

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê trên thế giới, tỉ lệ vô sinh chiếm khoảng 10-15% các cặp vợ chồng. Ở Việt Nam hiện nay, tỉ lệ vô sinh chiếm khoảng 7,7% các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh sản [1].

Kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm (TTON) đã mang lại niềm hạnh phúc làm cha mẹ cho nhiều cặp vợ chồng gặp khó khăn trong việc sinh con. Tại Việt Nam, kỹ thuật thụ tinh ống nghiệm (TTON) ngày càng phổ biến với số chu kỳ điều trị tăng qua từng năm, để có thể dự đoán và tiên lượng về khả năng thành công cũng như tư vấn kết quả của thụ tinh trong ống nghiệm của từng cặp vợ chồng, chúng ta cần khảo sát rất nhiều yếu tố về cả người vợ và người chồng để có những đánh giá toàn diện khi điều trị thụ tinh trong ống nghiệm. Về phía người vợ, xét nghiệm đánh giá dự trữ buồng trứng có ý nghĩa vô cùng quan trọng, giúp tư vấn cho bệnh nhân lựa chọn được chiến lược điều trị phù hợp, dự đoán được khả năng kém đáp ứng hay đáp ứng quá mức với kích thích buồng trứng. Với sự phát triển của xã hội hiện đại, các cặp vợ chồng thường có xu hướng trì hoãn việc sinh con, do đó xét nghiệm đánh giá mức dự trữ buồng trứng là việc làm cần thiết để các cặp vợ chồng có thể lên kế hoạch cho tương lai [3].

Bệnh viện Sản - Nhi Bắc Ninh số 1 triển khai thụ tinh trong ống nghiệm từ tháng 5 năm 2022 đến nay có gần 200 bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm. Bệnh viện đã triển khai nhiều nhiều phương pháp khảo sát dự trữ buồng trứng như: các xét nghiệm nội tiết tố, siêu âm đếm số lượng nang thứ cấp ở hai buồng trứng ở đầu chu kì kinh.... Trong đó xét nghiệm nồng độ hormone AMH (Antimullerian hormone) là một hướng đi mới, cho kết quả nhanh chóng, tiện dụng và có độ tin cậy cao. Câu hỏi đặt ra ngoài việc đánh giá dự trữ số lượng tế bào noãn còn lại ở người phụ nữ thì AMH có thể dự đoán được chất lượng các noãn bào và phôi thu được ở những phụ nữ điều trị TTON không? hay *“liệu rằng có mối tương quan nào giữa chỉ số xét nghiệm nồng độ AMH huyết thanh với kết quả của thụ tinh trong ống nghiệm không?”*

Do vậy, chúng tôi tiến hành đề tài “*Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ AMH huyết thanh và kết quả thụ tinh trong ống nghiệm tại Bệnh viện Sản-Nhi Bắc Ninh số 1*”. Với mục tiêu sau:

1. *Nhận xét kết quả thụ tinh trong ống nghiệm tại bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh số 1 giai đoạn từ tháng 5/2022 đến tháng 12/2025.*
2. *Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ AMH huyết thanh với kết quả thụ tinh trong ống nghiệm.*

## Chương 1

### TỔNG QUAN

#### 1.1. Vô sinh và tình hình vô sinh

##### 1.1.1. Khái niệm vô sinh

Theo Tổ chức y tế thế giới năm 2000, vô sinh được hiểu là tình trạng một cặp vợ chồng không có thai sau một năm chung sống, giao hợp bình thường, không sử dụng các biện pháp tránh thai nào. Trong trường hợp tuổi của người vợ trên 35 thì khoảng thời gian này chỉ 6 tháng. Có 2 loại vô sinh:

- Vô sinh nguyên phát (Vô sinh I): là tình trạng vô sinh của cặp vợ chồng mà người vợ chưa từng mang thai lần nào.

- Vô sinh thứ phát (Vô sinh II): tình trạng vô sinh của cặp vợ chồng mà người vợ đã từng mang thai ít nhất 1 lần.

##### 1.1.2. Tình hình vô sinh trên thế giới

Theo thống kê của WHO năm 2010 trên thế giới có khoảng 15% tức là gần 120 triệu cặp vợ chồng vô sinh. Trong năm 2010, thống kê trong số phụ nữ trong độ tuổi 22 - 44 có tới 1,9% các trường hợp vô sinh nguyên phát, và 10,5% trường hợp vô sinh thứ phát. Tỷ lệ vô sinh chuẩn hóa theo độ tuổi tăng 0,37% mỗi năm đối với nữ và 0,29% mỗi năm đối với nam từ năm 1990 đến 2017[2].

##### 1.1.3. Tình hình vô sinh tại Việt Nam

Theo số liệu khảo sát của tác giả Nguyễn Việt Tiến công bố năm 2010, tỉ lệ vô sinh trung bình trên toàn quốc là khoảng 7,7%; trong đó tỉ lệ vô sinh nguyên phát là 3,9%, vô sinh thứ phát là 3,8%[1].

Theo một nghiên cứu được tiến hành trên 1000 trường hợp vô sinh tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương có đầy đủ các xét nghiệm thăm dò chẩn đoán cho kết quả tỉ lệ vô sinh nữ chiếm khoảng 54%, vô sinh nam chiếm 36%, (trong đó vô sinh do cả nam và nữ chiếm 10%), còn lại 10% là vô sinh không rõ nguyên nhân.

## **1.2. Dự trữ buồng trứng**

### ***1.2.1. Mô học buồng trứng***

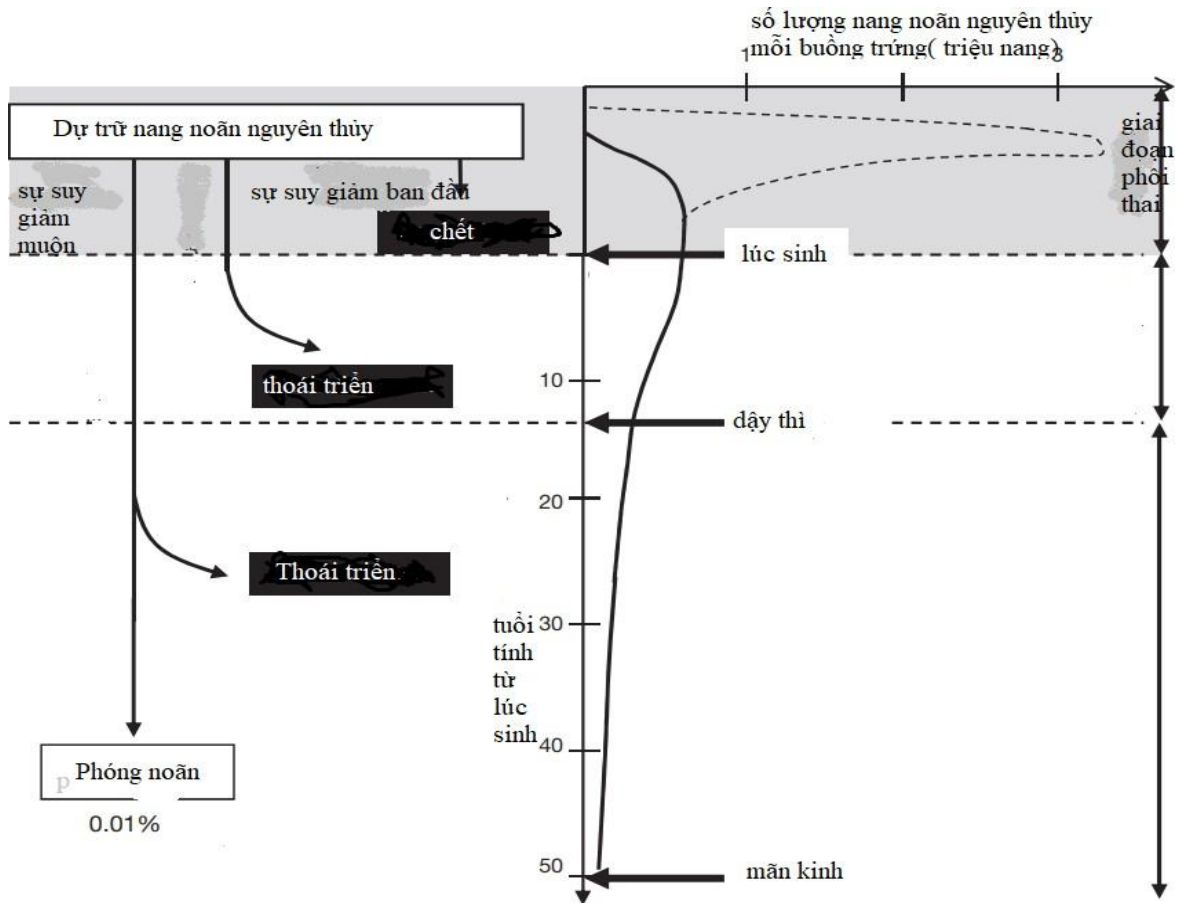
Ở phụ nữ trưởng thành, mỗi buồng trứng là cơ quan hình trứng chắc và đặc, dài 2,5-5 cm; rộng 1,5-3 cm; dày 0,6-1,5 cm [4].

