

GIÁ TRỊ CỦA ĐÊM NANG THỨ CẤP VÀ ANTI - MULLERIAN HORMONE TRONG DỰ BÁO ĐÁP ỨNG CAO VÀ NGUY CƠ QUÁ KÍCH BUÔNG TRỨNG

TRẦN THỦY ANH - Bệnh viện Phụ sản Trung ương
TRẦN THỊ PHƯƠNG MAI - Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: Từ tháng 1/2013 xét nghiệm Anti - Mullerian hormone (AMH) và đêm nang thứ cấp (AFC) được sử dụng để đánh giá dự trữ buồng trứng của bệnh nhân điều trị vô sinh bằng thụ tinh trong ống nghiệm tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

Nghiên cứu này nhằm xác định giá trị nồng độ AMH của những bệnh nhân đáp ứng cao với kích thích buồng trứng có nguy cơ quá kích buồng trứng.

Phương pháp nghiên cứu: 124 bệnh nhân đến làm thụ tinh ống nghiệm lần 1, với phác đồ dài liều FSH 150-225 đơn vị chung tối ưu, thấp các thông tin: Tuổi, AFC, nồng độ AMH, FSH, tổng liều Gonadotropin và số noãn thu được. Nhóm đáp ứng cao với kích thích buồng trứng có nguy cơ quá kích buồng trứng được xác định khi số noãn thu được từ trên 19 noãn.

Tüm các điểm cắt nồng độ AMH, E2 ngày hCG, E2/Chỉ số đáp ứng cao có nguy cơ quá kích buồng trứng.

Kết quả: Nồng độ AMH trung bình, E2 ngày hCG, AFC của nhóm đáp ứng cao có nguy cơ quá kích là $7,011 \pm 4,084$ ng/ml, 9183 ± 5851 pg/ml, $15,6 \pm 7,9$ neng.

Nồng độ AMH có liên quan với số noãn thu được và điểm cắt $3,25$ ng/ml cho đáp ứng cao có nguy cơ quá kích với độ nhạy $0,919$, độ đặc hiệu $0,82$. AFC với điểm cắt 10 với độ nhạy $0,79$, độ đặc hiệu $0,688$. Nồng độ E2 ngày hCG 3500 pg/ml với độ nhạy $0,85$, độ đặc hiệu $0,72$.

Kết luận: Nồng độ AMH có thể dự báo được nguy cơ quá kích buồng trứng với điểm cắt giá trị $3,25$ ng/ml độ nhạy $0,919$, độ đặc hiệu $0,82$.

AFC có thể dự báo được nguy cơ quá kích buồng trứng & điểm cắt 10 với độ nhạy $0,79$, độ đặc hiệu $0,688$.

Từ khóa: Xét nghiệm Anti - Mullerian hormone, dự trữ buồng trứng, thụ tinh trong ống nghiệm

SUMMARY

ANTI-MULLERIAN HORMONE CONCENTRATION AMONG PATIENT OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME HIGH RISK GROUP

Objectives: Anti-Mullerian hormone has been using as a marker to evaluate ovarian reservation in IVF patient from January, 2013 in National hospital of Obstetrics and Gynecology.

Chủ trách nhiệm: Trần Thúy Anh

Địa chỉ: Bệnh viện Phụ sản Trung ương

Email: thuyanhht@gmail.com

Ngày nhận: 28/7/2016

Ngày phản biện: 15/8/2016

Ngày duyệt bài: 05/9/2016

Ngày xuất bản: 20/9/2016

This study aimed at detecting AMH concentration in group of Ovarian hyperstimulation Syndrome (OHS) high risk patient.

Methodology: 124 patients coming for first IVF cycle, long protocol and with fsh range from 150 to 225 IU. We collected information including age, AFC, AMH level, FSH, total dose of gonadotropin and number of oocytes retrieved. High response group or high risk group for OHS defined as number of oocytes retrieved over 19.

To find out the cut-off of AMH, E2 in hCG injection day, AFC.

Results: Average AMH concentration was 7.011 ± 4.084 ng/ml, E2 in hCG injection day was 9183 ± 5851 pg/ml, number of AFC was 15.6 ± 7.9 .

AMH level is correlated with oocytes retrieved and the cut-off point found at 3.25 ng/ml to determine high risk group with sensitivity of 0.919 and specificity of 0.82 .

The cut-off of AFC was 10 with sensitivity of 0.79 and specificity of 0.688 .

The cut-off of E2 in hCG injection day was 3500 pg/ml with sensitivity of 0.85 and specificity of 0.72 .

Conclusion: AMH concentration can be used to predict the high risk of OHS with the cut-off point of 3.25 ng/ml with sensitivity of 0.919 and specificity of 0.82 .

