

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG SỰ ĐÁP ỨNG CỦA BUỒNG TRỨNG TRONG THỤ TINH TRONG ỚNG NGHIỆM

Nguyễn Xuân Hợi, Nguyễn Viết Tiến, Phạm Thị Thanh Thủy
Trung tâm Hỗ trợ Sinh sản – Bệnh viện Phụ sản Trung ương

Mục tiêu: xác định giá trị tiên lượng của tuổi, FSH ngày 3, Estradiol ngày 3, số nang trứng thứ cấp (Antral Follicle Count - AFC), và BMI đối với đáp ứng của buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** tiến cứu 107 bệnh nhân thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm bằng phác đồ dài. Đánh giá sự đáp ứng của buồng trứng dựa vào tổng liều FSH tải tổ hợp, thời gian kích thích buồng trứng, số lượng nang trứng ≥ 14 mm, nồng độ E2 vào ngày tiêm hCG, số noãn và số phôi. AFC đánh giá bằng siêu âm đường âm đạo vào ngày 3 chu kỳ kinh. **Kết quả:** số noãn thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân có AFC ≤ 4 so với nhóm bệnh nhân có AFC > 4 (5,18 so với 8,11; $p < 0,05$). Số noãn, số phôi thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân trên 35 tuổi so với bệnh nhân ≤ 35 (5,76 so với 8,11; $p < 0,05$). Kết quả kích thích buồng trứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh các ngưỡng tiên lượng của FSH, E2, và BMI. Tỷ lệ có thai lâm sàng khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh các ngưỡng tiên lượng. **Kết luận:** AFC và tuổi của bệnh nhân là các yếu tố tốt để tiên lượng sự đáp ứng của buồng trứng.

Từ khóa: số nang trứng thứ cấp (Antral Follicle Count), đáp ứng của buồng trứng, dự trữ buồng trứng

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm phụ thuộc nhiều vào sự đáp ứng của buồng trứng. Đáp ứng kém của buồng trứng sẽ liên quan với tỷ lệ hủy bỏ chu kỳ cao, số noãn ít, số phôi ít và tỷ lệ có thai thấp [5]. Do vậy, khảo sát dự trữ của buồng trứng trước khi làm thụ tinh trong ống nghiệm sẽ giúp thầy thuốc tư vấn cho bệnh nhân khả năng đáp ứng của buồng trứng và khả năng thành công của thụ tinh trong ống nghiệm, đồng thời giúp thầy thuốc xác định liều khởi đầu gonadotropins và phác đồ kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm. Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát dự trữ của buồng trứng bằng cách đánh giá số nang trứng thứ cấp, tuổi bệnh nhân, nồng độ FSH ngày 3, E2 ngày 3, và chỉ số khối cơ thể (BMI) và tiên lượng sự đáp ứng của buồng trứng ở ngưỡng giới hạn (cut - off) cho mỗi yếu tố dự trữ của buồng trứng. **Mục tiêu:**

Xác định giá trị tiên lượng của tuổi, FSH ngày 3, Estradiol ngày 3, số nang trứng thứ cấp (Antral Follicle Count - AFC), và BMI đối với đáp ứng của buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu trên 107 bệnh nhân thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản - Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ ngày 01/01/2009 đến ngày 31/06/2009.

Tiêu chuẩn lựa chọn: gồm các bệnh nhân lần đầu làm thụ tinh trong ống nghiệm và áp dụng phác đồ dài để kích thích buồng trứng.

Tiêu chuẩn loại trừ: là các bệnh nhân cho nhận trứng, bệnh nhân có tiền sử cắt 1 bên buồng trứng, chồng phải lấy tinh trùng từ mào tinh hoặc tinh hoàn.

2. Phương pháp nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân trước khi được kích thích buồng trứng sẽ được đánh giá nồng độ FSH, E2, siêu âm xác định số nang trứng thứ cấp vào ngày 3 chu kỳ kinh tự nhiên để khảo sát dự trữ của buồng trứng.