Buồng trứng được chia làm 2 vùng: vùng trung tâm hẹp là vùng tủy, vùng này có chứa những sợi chun những sợi cơ trơn, những động mạch xoắn và cuộn tĩnh mạch tạo thành mô cương buồng trứng, vùng ngoại vi rộng hơn là vùng vỏ: nơi chứa các nang noãn chứa noãn bào đang phát triển ở các giai đoạn khác nhau.

### ***1.2.2. Sự hình thành và phát triển nang noãn giai đoạn tiền hóc.***

Vào tuần 18-20 của thai kì, sự hình thành các nang noãn được bắt đầu bởi hiện tượng xâm nhập của các mạch máu vào vùng vỏ buồng trứng, ở giai đoạn này các nang noãn được gọi là nang noãn nguyên thủy, tế bào trung mô còn lại tạo mô đệm buồng trứng.

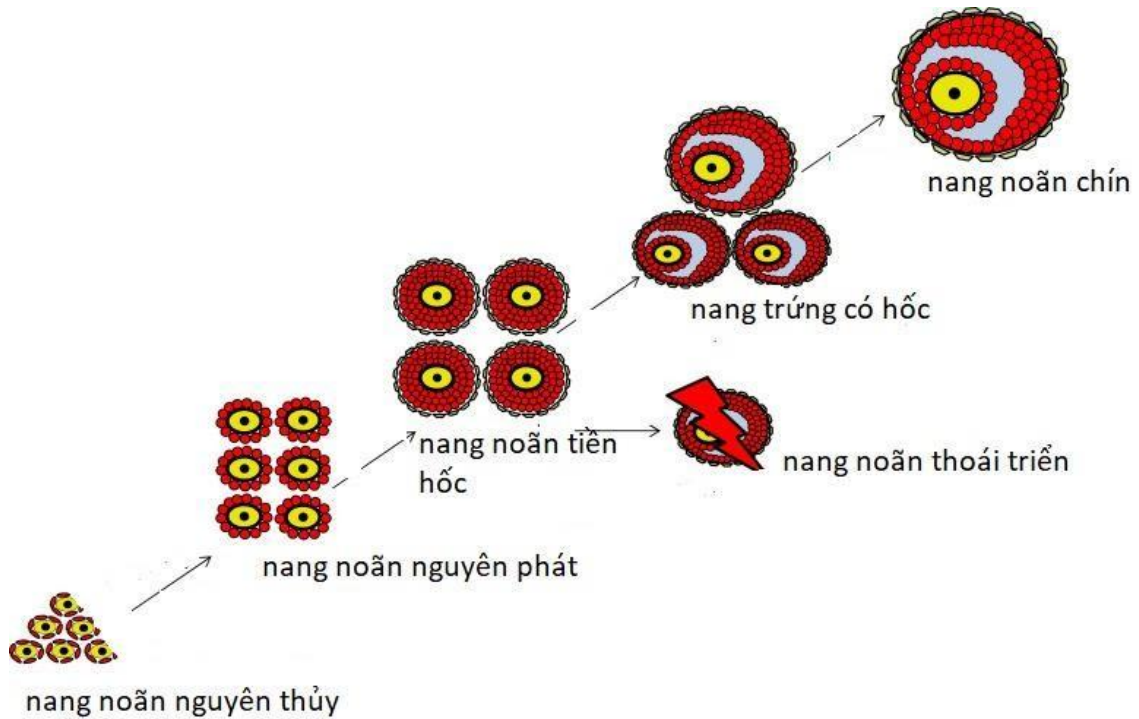
Số lượng nang noãn nguyên thủy ở một trẻ gái lúc mới sinh là 700.000 đến 2 triệu nang. Khi đến tuổi dậy thì số lượng các nang này chỉ còn khoảng 400.000. Do vậy, từ tuổi dậy thì đến thời điểm mãn kinh, thông thường ở mỗi chu kì kinh có một số lượng các nang nguyên thủy tiến triển nhưng đến khoảng giữa chu kì kinh, chỉ có 1 (đôi khi là 2 đến 3) nang noãn tiến triển đạt đến mức noãn trưởng thành, phóng thích noãn rồi trở thành hoàng thể. Số lượng nang noãn đạt tới mức trưởng thành chỉ bằng 1/1000 số nang noãn nguyên thủy và đại đa số các nang nguyên thủy đang tiến triển đến một giai đoạn nào đó trong quá trình phát triển hoặc phát sinh giao tử cái thì thoái triển. Sự thoái triển mạnh nhất vào các thời điểm khi bé gái ra đời, tuổi dậy thì và thời kì mãn kinh [4]. (hình 1.1)



Hình 1.1: Sự suy giảm dự trữ các nang nguyên thủy trong đời sống người phụ nữ [5]

Sự phát triển của nang noãn là quá trình tăng trưởng và phát triển hoặc thoái triển của nang noãn, thông qua một loạt các giai đoạn hình thái và chức năng từ giai đoạn nang noãn nguyên thủy đến giai đoạn noãn trưởng thành. Các nang có thể được chia thành hai loại hình thái dựa trên sự hiện diện hoặc vắng mặt của một khoang chứa đầy chất lỏng bên trong lớp các tế bào hạt:

- 1) Nang noãn tiền hốc gồm: nang noãn nguyên thủy, nang noãn nguyên phát và giai đoạn đầu của nang noãn thứ phát
- 2) Nang noãn có hốc gồm: nang noãn có hốc nhỏ, nang có hốc điển hình và nang noãn chín - nang de Graft.



*Hình 1.2: Sự phát triển của nang noãn*

Các nang nguyên thủy có thể được định nghĩa là nang noãn chưa phát triển, các nang loại khác được xem là đang phát triển và thoái triển, chúng bao gồm một noãn bào ở giai đoạn GV (túi nhân), đang ở diplotene của tiền kì giảm phân I, bao quanh bởi một lớp tế bào hạt dạng biểu mô lát đơn nằm tựa trên màng trong suốt. Những nang noãn nguyên thủy có thể tồn tại ở trạng thái này trong thời gian khá dài, lên đến 40 năm và được tìm thấy ở vùng vỏ buồng trứng. Mặc dù được cho là im lặng nhưng các nang noãn nguyên thủy vẫn ở trạng thái đang hoạt động trao đổi chất. Một số nang sẽ bắt đầu chuyển đổi rất chậm sang giai đoạn trung gian trước khi trở thành nang noãn có hốc.

Trong các nang noãn nguyên phát, noãn bào được bao quanh bởi một lớp tế bào hạt được giới hạn bởi một lớp màng đáy bên ngoài và được tách ra khỏi noãn bào bởi màng trong suốt. Lớp màng trong suốt này dần dần bị xâm nhập bởi nhánh bào tương của các tế bào hạt để tiếp cận và hình thành các mối liên hệ giữa chúng với noãn bào bên trong. Sự tăng trưởng trong các nang noãn nguyên phát được ghi nhận bằng sự gia tăng đường kính noãn bào và tăng số lượng tế bào hạt. Tuy nhiên sự tăng trưởng này của noãn bào không đi kèm với quá trình

giảm phân của của noãn bào.

