồng vận để khởi động trưởng thành noãn [6].

Các yếu tố liên quan với đáp ứng nhiều

Nghiên cứu này ghi nhận chỉ có AMH, FSH và AFC có liên quan với đáp ứng nhiều, độc lập với tuổi vợ, BMI, tổng liều FSH sử dụng, số ngày kích thích buồng trứng và các biến số nền khác. Giá trị ngưỡng để dự đoán đáp ứng nhiều của AMH (>3,57ng/ml) trong nghiên cứu này khá phù hợp với nghiên cứu của Polyzos 2013, cũng sử dụng bộ kit AMH Gen II là > 3,52 ng/ml [7]. Giá trị ngưỡng của AFC cũng nằm trong giới hạn của các nghiên cứu khác từ 9 -14 [1]. Khác với nghiên cứu của Esposito (2002) [8], nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận FSH có liên quan với đáp ứng nhiều với giá trị ngưỡng là FSH ≤ 7,36, tuy nhiên giá trị dự đoán dương của xét nghiệm này khá thấp.

Ứng dụng kết quả nghiên cứu vào lâm sàng

Quá kích buồng trứng là một trong những biến chứng trầm trọng của KTBT. Đáp ứng nhiều là yếu tố nguy cơ chính của tình trạng này. Thực hiện các xét nghiệm khảo sát dự trữ buồng trứng gồm AMH, FSH và AFC giúp dự đoán các bệnh nhân có nguy cơ đáp ứng buồng trứng nhiều. Với các bệnh nhân này, KTBT nên được thực hiện với phác đồ GnRH đối vận, để khi cần, có thể thay thế hCG bằng GnRH đồng vận để tránh quá kích buồng trứng cho bệnh nhân. Xem xét hệ số hồi quy, OR và giá trị p, có thể nói AMH có mối liên quan chặt chẽ nhất với đáp ứng buồng trứng nhiều, kế đến là AFC và FSH. Như vậy, các trung tâm thụ tinh trong ống nghiệm có thể cân

nhắc tùy theo điều kiện tại chỗ, có thể giảm số xét nghiệm cần thiết, giúp giảm chi phí của một chu kỳ điều trị cho bệnh nhân.

Kết luận

Tỉ lệ đáp ứng nhiều với KTBT là 21,8%. Các yếu tố liên quan với đáp ứng nhiều gồm AMH, FSH và AFC. Thực hiện các xét nghiệm này trước điều trị giúp tiên lượng các bệnh nhân có nguy cơ đáp ứng nhiều. Với các bệnh nhân này, các bác sĩ nên sử dụng phác đồ GnRH đối vận để KTBT, vì khi cần thiết, có thể khởi động trưởng thành noãn bằng GnRH đồng vận thay cho hCG để tránh quá kích buồng trứng cho bệnh nhân.

Tài liệu tham khảo

1. La Marca A and Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. Hum Reprod Update 2014, 20:124-40.

2. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Mu¨llerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles–implications for individualization of therapy. Hum Reprod 2007, 22:2414–2421

3. Vương Thị Ngọc Lan, Giang Huỳnh Như, Hồ Mạnh Tường. Tương quan giữa nồng độ anti-mullerian hormone và đáp ứng buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm. Tạp chí Y học TPHCM 2012, tập 16, phụ bản số 1, chuyên đề Sức khỏe Sinh sản và Bà mẹ - Trẻ em, 201 – 210.

4. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. Hum Reprod Update 2002,8:559–577

5. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2006,12:159–168.

6. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG. Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? Hum Reprod Update 2011,17:510–524

7. Polyzos NP, Tournaye H, Guzman L, Camus M, Nelson SM. Predictors of ovarian response in women treated with corifollitropin alfa for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 2013,100: 430-7.

8. Esposito MA, Coutifaris C, Barnhart KT. A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. Hum Reprod 2002, 17(1):118-123