Phác đồ dài để kích thích buồng trứng: tiêm

dưới (da GnRH (Diphereline) 0,1mg/ngày vào ngày thứ 21 chu kỳ, sau đó 2 tuần thì kết hợp tiêm dưới da FSH tái tổ hợp liều với khởi đầu là 150IU/ngày để kích thích buồng trứng. Tiêm bắp hCG với liều 5000 - 10000 IU để phát triển nang trứng khi có ít nhất một nang trứng có đường kính trên 18mm trên siêu âm.

Tiến hành hút trứng sau tiêm hCG 34 - 36 giờ.

Chuyển phôi vào ngày thứ 2 - 3 sau hút trứng.

Hỗ trợ giai đoạn hoàng thể bằng Utrogestan 400mg/ngày, đặt âm đạo.

Đánh giá sự đáp ứng của buồng trứng: dựa vào liều FSH, số ngày sử dụng FSH, số nang trứng ≥ 14 mm, nồng độ E2 ngày tiêm hCG, số trứng, số phôi, với ngưỡng tuổi của bệnh nhân (< 35 và > 35 tuổi), AFC (≤ 4 và > 4 nang), FSH ngày 3 (≤ 10 IU/L và > 10 IU/L), E2 ngày 3 (≤ 100 pg/L và > 100 pg/ml), BMI (≤ 23 và > 23 kg/m²).

Đếm số nang trứng thứ cấp (AFC): siêu âm đầu dò âm đạo vào ngày thứ 3 chu kỳ kinh để xác

định và đếm tất cả các nang noãn thứ cấp ở 2 buồng trứng. Đây là phương pháp thăm dò dự trữ buồng trứng mới được thực hiện lần đầu tại bệnh viện Phụ sản Trung ương.

Xác định có thai: bằng thử β HCG vào ngày thứ 14 sau chuyển phôi. Xác định có thai lâm sàng khi có hoạt động của tim thai trên siêu âm sau khi chuyển phôi 4 tuần. Tỷ lệ có thai = số trường hợp có thai/số trường hợp chuyển phôi.

3. Phân tích số liệu: bằng phần mềm SPSS11.0.

III. KẾT QUẢ

Tổng số có 107 bệnh nhân nghiên cứu. Có 1 bệnh nhân hủy bỏ chu kỳ do không có nang trứng phát triển. Tỷ lệ hủy bỏ chu kỳ là 0,9% (1/107). Có 3 bệnh nhân không chuyển phôi, trong đó 1 trường hợp do bị quá kích buồng trứng và 2 trường hợp không thụ tinh. Do vậy còn 106 bệnh nhân được đánh giá kết quả kích thích buồng trứng và có 103 bệnh nhân được chuyển phôi. Tỷ lệ thai lâm sàng là 31,1% (32/103).

1. Đánh giá sự đáp ứng của buồng trứng dựa vào AFC

Bảng 1. Đánh giá sự đáp ứng của buồng trứng dựa vào AFC (N = 106)

Đặc điểm bệnh nhân	AFC ≤ 4 (n = 17)	AFC > 4 (n = 89)	p
Tuổi	35,59 \pm 4,09	31,29 \pm 4,11	< 0,001
Nồng độ FSH I đầu chu kỳ	8,23 \pm 2,52	7,07 \pm 1,77	0,087
Nồng độ F2 đầu chu kỳ	46,82 \pm 28,66	39,34 \pm 23,67	0,251
Tổng liều FSH	2435,29 \pm 616,32	1950,84 \pm 469,91	< 0,001
Số ngày kích thích buồng trứng	10,18 \pm 1,07	10,19 \pm 0,82	0,950
Số nang > 14 mm	5,00 \pm 3,26	8,44 \pm 3,90	0,001
Nồng độ E2 ngày tiêm HCG	1704,71 \pm 1187,92	3049,92 \pm 1636,49	0,002
Số nang trứng chọc hút	5,18 \pm 3,41	8,11 \pm 3,80	0,004
Số phôi	4,41 \pm 3,50	6,75 \pm 3,85	0,022
Tỷ lệ có thai	31,3%(5/16)	31,0%(27/87)	1,000