Các nang noãn thứ phát lớn hơn các nang nguyên phát và bao gồm noãn bào 1 với màng trong suốt được bao quanh bởi một số lớp tế bào hạt, một lớp màng đáy. Lớp vỏ nang noãn thứ phát hình thành khi có hai hoặc ba lớp tế bào hạt được sinh ra. Các tế bào vỏ được tuyển dụng từ các tế bào mô kẽ. Có sự gia tăng rõ rệt về tỉ lệ phân bào của các tế bào hạt và sự hình thành của các mạng lưới mạch máu và bạch huyết trong lớp vỏ nang. Nang noãn thứ phát được chia thành các giai đoạn: nang noãn đặc, nang noãn có hóc và nang noãn có hóc điển hình.

### ***1.2.3. Dự trữ buồng trứng.***

Dự trữ buồng trứng là khái niệm mô tả số nang noãn còn lại ở buồng trứng.

Số lượng các nang noãn đạt đỉnh vào thời điểm tuần thứ 18-20 khi bào thai nữ còn nằm trong tử cung và giảm dần cho tới bằng không vào thời điểm mãn kinh. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra sự sụt giảm của các nang noãn liên quan tới tuổi, do hành kinh hàng tháng, các phương pháp điều trị như phẫu thuật vùng buồng trứng, hóa trị xạ trị hay bất cứ một nguyên nhân nào gây ảnh hưởng tới việc cấp máu cho buồng trứng. Ngoài ra một số bất thường như hội chứng Turner 45XO làm cho tốc độ sụt giảm trở nên nhanh hơn [6].

### ***1.2.4. Các xét nghiệm khảo sát dự trữ buồng trứng***

#### ***1.2.4.1. Nồng độ FSH cơ bản***

Follicle stimulating hormone (FSH): là hormone được giải phóng từ thùy trước tuyến yên có vai trò kích thích sự phát triển của các nang noãn. Khi số lượng các nang noãn giảm sẽ feedback ngược lên vùng dưới đồi giải phóng GnRH, GnRH lại kích thích tuyến yên làm giải phóng FSH nhiều hơn. Do đó khi định lượng nồng độ FSH trong máu tăng cao có ý nghĩa tiên lượng dự trữ buồng trứng giảm. Tuy nhiên, xét nghiệm này còn nhiều hạn chế như không tiên đoán được nguy cơ buồng trứng quá kích, độ chính xác của xét nghiệm cũng không cao và nồng độ hormone thay đổi theo chu kỳ kinh nguyệt do đó muốn

định lượng nồng độ FSH cơ bản phải tiến hành định lượng vào ngày thứ 2 của chu kỳ kinh - đây cũng là một hạn chế của xét nghiệm này [6].

#### 1.2.4.2. Số lượng nang noãn thứ cấp AFC

Số lượng nang noãn thứ cấp được xác định trên siêu âm đầu dò âm đạo vào ngày thứ 2 của chu kỳ kinh. Đó là những nang noãn có đường kính 2-10 mm, đếm và ghi nhận kết quả ở cả 2 buồng trứng. Đây là một phương pháp khảo sát đơn giản, và đã được nhiều tác giả nghiên cứu cho thấy có mối tương quan giữa chỉ số này với tuổi vợ và số lượng nang noãn thu được. Tuy nhiên hạn chế của phương pháp này là sự bất tiện do phải siêu âm vào ngày 2 chu kỳ kinh, chỉ quan sát được những nang có đường kính nhỏ từ 2 mm trở lên, khó xác định trong các trường hợp như phụ nữ chưa quan hệ tình dục, béo phì, buồng trứng đa nang... và phụ thuộc chủ quan vào người làm siêu âm, do đó gây khuynh hướng sai số nhiều hơn khi AFC cao [6].

AFC được coi là có khả năng phân loại tốt về khả năng đáp ứng buồng trứng kém so với tổng thể tích buồng trứng và nồng độ huyết thanh cơ bản của FSH, E2 và inhibin B vào ngày thứ 2 của chu kỳ nhưng lại thiếu độ nhạy và độ đặc hiệu để dự đoán khả năng không có thai [8].

#### 1.2.4.3. Nghiệm pháp clomiphene citrate (CCCT)

Clomiphene citrate là một estrogen tổng hợp không có nhân steroid, với tác dụng tranh chấp với thụ thể của estrogen ở vùng dưới đồi gây tăng tiết FSH và LH do đó làm nang noãn phát triển và tăng chế tiết E2 và inhibin B. Nếu một buồng trứng đáp ứng bình thường sẽ có được đủ lượng E2 và inhibin B từ đó feedback ngược làm nồng độ của FSH và LH không tăng trong máu.

Bệnh nhân được uống Clomiphene citrate với liều 100mg/ngày từ ngày 5 đến ngày 9 của chu kỳ kinh. Nếu dự trữ buồng trứng giảm thì nồng độ FSH vào ngày 5 và ngày 10 sẽ tăng cao (> 10-20 mUI/ml).

Thử nghiệm này không mang lại nhiều lợi ích hơn việc sử dụng AFC và FSH nhưng lại có nhược điểm là giá thành cao, mất thời gian và có thể chịu tác

dụng phụ của thuốc.

#### *1.2.4.4. Thử nghiệm GnRH antagonist*

Với tác dụng kích thích của GnRHa, tuyến yên sẽ tiết ra FSH kích thích nang noãn phát triển. Có 4 dạng thay đổi của E2 được ghi nhận gồm (1) tăng tức thời và giảm tới ngày thứ 4, (2) tăng muộn và giảm tới ngày thứ 6, (3) duy trì ở mức cao, (4) không tăng.

Tiến hành nghiệm pháp: dùng 1mg Decapeptil tiêm dưới da. Sự chênh lệch nồng độ E2 trên 100 pg/ml chứng tỏ buồng trứng còn hoạt động tốt. Nó có khả năng tốt trong dự đoán đáp ứng kém buồng trứng nhưng không tốt bằng AFC [9].

#### *1.2.4.5. Thử nghiệm FSH ngoại sinh*

Tiến hành xét nghiệm định lượng FSH và E2 huyết thanh trước khi tiêm cho bệnh nhân 300 UI FSH ngoại sinh sau đó xét nghiệm lại, nếu nồng độ E2 tăng hơn 30 pg/ml tức là buồng trứng còn hoạt động tốt.

#### *1.2.4.6. Xét nghiệm Anti Mullerian hormone (AMH)*

AMH là một hormone được chế tiết chủ yếu từ các nang noãn tiền hóc và có hóc nhỏ. AMH không còn được chế tiết ra ở các nang noãn đã thoái hóa hay các nang noãn bước vào giai đoạn phát triển phụ thuộc FSH.

Ưu điểm lớn của phương pháp này là có thể tiến hành xét nghiệm nồng độ AMH vào bất cứ thời điểm nào trong chu kỳ kinh nguyệt bởi nồng độ AMH có thể coi nó là hằng định trong chu kỳ kinh nguyệt nên không cần tiến hành vào một ngày cố định trong chu kỳ kinh hay phải xét nghiệm lại ở các chu kỳ kinh. Đây là điểm cộng lớn của AMH so với các xét nghiệm khác như FSH, AFC...

Một ưu thế nữa của xét nghiệm AMH là đã có các nghiên cứu lớn ở cả trên thế giới và trong nước cho kết quả AMH có giá trị dự đoán tốt nhất, kế tiếp là AFC đối với dự đoán đáp ứng buồng trứng kém hoặc nhiều và vượt trội hơn hẳn so với FSH trong dự đoán đáp ứng buồng trứng [10]. Ngoài dự đoán đáp ứng

buồng trứng kém thì AMH cùng AFC còn dự đoán tốt khả năng đáp ứng quá mức của buồng trứng. Do đó ngày nay AMH đang dần trở thành một xét nghiệm thường quy trong đánh giá dự trữ buồng trứng.