The cut-off of AFC was 10 with sensitivity of 0.79 and specificity of 0.688 .

Keywords: Anti-Mullerian hormone, ovarian reservation, IVF.

DAT VĂN ĐỀ

Kích thích buồng trứng là một quy trình cơ bản trong thụ tinh trong ống nghiệm. Mục đích của kích thích buồng trứng là đạt được số lượng noãn và số phôi phù hợp nhằm tăng tỷ lệ thành công. Quá kích buồng trứng là biến chứng có thể gặp ở những bệnh nhân có đáp ứng cao với kích thích buồng trứng. Việc theo dõi nồng độ E2 và số nang noãn sẽ dự báo được quá kích buồng trứng. Tuy nhiên việc dự báo này lại vào cuối của chu kỳ kích thích. Vì vậy, nếu việc dự báo sự đáp ứng của buồng trứng trước khi bắt đầu chu kỳ hỗ trợ sinh sản sẽ giúp chọn phác đồ điều trị và liều FSH phù hợp,以防 nguy cơ cho bệnh nhân.

Anti-mullerian hormone (AMH) là một glycoprotein của buồng trứng được sản xuất từ các tế bào hạt của nang noãn sơ cấp, tiền hòc và có hòc ở giai đoạn sớm nhưng không có ở các nang noãn thoái hóa hay đang phát triển [1], [2]. Sự chế tiết mạnh mẽ được quan sát thấy ở những nang tiền hòc và nang có hòc nhỏ.

Anti-mullerian hormone là yếu tố đánh giá dự trữ buồng trứng, giúp tiên lượng đáp ứng buồng trứng tốt hơn nồng độ FSH, Inhibin B, tuổi. Quá kích buồng

trứng được đánh giá là có liên quan với mức cao của nồng độ AMH. Và nồng độ AMH có thể dự báo được quả kích buồng trứng [3,4].

Tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, từ tháng 1/2013 đã bắt đầu thực hiện việc xét nghiệm AMH cho tất cả bệnh nhân điều trị vô sinh bằng thụ tinh ống nghiệm. Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành với mục tiêu: Xác định giá trị của AMH, AFC trong dự báo đáp ứng cao và nguy cơ quá kích buồng trứng của chu kỳ thụ tinh ống nghiệm.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng

Bệnh nhân làm thụ tinh ống nghiệm tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 1/2013 → tháng 6/2014 có đầy đủ các xét nghiệm và có chọc hút noãn với tiêu chuẩn lựa chọn như sau:

Lâm IVF lần đầu.

Tuổi dưới 35.

Nồng độ FSH ≤ 12 IU/L.

Không có tiền sử phẫu thuật (Mổ chữa ngoài tử cung, mổ bóc, cắt ống buồng trứng, mổ u xơ tử cung).

2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả.

3. Các bước tiến hành

Bệnh nhân được thăm khám, làm xét nghiệm đầy đủ và được dùng Phác đồ dài với liều FSH từ 150 - 225 đơn vị.

Bệnh nhân được siêu âm và xét nghiệm E2 theo dõi sự phát triển nang noãn. Khi có 3 hoặc nhiều hơn số nang > 18mm được tiêm hCG chọc hút noãn sau 36 giờ tiêm hCG. Chuyển phôi 72 giờ sau khi hút noãn.

Những bệnh nhân có dấu hiệu của hội chứng quá kích buồng trứng nặng được đồng phôi toàn bộ và vào viện điều trị.

Theo Tarlatzis BC [5] trên số noãn trên 18 làm có nguy cơ quá kích buồng trứng cao, chúng tôi chia 2 nhóm.

Số noãn thu được ≥ 19 noãn (nhóm 1), so sánh với bệnh nhân có cùng phác đồ điều trị và liều thuốc từ 150 - 225 đơn vị với số noãn thu được dưới 19 noãn (nhóm 2).

KẾT QUẢ

Từ tháng 1/2013 đến 6/2014, trong số 539 bệnh nhân đã xét nghiệm AMH có 62 bệnh nhân điều trị lần đầu bằng phác đồ dài có số noãn thu được ≥ 19 noãn (nhóm 1), so sánh với 62 bệnh nhân có cùng phác đồ điều trị và liều thuốc từ 150 - 225 đơn vị với số noãn thu được dưới 19 noãn (nhóm 2).

Trong đó có 9 bệnh nhân có dấu hiệu quá kích nặng phải trì hoãn chuyển phôi.