Số nang thứ cấp thấp nhất là 1, cao nhất là 29. Nhóm bệnh nhân có AFC ≤ 4 thì tuổi trung bình cao hơn, số lượng FSH tái tổ hợp dùng nhiều hơn, số nang trứng ≥ 14 mm thấp hơn, nồng độ E2 ngày tiêm hCG thấp hơn, số nang trứng và số phôi thấp hơn có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm bệnh nhân có AFC > 4 . Tuy nhiên tỷ lệ có thai giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

2. Đánh giá sự đáp ứng của buồng trứng dựa vào FSH cơ bản

Bảng 2. Đánh giá sự đáp ứng của buồng trứng dựa vào FSH cơ bản (N = 106)

Đặc điểm bệnh nhân	FSH > 10 (n = 10)	FSH ≤ 10 (n = 96)	p
Tuổi	32,40 ± 4,45	31,93 ± 4,37	0,755
Số lượng nang thứ cấp	6,50 ± 4,00	10,01 ± 5,53	0,054
Nồng độ E2 cơ bản	53,90 ± 36,59	38,99 ± 22,63	0,725
Tổng liều FSH	2185,00 ± 637,18	2017,01 ± 511,80	0,336
Số ngày kích thích buồng trứng	10,80 ± 1,03	10,13 ± 0,82	0,066
Số nang > 14 mm	5,30 ± 4,35	8,07 ± 3,96	0,080
Nồng độ E2 ngày tiêm HCG	2284,40 ± 2076,96	2900,82 ± 1590,52	0,260
Số nang trứng chọc hút	6,40 ± 4,30	7,69 ± 3,90	0,326
Số phôi	5,90 ± 4,33	6,36 ± 3,89	0,019
Tỷ lệ có thai	20% (2/10)	30,3% (30/93)	0,720

Nồng độ FSH cơ bản thấp nhất là 3,8 IU/L, cao nhất là 14,2 IU/L. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê về các thông số đáp ứng của buồng trứng và tỷ lệ có thai giữa nhóm bệnh nhân có ngưỡng FSH cơ bản > 10 và ≤ 10.

3. Đánh giá sự đáp ứng của buồng trứng dựa vào E2 cơ bản

Bảng 3. Đánh giá sự đáp ứng của buồng trứng dựa vào E2 cơ bản

Đặc điểm bệnh nhân	E2 > 100 (n = 4)	E2 < 100 (n = 102)	p
Tuổi	34,50 ± 5,50	31,88 ± 4,33	0,243
Số lượng nang thứ cấp	6,75 ± 2,22	9,90 ± 5,54	0,262
Nồng độ FSH đầu chu kỳ	7,02 ± 2,18	7,27 ± 1,95	0,833
Tổng liều FSH	2325,00 ± 650,96	2016,91 ± 519,16	0,251
Số ngày kích thích buồng trứng	10,75 ± 1,26	10,17 ± 0,85	0,186
Số nang > 14 mm	5,00 ± 2,45	8,00 ± 4,01	0,142
Nồng độ E2 ngày tiêm HCG	1746,50 ± 1026,05	2885,11 ± 1648,40	0,174
Số nang trứng chọc hút	4,75 ± 2,22	7,75 ± 3,89	0,130
Số phôi	3,75 ± 2,87	6,48 ± 3,89	0,169
Tỷ lệ có thai	50% (2/4)	30,3% (30/99)	0,586

Nhận xét bảng 3: nồng độ E2 cơ bản thấp nhất là 10, cao nhất là 147 pg/L. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê về các thông số đáp ứng của buồng trứng và tỷ lệ thai lâm sàng giữa 2 nhóm có E2 > 100 và E2 ≤ 100.

Nhận xét bảng 4: nhóm bệnh nhân có tuổi > 35 thì số lượng nang thứ cấp (AFC) thấp hơn, nồng độ FSH cơ bản cao hơn, tổng liều FSH sử dụng nhiều hơn, số nang trứng > 14 mm, số trứng và số phôi thấp hơn có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm bệnh nhân có tuổi ≤ 35.