Nhược điểm của xét nghiệm AMH là thiếu sự chuẩn hóa trong loại xét nghiệm sử dụng, thiếu tính thống nhất trong tiêu chuẩn chẩn đoán giữa các nghiên cứu. Do đó chưa có ngưỡng chung để ứng dụng trong chẩn đoán và điều trị.

### **1.3. Hormon AMH**

AMH là chỉ số xét nghiệm mới gần đây được dùng để đánh giá dự trữ buồng trứng (OR- Ovarian reserve). Mặc dù các đặc điểm về sinh lý và lợi ích trên lâm sàng của AMH chưa được hoàn toàn rõ ràng nhưng hormone này đang được xem là chỉ số phản ánh tốt tình trạng OR. Mặc dù vẫn thiếu một tiêu chuẩn quốc tế cho việc đo lường và một số vấn đề kỹ thuật chưa thống nhất, xét nghiệm AMH huyết thanh hiện tại vẫn có xu hướng trở thành một công cụ cần thiết để đánh giá tình trạng OR và điều trị vô sinh.

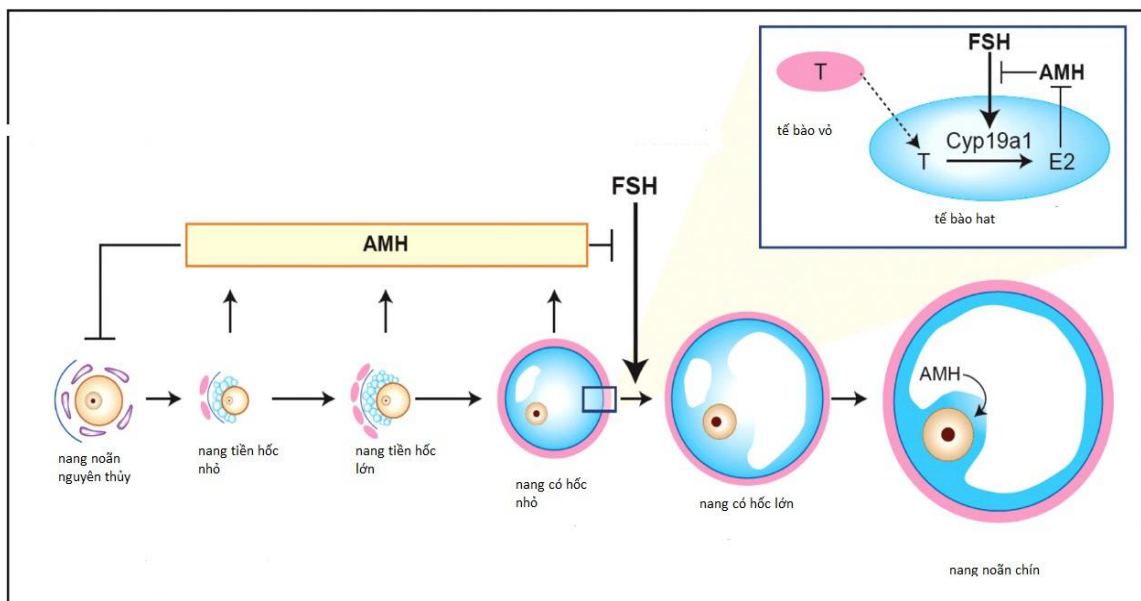
#### ***1.3.1. Nguồn gốc, vai trò của AMH trong quá trình phát triển nang noãn***

AMH là một glycoprotein dimer và là thành viên của nhóm các yếu tố tăng trưởng và biệt hóa  $\beta$ . AMH đã được biết đến chủ yếu với vai trò của nó trong biệt hóa giới tính nam, yếu tố này được sản xuất bởi các tế bào Sertoli trong tinh hoàn. AMH chỉ được phân lập và tinh chế vào năm 1984. Các gen quy định AMH và thụ thể của nó đã được giải trình tự và nhân bản vào năm 1986 và 1994.

Ở phụ nữ, sự biểu hiện của AMH được kiểm soát bởi các tế bào hạt của nang noãn bắt đầu vào khoảng tuần thứ 25 của thai kỳ cho đến khi mãn kinh. AMH được biểu hiện ở tất cả các bước của quá trình phát triển của nang noãn. Nó được bắt đầu ngay khi các nang noãn nguyên thủy được chiêu mộ để phát triển thành nang noãn có hóc và biểu hiện cao nhất của nó được quan sát thấy trong các nang tiền hóc và có hóc nhỏ (hình 1.3). Sự bài tiết AMH sau đó giảm

dẫn do sự chọn lọc các nang trội và không còn được quan sát thấy trong các giai đoạn phụ thuộc FSH của sự phát triển nang noãn hoặc trong nang thoái triển do không được chiếu mộ.

Khi không có AMH, các nang nguyên thủy được tuyển dụng nhanh hơn, phát triển nhanh hơn và do đó dẫn đến sự cạn kiệt các nang noãn nguyên phát ở độ tuổi trẻ hơn. Do đó AMH có một tác dụng ức chế lên sự chiếu mộ nang noãn sớm bằng cách ngăn chặn sự tiến triển các nang nguyên thủy thành nang đang phát triển và làm cạn kiệt sớm số nang hay số noãn bào. AMH cũng có tác dụng ức chế sự chiếu mộ nang noãn bằng cách giảm độ nhạy của nang noãn với FSH. Trong nghiên cứu invitro người ta nhận thấy rằng AMH cũng ức chế sự tăng trưởng nang noãn [12].



*Hình 1.3: Quá trình phát triển của nang noãn và mối liên quan với AMH*

AMH cũng làm giảm số lượng thụ thể LH trong các tế bào hạt - kết quả do quá trình tác động lên FSH. Như vậy, rõ ràng là AMH có liên quan đến việc điều chỉnh sự khởi đầu tăng trưởng của các nang noãn và ngưỡng cho sự nhạy cảm của nang noãn với FSH.

### **1.3.2. Sự thay đổi sinh lý AMH**

Xét nghiệm AMH huyết thanh có nhiều lợi ích so với các xét nghiệm khác

khi đánh giá OR. Nồng độ huyết thanh của nó khá ổn định từ chu kỳ này sang chu kỳ khác và trong cùng một chu kỳ kể từ khi pha nang noãn đến pha hoàng thể. Ngược lại, AFC và cặp FSH-E2 phải đo trong 5 ngày đầu tiên của chu kỳ [14].