Bảng 1: Đặc điểm nhóm nghiên cứu

	Nhóm 1	Nhóm 2	p
Tuổi	28,9 ± 4,6	29,1 ± 4,4	> 0,05
AMH ng/ml	7,011 ± 4,084	2,542 ± 1,513	< 0,01
AFC	15,6 ± 7,9	7,9 ± 3,6	< 0,05
FSH Ngày 3	5,147 ± 1,343	6,6543 ± 1,9044	> 0,05
LH Ngày	6,707 ± 4,113	4,103 ± 1,635	< 0,05
E2 Ngày 3	39,36 ± 21,2	36,08 ± 14,7	> 0,05
E2 Ngày hCG	9183 ± 5,851	2711,25 ± 2099,68	< 0,05
Tổng liều FSH	1890 ± 850	2370 ± 1130	< 0,01
Số noãn	23,3 ± 4,7	7,2 ± 4,6	< 0,05
Số phôi	14,4 ± 5,5	4,2 ± 3,2	< 0,05

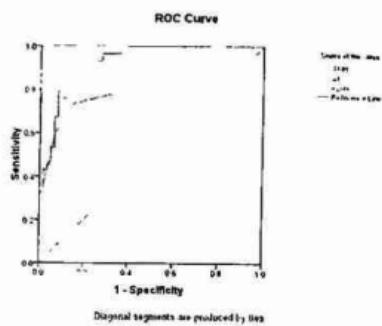
Nhận xét: Tổng liều Gonadotropin nhóm 1 thấp hơn nhóm 2 có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$.

Nồng độ FSH trung bình nhóm 1 nhôm 2 khác nhau không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Nồng độ AMH, AFC trung bình nhóm 1 cao hơn nhóm 2 có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Bảng 2: Đường cong ROC của AMH, AFC, E2 ngày hCG.

Cutoff	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
AMH	3,25	0,919
AFC	10	0,79
E2 ngày hCG	3500	0,85
		0,72



Nhận xét:

Điểm cắt AMH 3,25 ng/ml được xác định với độ nhạy (0,919) và độ đặc hiệu (0,82) cho dự báo nguy cơ quá kích buồng trứng.

AFC có thể dự báo được nguy cơ quá kích buồng trứng ở điểm cắt 10 với độ nhạy 0,79, độ đặc hiệu 0,688.

BẢN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi trong 419 bệnh nhân có đủ số xét nghiệm AMH có 62 bệnh nhân có số noãn thu được ≥ 19 noãn chiếm tỉ lệ 11,6%. Trong đó có 9 bệnh nhân phải đồng phôi toàn bộ vì quá kích buồng trứng nặng chiếm 1,7%. Nghiên cứu của Ocal P và CS, tỉ lệ quá kích buồng trứng là 5,8% và 1,5% quá kích buồng trứng nặng [6]. Vloeberghs V và CS tỷ lệ quá kích buồng trứng là 5-9% trong đó quá kích buồng trứng nặng là 1 - 3% [7]. Kết quả của chúng tôi, tỷ lệ quá kích buồng trứng nặng phù hợp với 2 nghiên cứu này. Tuy nhiên chúng tôi chỉ đánh giá, có 11,6% có số nang từ trên 19 nang sẽ có nguy cơ quá kích buồng trứng nên kết quả có phần cao hơn 2 tác giả trên.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ AMH ở nhóm bệnh nhân đáp ứng cao là 7,011. Kết quả này phù hợp với kết quả của La Marca và CS, nhưng kết quả lại cao hơn kết quả của Lee và CS là 5,02 ng/ml [8,6]. Có thể do nhóm quá kích buồng trứng của Lee và CS có số bệnh nhân ít chỉ 21 bệnh nhân và dùng liều khởi đầu FSH cao hơn chúng tôi. Điểm cắt AMH 3,25ng/ml cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất dự báo nguy cơ quá kích buồng trứng là phù hợp với kết quả của Lee 3,36 ng/ml và phù hợp với nghiên cứu của Ocal P là 3,3ng/ml [8,6].

Giá trị dự báo quá kích buồng trứng bởi tuổi, BMI, E2 và AMH đã được Lee và cộng sự xác định. Trong nghiên cứu của Lee và cộng sự đường cong ROC của nồng độ AMH dự báo với độ nhạy 90,5% và độ đặc hiệu 81,3% rộng hơn đường cong của tuổi, BMI và có giá trị như đường cong về số nang noãn và E2 ngày hCG. Boer và cộng sự [9] phân tích 9 nghiên cứu giá trị AMH cho dự báo quá kích buồng trứng và đã thấy độ nhạy, độ đặc hiệu của AMH là 82% và 76%. Nghiên cứu của Ocal P, AMH > 3,3ng/ml dự báo với độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 71% [8].

Nghiên cứu của chúng tôi, điểm cắt cho giá trị tiên lượng cao của AFC là 9,5 (với độ nhạy là 0,79 và độ đặc hiệu là 0,69) cao hơn trong nghiên cứu của Ocal P và CS là 8 nang. Boer và cộng sự tổng hợp 5 nghiên cứu giá trị dự báo của AFC với độ nhạy là 0,82 và 0,80. Nghiên cứu của Ocal P giá trị tiên lượng của AFC > 8 là 0,78 và 0,65 [8,9].