4. Đánh giá sự đáp ứng của buồng trứng dựa vào tuổi

Bảng 4. Đánh giá sự đáp ứng của buồng trứng dựa vào tuổi

Đặc điểm bệnh nhân	Tuổi > 35 (n = 21)	Tuổi ≤ 35 (n = 85)	p
Số lượng nang thứ cấp	6,93 ± 5,53	10,48 ± 5,27	0,013
Nồng độ FSH đầu chu kỳ	8,42 ± 2,46	6,97 ± 1,70	0,002
Nồng độ E2 đầu chu kỳ	49,52 ± 28,42	38,31 ± 23,06	0,060
Tổng liều FSH	2522,62 583,68	1906,47 431,67	< 0,001
Số ngày kích thích buồng trứng	10,24 ± 1,04	10,18 ± 0,82	0,803
Số nang > 14 mm	5,62 ± 3,76	8,45 ± 3,87	0,003
Nồng độ E2 ngày tiêm HCG	2310,10 ± 1589,71	2974,25 ± 1635,26	0,097
Số nang trứng chọc hút	5,76 ± 3,65	8,11 3,82	0,014
Số phôi	4,57 3,01	6,82 ± 3,95	0,017
Tỷ lệ có thai	23,8 (5/21)	32,9% (27/82)	0,598

5. Đánh giá sự đáp ứng của buồng trứng dựa vào BMI

BMI thấp nhất là 17, cao nhất là 26. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê về các thông số đáp ứng của buồng trứng và tỷ lệ có thai giữa 2 nhóm bệnh nhân với BMI > 23 và ≤ 23. So sánh 2 nhóm BMI > 23 (n = 7) và BMI ≤ 23 (n = 99). Số nang > 14 mm (6,86 ± 4,74 so với 7,96 ± 3,96), số nang trứng (7,57 ± 4,93 so với 7,65 ± 3,83), số phôi (7,00 ± 4,62 so với 6,33 ± 3,85) khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu 107 bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm. Bảng 1 cho thấy tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân có AFC ≤ 4 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có AFC > 4. Bảng 4 cũng cho thấy AFC ở những bệnh nhân > 35 tuổi thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với những bệnh nhân ≤ 35. Như vậy có mối tương quan khi tuổi càng cao thì số nang thứ cấp càng giảm. Theo nghiên cứu của Ng E H Yu (2000) thì số nang thứ cấp có liên quan có ý nghĩa với tuổi của bệnh nhân [4].

Bệnh nhân có AFC ≤ 4 hoặc tuổi > 35 thì tổng

liều FSH cao hơn có ý nghĩa thống kê, số nang noãn ≥ 14 mm, số nang trứng, và số phôi thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với những bệnh nhân có AFC > 4 hoặc tuổi ≤ 35. Nghiên cứu của Nuhum R (2001) cho thấy có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa AFC và số noãn [3]. Các nghiên cứu cho thấy AFC là yếu tố tiên lượng đáp ứng của buồng trứng cao hơn so với tuổi và FSH cơ bản [2, 3].

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về AFC, tổng liều FSH, số nang trứng có đường kính > 14 mm, và số nang trứng khi so sánh bệnh nhân có FSH ≤ 10 và FSH > 10 IU/L, E2 cơ bản ngày 3 ≤ 100 pg/l và > 100 pg/ml, BMI ≤ 23 và > 23 kg/m². Theo các tác giả như Maheshwari A (2006), Wolff and Taylor (2004), [2] thì phần lớn các trung tâm hỗ trợ sinh sản sử dụng FSH cơ bản ngày 3 để tiên lượng sự đáp ứng của buồng trứng nhưng bằng chứng cho thấy hiệu quả tiên lượng thấp. Đặc biệt vai trò của FSH ngày 3 cực kỳ ít giá trị ở những bệnh nhân trẻ do vậy không nên chỉ dựa vào xét nghiệm này để loại bệnh nhân ra khỏi kỹ thuật hỗ trợ sinh sản đặc biệt là những bệnh nhân trẻ và chu kỳ còn đều. FSH có giá trị tiên lượng đối với phụ nữ trên 40 tuổi, tiền sử đáp

ứng kém và thất bại lần trước (Barnhart and Osheroff, 1999)[1]. Vai trò của E2 cơ bản ngày 3 để tiên lượng sự đáp ứng của buồng trứng vẫn còn tranh luận [2].