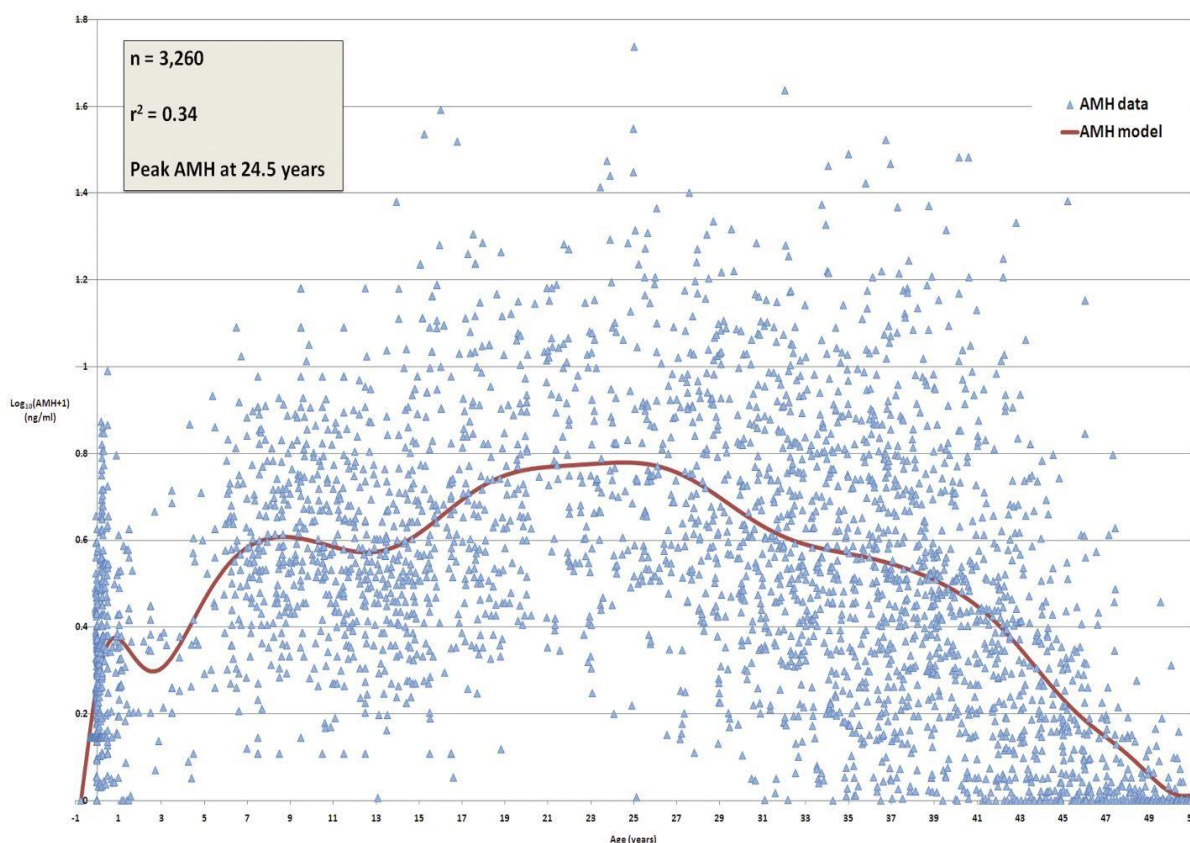
Một nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng chủng tộc không ảnh hưởng đến nồng độ AMH huyết thanh, trái ngược hoàn toàn với các nghiên cứu trước đó [15]. Bên cạnh đó, AMH huyết thanh cũng hữu ích khi AFC không thể được thực hiện như ở bệnh nhân béo phì, phụ nữ chưa quan hệ tình dục hoặc khó đánh giá trên siêu âm.

Nồng độ AMH huyết thanh khá độc lập với trục dưới đồi-tuyến yên và do đó không được điều chỉnh trong những bệnh lý như tăng prolactin máu, vô kinh do chức năng vùng dưới đồi, hoặc trong suy sinh dục với nồng độ FSH huyết thanh vẫn bình thường hoặc không bình thường [13].

***\*Sự thay đổi AMH theo tuổi.***

Để xây dựng được mô hình biến đổi về nồng độ AMH ở phụ nữ khỏe mạnh và tuổi của họ, Kelsey và cộng sự (2011) đã phân tích nồng độ AMH ở các độ tuổi khác nhau trên 3260 nữ giới tuổi từ 3 tháng tới 54 tuổi. Đây là cỡ mẫu AMH đại diện cho quần thể nữ giới khỏe mạnh, do đó có thể xây dựng được mô hình biểu hiện sự thay đổi nồng độ AMH theo tuổi.

Phân tích mô hình cho thấy sự thay đổi nồng độ AMH trong suốt đời sống người phụ nữ có thể chia thành nhiều pha khác nhau (hình 1.4).



Hình 1.4: Giá trị AMH thay đổi theo lứa tuổi [15]

Pha 1: Một đỉnh ngắn của AMH ngay sau sinh xác nhận bé gái có hiện tượng “dậy thì ngắn” ở giai đoạn sơ sinh, theo sau là sự gia tăng của AMH đều đặn đến 9 tuổi.

Pha 2: Đường biểu diễn AMH uốn cong, thậm chí hơi giảm ở tuổi dậy thì (9-15 tuổi), tiếp theo là pha tăng thứ 2 của AMH đến đạt đỉnh ở độ tuổi 25.

Pha 3: AMH giảm đều đặn đến khi nồng độ không phát hiện được ở tuổi trung bình 50-51, tương ứng với thời kỳ mãn kinh.

### 1.3.3. Xét nghiệm AMH

Hiện nay, xét nghiệm AMH bằng phương pháp miễn dịch ELISA đang được sử dụng trên toàn thế giới: chủ yếu sử dụng kháng nguyên là Gen II (Beckman Coulter) và AL-105-i (Anshlabs), việc sử dụng các kháng thể đơn dòng khác nhau và các tiêu chuẩn cũng khác nhau và sự thiếu đồng thuận trong đo lường dẫn tới sự vắng mặt giá trị tham chiếu đồng thuận cũng như ngưỡng quyết định giữa các nhóm trong tài liệu. Vì vậy một tiêu chuẩn quốc tế cho xét

nghiệm AMH huyết thanh là rất cần thiết.

Hiện tại bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh số 1 xét nghiệm AMH bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang trên máy xét nghiệm miễn dịch Cobas e 401, theo nguyên lý bắt cặp:

+ Thời kỳ ủ đầu tiên: 50  $\mu$ L mẫu thử, kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng AMH đánh dấu biotin, và kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng AMH đánh dấu phức hợp rutheniuma) tạo thành phức hợp bắt cặp.

+ Thời kỳ ủ thứ hai: Sau khi thêm các vi hạt phủ streptavidin, phức hợp miễn dịch trên trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác giữa biotin và streptavidin.

+ Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đối từ được bắt giữ trên bề mặt của điện cực. Những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch ProCell/ProCell M. Cho điện áp vào điện cực sẽ tạo nên sự phát quang hóa học được đo bằng bộ khuếch đại quang tử.

+ Các kết quả được xác định thông qua một đường chuẩn xét nghiệm trên máy được tạo nên bởi xét nghiệm 2-điểm chuẩn và thông tin đường chuẩn chính qua mã vạch trên hộp thuốc thử hoặc mã vạch điện tử.

Giá trị tham chiếu:

+ Nam giới: 1.43-11.6 ng/mL

+ Nữ giới:

*Bảng 1.1. Giá trị tham chiếu AMH nữ giới*

<b>Độ tuổi</b>	<b>Giá trị</b>
17 – 24	1.52-9.95 ng/mL
25 – 29	1.20-9.05 ng/mL
30 – 34	0.711-7.59 ng/m

35 – 39	0.405-6.96 ng/mL
40 – 44	0.059-4.44 ng/mL
> 45	0.010-1.79 ng/mL

#### **1.3.4 . Ứng dụng AMH trên lâm sàng**

##### **a) Dự trữ buồng trứng**

Nồng độ AMH trong huyết thanh có mối tương quan chặt chẽ với số lượng nang noãn phát triển vì nó đại diện sự chế tiết AMH từ tất cả nang noãn này. Thực sự có một mối tương quan rất chặt chẽ giữa nồng độ AMH huyết thanh và giá trị AFC. Điều này được giải thích là: AMH lưu hành trong huyết tương hầu hết được sản xuất bởi các tế bào hạt của nang noãn có đường kính từ 2 đến 9 mm (60%) và những nang noãn này chính là những nang được tính trên siêu âm khi đo AFC [16]. AMH huyết thanh thậm chí còn có độ nhạy và đặc hiệu cao hơn AFC vì nó cũng phản ánh các nang noãn có đường kính dưới 2 mm, những nang không nhìn thấy trên siêu âm. Do đó, AMH huyết thanh là một thăm dò sâu hơn cho nhóm nang đang phát triển hơn là việc sử dụng AFC.

##### **b) Dự đoán đáp ứng buồng trứng với các biện pháp kích thích buồng trứng.**

Theo hướng dẫn của NICE (National Institute for Health and Care Excellence-viện nghiên cứu Sức khỏe và Chăm sóc Anh Quốc) về thụ tinh trong ống nghiệm, nồng độ AMH nhỏ hơn 0,8 ng/ml cho dự báo đáp ứng kém với kích thích buồng trứng, trong khi nồng độ AMH trên 3,6 ng/ml cho dự báo đáp ứng cao với kích thích buồng trứng. Trong đó với ngưỡng dự báo đáp ứng quá mức với kích thích buồng trứng theo AMH có độ nhạy 82% và độ đặc hiệu 76% [20].