Boer và cộng sự sau khi tổng kết 5 nghiên cứu cũng đã kết luận đường cong ROC của AMH và AFC là khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của Ocal P đường cong ROC của AMH rộng hơn AFC. Điều này được giải thích có thể trong nghiên cứu chúng tôi AFC ở nhóm đáp ứng cao với kích thích buồng trứng, khi số nang thứ cấp lớn thì sự sai số sẽ lớn hơn nếu số liệu do nhiều người làm siêu âm. Vả điều này cũng đã được chứng minh trong nghiên cứu của Kwee J, CS và Hendriks DJ [10]. Khi số lượng nang thứ cấp lớn sẽ có sự sai số. Vì thế, đòi hỏi kỹ năng và sự cẩn thận của người làm siêu âm.

Nhu vậy, cả AMH và AFC đều có giá trị dự báo quá kích buồng trứng. Tuy nhiên không giống như AFC, nồng độ AMH không phụ thuộc vào nguồn quan sát, AMH được đo vào bất kỳ ngày nào trong chu kỳ kinh. Điều đó cho thấy AMH sẽ là yếu tố dự báo đáp ứng buồng trứng nhạy. If sai số hơn AFC đặc biệt là trong dự báo đáp ứng cao, quá kích buồng trứng [6].

Nồng độ E2 ngày hCG trung bình của nhóm 1 là $9183 \pm 5,851$, điểm cắt nồng độ E2 ngày hCG > 3500 pg/ml cho giá trị tiên lượng với độ nhạy 0,85 và độ đặc hiệu 0,72. Đường cong ROC chỉ ra nồng độ AMH, AFC và E2 ngày hCG có thể dự báo được nguy cơ quá kích buồng trứng.

Morris và CS, Ocal P và CS cũng đã chỉ ra giá trị E2 là yếu tố giống như AMH trong việc dự báo nguy cơ quá kích buồng trứng. Tuy nhiên, chúng tôi thấy giá trị E2 ngày hCG thường xuất hiện vào cuối chu kỳ kích thích buồng trứng, cho kết quả dự báo muộn nên giá trị tiên lượng cho sự chủ động trong điều trị là thấp hơn AMH, AFC [6,3].

KẾT LUẬN

- Nồng độ AMH ở nhóm bệnh nhân đáp ứng cao có nguy cơ quá kích buồng trứng là $7,011 \pm 4,084$ ng/ml
- Điểm cắt AMH > 3,25 ng/ml được xác định với độ nhạy (0,919) và độ đặc hiệu (0,82) là cao nhất cho dự báo nguy cơ quá kích buồng trứng.
- AFC có thể dự báo được nguy cơ quá kích buồng trứng ở điểm cắt 10 với độ nhạy 0,79, độ đặc hiệu 0,668

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jae Eun Lee, Jung Ryeol Lee, Byung Chul Jee, Chang Suk Suh, Ki Chul Kim, Won Don Lee, and Seok Hyun Kim et al. Clinical application of anti-Müllerian hormone as a predictor of controlled ovarian hyperstimulation outcome. *Clin Exp Reprod Med.* 2012 December; 39(4): 176-181. Published online 2012 December 31. doi: 10.5653/cerm.2012.39.4.176. PMID: PMC3548077
2. Yih MC, Spandorfer SD, Rosenwaks Z (2005). Egg production predicts a doubling of in vitro fertilization pregnancy rates even within defined age and ovarian reserve categories. *Fertil and Steril.* 83(1): 24-9.
3. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian 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
4. Rooij JA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, Jong FH, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil and Steril.* 2005;83:979-987. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.029.
5. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J (2003). Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update* 9: 61-76.prod. 2008
6. Pelin Ocal, Sezai Sahmaz, Meral Cetin, Tulay Irez, Onur Guralp, and Ismail Cepni. Serum anti-Müllerian hormone and antral follicle count as predictive markers of OHSS in ART cycles. *Assist Reprod Genet.* 2011 December; 28(12): 1197-1203. Published online 2011 September 1. doi: 10.1007/s10815-011-9627-4. PMID: PMC3241835.
7. Vloeberghs V, Peeraer K, Pexsters A, D'Hooghe T. Ovarian hyperstimulation syndrome and complications of ART. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23:691-709. doi: 10.1016/j.bpcbgyn.2009.02.006.
8. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HH, et al. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod.* 2008;23:160-167. doi: 10.1093/humrep/dem254.
9. Broer SL, Dölleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mot BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod.* 2011;17(1):46-54. doi: 10.1093/humupd/dmq034.
10. Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2007;15:5-9.