Tỷ lệ có thai lâm sàng chung là 31,1% (32/103). Không có sự khác biệt về tỷ lệ có thai khi so sánh giữa các nhóm yếu tố tiên lượng ($p > 0,05$). AFC chỉ xác định được số lượng nang trứng trong khi đó tỷ lệ có thai phụ thuộc vào chất lượng cũng như số lượng nang trứng [2]. Theo nghiên cứu của Maheshwari A[2], thì không có test nào đơn thuần hoặc phối hợp về dự trữ buồng trứng tiên lượng chính xác và đầy đủ được khả năng có thai và khả năng sinh sống.

V. KẾT LUẬN

AFC và tuổi của bệnh nhân là những yếu tố tiên lượng (marker) sự đáp ứng của buồng trứng cao hơn so với FSH cơ bản ngày 3, E2, và BMI. $AFC \leq 4$ nang tiên lượng đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. Tuổi bệnh nhân > 35 cũng tiên lượng đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. Đếm nang thứ cấp của buồng trứng (AFC) trước khi làm thụ tinh trong ống nghiệm bằng siêu âm đầu dò âm đạo là một khảo sát dự trữ buồng trứng không xâm lấn có giá trị để tiên lượng đáp ứng của buồng trứng, kết hợp với tuổi của bệnh nhân

để giúp thầy thuốc lựa chọn phác đồ và liều FSH tái tổ hợp để kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Barnhart K, Osheroff J (1999), "We are overinterpreting the predictive value of serum follicle - stimulating hormone levels", *Fertil Steril*, 72, pp. 8 - 9.
2. Maheshwari A, Fowler P, Bhattacharya S (2006), "Assesment of ovarian reserve - Should we perform tests of ovarian reserve routinely", *Hum Reprod*, 21, (11), pp. 2729 - 2735.
3. Nahum R, Shifren JL, Chang Y, et al (2001), "Antral follicle assessment as a tool for predicting outcome in IVF - Is it a better predictor than age and FSH?" *J Assist Reprod Genet*, 18, (3), pp. 151 - 155.
4. Ng E.H.Y, Tang O.S, Ho P.C (2000), "The significance of the number of antral follicles prior to stimulation in predicting ovarian responses in an IVF programme", *Hum Reprod*, 15, (9), pp. 1937 - 1942.
5. Pellicier A, Lightman A, Diamond MP, et al (1987), "Outcome of in vitro fertilization in women with low response to ovarian stimulation", *Fertil Steril*, 47, pp. 812 - 815.

Summary

MARKERS FOR PREDICTING OVARIAN RESPONSE IN IN VITRO FERTILIZATION

Objective: To assess the thresholds of basal day 3 FSH, E2, antral follicle count (AFC) for predicting ovarian response in in vitro fertilization. **Methods:** A prospective study recruited 107 patients undergoing in vitro fertilization and long protocol. Assessment of ovarian response based on total dose of recombinant FSH, duration of stimulation, number of follicle ≤ 14 mm in diameter, E2 level on the day of hCG injection, number of eggs and embryos. **Results:** Number of eggs was significantly lower in the group of patients with $AFC < 4$ compared to the group with $AFC \leq 4$ (5.18 vs 8.11, $p < 0.05$). The mean number of eggs was significantly lower in the group of patients over 35 years old compared to those ≤ 35 (5.76 vs 8.11, $p < 0.05$). The outcomes of ovarian stimulation was not significant difference regarding basal FSH, E2, and BMI thresholds. The rate of clinical pregnancy was not significant difference among the predictive thresholds. **Conclusions:** AFC and maternal age are good markers for predicting ovarian response.

Keywords: AFC - Antral Follicle Count, ovarian response, ovarian reserve