Tại Việt Nam, nghiên cứu về ngưỡng AMH và đáp ứng kích thích buồng trứng cũng chưa nhiều. Tác giả Vương Thị Ngọc Lan và cộng sự trong một nghiên cứu tiến cứu năm 2012 ghi nhận AMH có liên quan chặt chẽ với số lượng noãn thu được ở bệnh nhân TTTON [17]. Ngưỡng AMH dự đoán đáp ứng buồng trứng kém là 1,51 ng/ml với độ nhạy là 91%, độ đặc hiệu 92%. Giá

trị AMH 3,97ng/ml tiên đoán đáp ứng buồng trứng nhiều với độ nhạy 82%, độ đặc hiệu 81% . Một nghiên cứu khác của cùng tác giả thực hiện năm 2016 với cỡ mẫu 820 và thiết kế nghiên cứu tương tự cũng cho ra giá trị ngưỡng AMH trong dự đoán đáp ứng kém và đáp ứng nhiều lần lượt là 1,25 và 3,57 [7]. Nghiên cứu này cũng kết luận để dự đoán đáp ứng buồng trứng kém, sử dụng AMH có giá trị tương đương so với kết hợp AMH và AFC và có giá trị cao hơn so với sử dụng AFC đơn thuần (diện tích dưới đường cong - AUC - lần lượt là 0,92; 0,93 và 0,89). Để dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều, sử dụng kết hợp AMH và AFC có giá trị cao hơn so với sử dụng AMH đơn thuần hay AFC đơn thuần (AUC lần lượt là 0,90; 0,89 và 0,86).

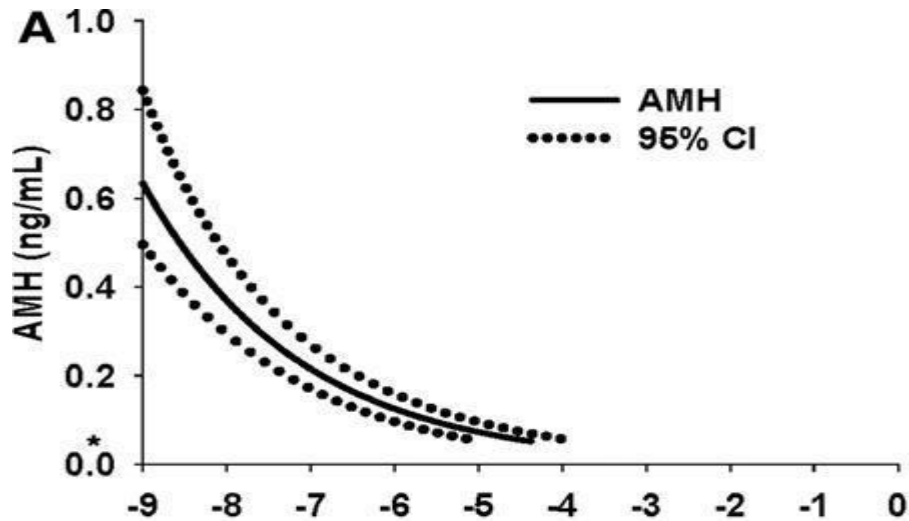
Tác giả Nguyễn Xuân Hợi và Hoàng Văn Hùng (2015) [18] nghiên cứu trên 600 phụ nữ kích thích buồng trứng sử dụng phác đồ GnRH antagonist cũng cho ra giá trị ngưỡng để dự đoán đáp ứng kém và đáp ứng nhiều là 1,52 ng/ml và 4,04 ng/ml. Dưới ngưỡng 1,52 ng/ml, khả năng đáp ứng của buồng trứng giảm 7,4 lần và trên ngưỡng 4,04 ng/ml, khả năng đáp ứng tăng 2,69 lần.

Tác giả Trần Thùy Anh và cộng sự (2013) [19] nghiên cứu trên 535 bệnh nhân, ghi nhận AMH ở điểm cắt 3,25 ng/ml (độ nhạy 92%, độ đặc hiệu 82%) và AFC ở điểm cắt 9,5 (độ nhạy 79%, độ đặc hiệu 67%) có giá trị dự báo nguy cơ quá kích buồng trứng.

### *c) Dự đoán thời kỳ mãn kinh*

Giá trị của việc dự đoán tuổi mãn kinh sẽ giúp chúng ta biết tuổi kết thúc của khả năng sinh sản tự nhiên của một phụ nữ. Nếu dự đoán tuổi mãn kinh được thực hiện sớm, điều này có thể có tác động đến người phụ nữ đưa ra quyết định liên quan đến sự nghiệp và kế hoạch sinh con. Dựa trên một số nghiên cứu về mẹ và con gái, chị em sinh đôi, yếu tố di truyền đã được chứng minh là đóng vai trò chính trong việc xác định tuổi mãn. Bên cạnh các yếu tố di truyền, môi trường sống và một vài lối sống như hút thuốc, chỉ số khối cơ thể, sử dụng rượu... cũng ảnh hưởng đến tuổi mãn kinh. Như vậy tuổi mãn kinh được coi là một đặc điểm di truyền phức tạp.

Trong một nghiên cứu tiến cứu của Sowers và cs (2008) trên 50 phụ nữ được xét nghiệm vào 6 thời điểm nghiên cứu khác nhau, cũng cho kết quả sự sụt giảm AMH tới ngưỡng không phát hiện được vào khoảng 4-5 năm trước thời điểm mãn kinh (hình 1.3).



Hình 1.5 : Sự sụt giảm của AMH trước thời điểm mãn kinh [21]

#### d) AMH ở người lớn và khả năng sinh sản tự nhiên

Nồng độ AMH huyết thanh thấp không dự đoán khả năng sinh sản tự nhiên. Một phân tích của Hamre H và cs (2012) cho thấy tỉ lệ mang thai thành công khá cao ở những phụ nữ thuyên giảm sau điều trị ung thư hạch mặc dù nồng độ AMH thấp [22]. Một nghiên cứu khác của Catteau-Jonard S và cs (2017) về người hiến tế bào noãn cũng cho thấy AMH huyết thanh thấp không dự đoán khả năng mang thai tự nhiên [23].

#### e) Hội chứng buồng trứng đa nang và AMH

Hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS) là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra tình trạng không phóng noãn và hội chứng cường androgen ở phụ nữ trẻ với tỉ lệ ở 5% -10% dân số nữ .

PCOS được chẩn đoán dựa theo đồng thuận Rotterdam khi có 2/3 tiêu chuẩn sau: (i) rối loạn chu kỳ kinh nguyệt, (ii) có hội chứng cường androgen trên lâm sàng hoặc xét nghiệm, (iii) hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm với nhiều nang có kích thước 2- 9 mm ở mỗi buồng trứng và hoặc thể tích buồng

trứng từ 10 ml [24].

PCOS được đặc trưng bởi sự gia tăng số lượng nang noãn ở tất cả các giai đoạn phát triển của nang noãn. Sự gia tăng này được thấy đặc biệt ở các nang tiền hóc và có hóc nhỏ - những nang chủ yếu sản xuất AMH. Do đó, nồng độ AMH huyết thanh tăng ở phụ nữ mắc PCOS cao gấp 2 đến 4 lần so với những phụ nữ không mắc. Tăng AMH huyết thanh ban đầu được cho là chỉ do số lượng lớn các nang nguyên thủy và nang tiền hóc. Tuy nhiên, các nghiên cứu thực nghiệm cũng thấy rằng sản xuất AMH bởi các tế bào hạt invitro cũng cao hơn 75 lần ở buồng trứng PCOS so với buồng trứng bình thường [25].

#### **1.4. Nghiên cứu trong và ngoài nước**

Bingqian Zhang và cs (2019) nghiên cứu trên 9431 phụ nữ ở Trung Quốc trong độ tuổi từ 20-51 về các chỉ số: số lượng noãn, chất lượng noãn và phôi thu được, các kết quả về tỉ lệ có thai giữa các nhóm AMH cao, trung bình, thấp (phân chia theo cách tính tứ phân vị) ở hai nhóm tuổi khác nhau [26].

Trong một nghiên cứu về dự đoán khả năng mang thai của phụ nữ làm TTTON của Likes và cs (2013) trên 45 phụ nữ (đã loại bỏ yếu tố nhiễu từ phía người chồng) đã chỉ ra điểm cut-off với nồng độ AMH là 1,26 ng/ml. Với nhóm phụ nữ làm TTTON có giá trị nồng độ AMH “tốt” tỉ lệ mang thai đạt 65,2% (nhóm có AMH > 1,26 ng/ml) với độ nhạy 68,2% và độ đặc hiệu 65,2%. Với nhóm phụ nữ làm TTTON có nồng độ AMH “kém” (AMH < 1,26 ng/ml) thì tỉ lệ có thai chỉ đạt 27,3% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $P < 0,001$  [27].

Vương Ngọc Lan và cs (2016) đã đưa ra ngưỡng cut-off của AMH với dự đoán đáp ứng buồng trứng kém là 1,25 (độ nhạy 86,7% và độ đặc hiệu 84,8%) và ngưỡng đáp ứng với kích thích buồng trứng nhiều là 3,57 (độ nhạy 83,7% độ đặc hiệu 79,8%). Tỉ lệ thai lâm sàng của nhóm đáp ứng kém ( $\leq 3$  noãn) trong nghiên cứu này là thấp, khoảng 8% (9/113), so với không đáp ứng kém là 36,5% (247/677). Đây là nghiên cứu đầu tiên về các ngưỡng giá trị AMH ở người Việt Nam. Do đó, trong nghiên cứu của mình, chúng tôi phân chia giá trị AMH thành

các nhóm theo nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs (2016) [7].

Trên thế giới và tại Việt Nam hiện nay đang dần có các công trình nghiên cứu về mối tương quan giữa nồng độ AMH và kết quả thụ tinh trong ống nghiệm ở phụ nữ điều trị vô sinh-hiếm muộn. Tuy nhiên chưa có sự thống nhất giữa các nghiên cứu về khả năng dự đoán của AMH lên sự thành công của thụ tinh trong ống nghiệm.

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân thực hiện kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm tại Khoa Hỗ trợ sinh sản Bệnh viện Sản-Nhi Bắc Ninh số 1 từ tháng 5/2022 – tháng 12/2025 được chuyển ít nhất 1 phôi trữ.

**\* Tiêu chuẩn lựa chọn:**

- Bệnh nhân được chuyển phôi trữ vào buồng tử cung
- Người phụ nữ có xét nghiệm nồng độ AMH trong vòng 6 tháng cho đến thời điểm chọc hút noãn.
- Có đầy đủ các thông tin: tuổi, loại vô sinh, nguyên nhân vô sinh, thời gian vô sinh, được xét nghiệm  $\beta$ -hCG huyết thanh sau chuyển phôi 14 ngày và được siêu âm xác định có hoặc không có thai lâm sàng sau chuyển phôi 4 tuần.

**\* Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Bệnh nhân được chuyển phôi tươi

#### 2.2 Phương pháp nghiên cứu

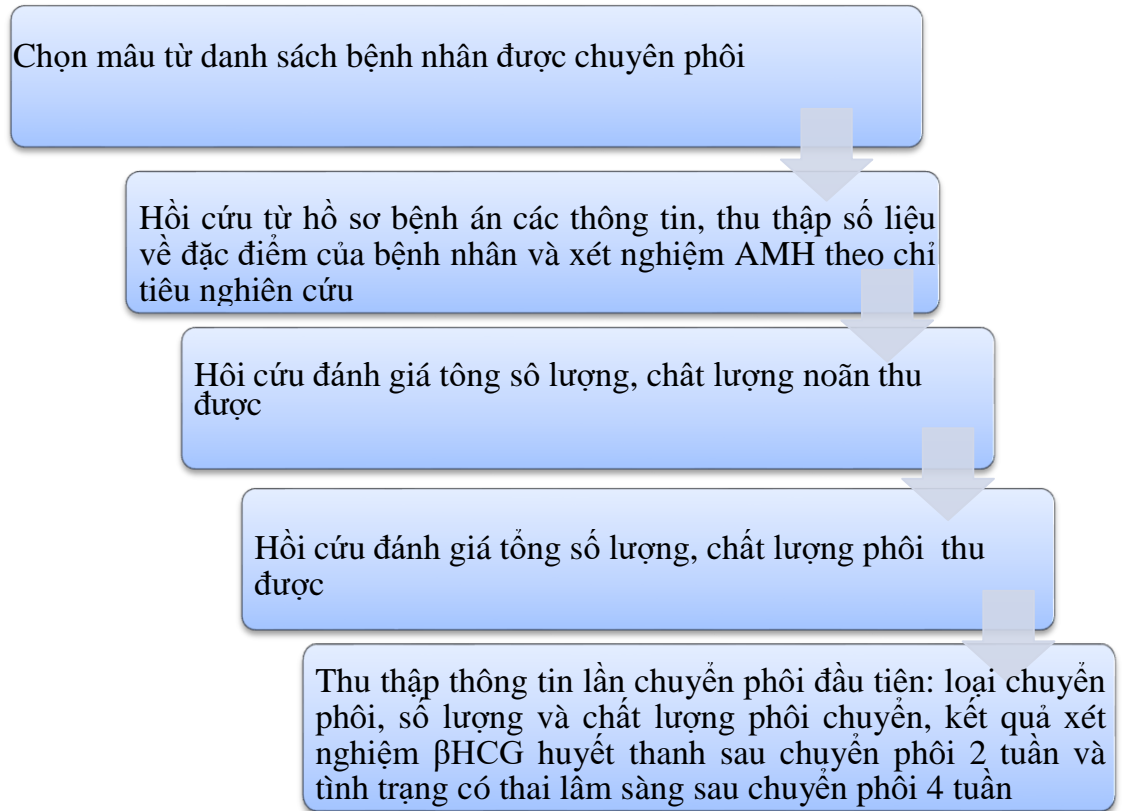
##### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu

##### 2.2.2. Cỡ mẫu

Phương pháp chọn mẫu thuận tiên, cỡ mẫu sẽ bao gồm toàn bộ các hồ sơ bệnh án đầy đủ tiêu chuẩn được lựa chọn từ tháng 5/2022 đến tháng 12/2025.

##### 2.2.3. Sơ đồ nghiên cứu



Hình 2.1 : Sơ đồ nghiên cứu

#### 2.2.4. Quy trình thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm

##### 2.2.4.1. Kích thích buồng trứng.

Bệnh nhân được tiêm thuốc kích thích buồng trứng (FSH tái tổ hợp) bắt đầu từ ngày 2 -4 của chu kỳ kinh nguyệt.

Theo dõi sự phát triển của nang noãn: siêu âm và xét nghiệm nồng độ E2 (estradiol). Điều chỉnh liều FSH tùy thuộc vào số lượng nang noãn phát triển và nồng độ E2.

Tiêm GnRH-antagonist vào ngày 6 (sau khi đã tiêm FSH tái tổ hợp)

Sử dụng hCG/GnRH để gây trưởng thành noãn khi kích thước nang noãn đủ lớn: có từ 2 nang noãn có kích thước lớn hơn hoặc bằng 17mm ở cả hai buồng trứng.

##### 2.2.4.2. Chọc hút noãn.

Tiến hành chọc hút noãn (dưới hướng dẫn siêu âm qua đầu dò âm đạo. Bệnh nhân được gây mê) vào giờ thứ 34-36 sau khi đã tiêm hCG.

#### *ICSI và nuôi cấy phôi*

ICSI noãn với tinh trùng sau lọc rửa của chồng, phôi được nuôi cấy theo quy trình của khoa Hỗ trợ sinh sản Bệnh viện Sản-Nhi Bắc Ninh số 1.

#### *2.2.4.3. Đông phôi và lưu trữ phôi*

Quy trình đông phôi tại khoa Hỗ trợ sinh sản Bệnh viện Sản-Nhi Bắc Ninh số 1 sử dụng phương pháp thủy tinh hóa và sử dụng kit đông Kitazato hoặc Cryotech, phôi được lưu trữ trong môi trường nito lỏng -196 độ C.

#### *2.2.4.5. Chuyển phôi*

- Chuyển phôi tươi: Bệnh nhân được chuyển phôi ngay trong chu kỳ chọc hút noãn.

- Chuyển phôi trữ: Phôi được rã đông và chuyển phôi ít nhất sau 2 giờ rã đông, bệnh nhân được chuyển phôi trữ vào các chu kỳ sau chọc hút noãn trong trường hợp đông phôi toàn bộ.

- Toàn bộ phôi sau rã đông được hỗ trợ thoát màng bằng tia laser không tiếp xúc bước sóng 1,48 micromet, các trường hợp chuyển phôi tươi không sử dụng hỗ trợ thoát màng.

#### *2.2.4.6. Xác định kết quả có thai sau chuyển phôi.*

Bệnh nhân được xét nghiệm nồng độ  $\beta$ -hCG huyết thanh vào ngày thứ 14 sau chuyển phôi. Nếu nồng độ  $\beta$ -hCG  $\geq 25$  mUI/ml thì được chẩn đoán là có thai trên xét nghiệm sinh hóa.

Với những bệnh nhân tăng  $\beta$ -hCG, sau chuyển phôi 4 tuần bệnh nhân được siêu âm qua đường âm đạo để xác định tình trạng thai lâm sàng bằng việc quan sát thấy hình ảnh túi thai trên siêu âm.

### 2.2.5. Phương pháp đánh giá hình thái noãn, phôi

#### 2.2.5.1. Đánh giá độ trưởng thành của noãn

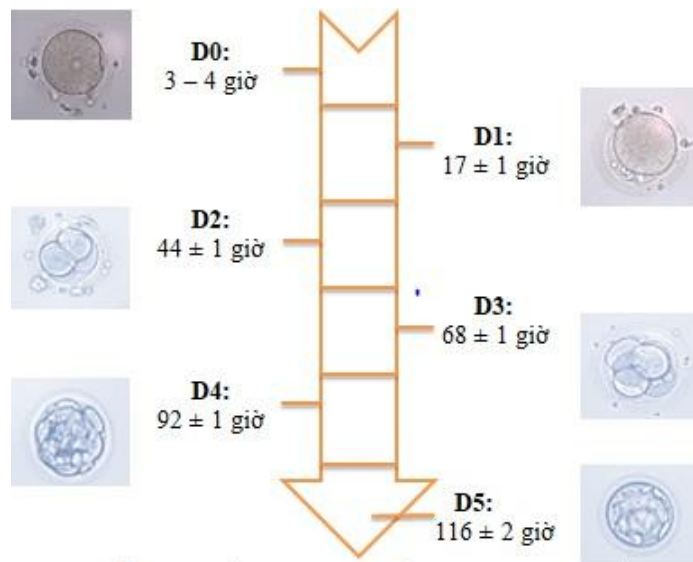
Noãn được đánh giá sau khi tách khỏi khối COC bằng enzyme hyaluronidase 1X trước thời điểm ICSI.

\* Dựa vào sự trưởng thành của nhân:

- GV: noãn ở giai đoạn túi mầm, nhân dừng ở giai đoạn tiền kì giảm phân I trong quá trình phát sinh giao tử.
- MI: noãn thoát khỏi giai đoạn túi nhân nhưng chưa trưởng thành.
- MII: noãn trưởng thành dừng ở giai đoạn kì giữa của giảm phân II.

#### 2.2.5.2. Thời điểm đánh giá thụ tinh và chất lượng phôi nuôi cấy

Thời điểm đánh giá chất lượng phôi nuôi cấy có vai trò rất quan trọng, đối với kỹ thuật ICSI, mốc thời gian này được tính là thời gian kể từ khi tiêm tinh trùng vào bào tương noãn.



Các thời điểm đánh giá gắn với những đặc điểm hình thái đặc trưng của phôi nuôi cấy được mô tả trong hình 2.2

Hình 2.2: Thời điểm đánh giá chất lượng phôi nuôi cấy

D0: thời điểm đánh giá noãn trưởng thành (giai đoạn II)

D1: thời điểm đánh giá hợp tử

D3: thời điểm đánh giá phôi nuôi cấy ngày 3

D5: thời điểm đánh giá phôi nuôi cấy ngày 5

Trong nghiên cứu này, tất cả các giao tử của bệnh nhân được xử lý đồng nhất theo quy trình của khoa Hỗ trợ sinh sản Bệnh viện Sản-Nhi Bắc Ninh số 1, toàn bộ các phôi của tất cả các bệnh nhân được đánh giá thường quy chất lượng vào ngày 3 và ngày 5.

Các bệnh nhân chuyển phôi trong nghiên cứu của chúng tôi đều lấy chất lượng phôi vào ngày 5 làm chỉ tiêu nghiên cứu. Phôi để chuyển vào ngày 5 được đánh giá lại trước chuyển 30 phút.

#### 2.5.2.3. *Đánh giá chất lượng phôi ngày 5*

Chất lượng phôi nuôi cấy ngày 5 được đánh giá theo đồng thuận ALPHA [28] dựa trên **3 tiêu chí chính**:

#### **1. Mức độ giãn nở của phôi nang (Degree of expansion)**

Phân loại từ **1 đến 6**:

**1:** Phôi nang sớm (early blastocyst)

**2:** Phôi nang (blastocyst)

**3:** Phôi nang giãn (full blastocyst)

**4:** Phôi nang giãn rộng, màng trong suốt mỏng

**5:** Phôi nang đang thoát màng (hatching)

**6:** Phôi nang đã thoát hoàn toàn khỏi màng (hatched)

#### **2. Khối tế bào bên trong – ICM (Inner Cell Mass)**

Đánh giá khả năng phát triển thành thai:

**A:** Nhiều tế bào, kết dính chặt, cấu trúc rõ

**B:** Số lượng trung bình, kết dính lỏng hơn

C: Ít tế bào, sắp xếp rời rạc

### 3. Lớp tế bào nuôi – TE (Trophectoderm)

Đánh giá khả năng làm tổ:

A: Nhiều tế bào, liên kết chặt, biểu mô đều

B: Số lượng trung bình, cấu trúc kém đều

C: Ít tế bào, sắp xếp thưa, không liên tục

**Bảng 2.1: Đánh giá chất lượng phôi ngày 5**

Phân Loại	Mức độ giãn nở	ICM	TE	Ví dụ
<b>Tốt</b>	$\geq 3$	A	A hoặc B	3AA, 4AB
<b>Khá</b>	$\geq 3$	B	A hoặc B	3BA, 4 BB
<b>Trung bình</b>	$\geq 3$	C	A/B	3CA, 4CB
		A/B	C	3AC, 3BC
<b>Xấu</b>	Từ 1 đến 6	C	C	BL1, BL2, 3CC, 4CC, 5CC, 6CC

*Đánh giá chất lượng phôi bào giai đoạn phân chia theo đồng thuận*

*ALPHA (2011) [28]*

#### 2.2.6. Các biến số nghiên cứu

##### \* Các biến số về đặc điểm mẫu nghiên cứu

2.2.6.1. Tuổi vợ: tính theo năm dương lịch tại thời điểm chọc hút noãn, chia làm 4 nhóm :

Nhóm 1:  $\leq 25$  tuổi

Nhóm 2: từ 26  $\rightarrow$  30 tuổi

Nhóm 3: từ 31 → 35 tuổi

Nhóm 4:  $\geq 36$  tuổi

2.2.6.2. Thời gian vô sinh: Tính theo năm

2.2.6.3. Loại vô sinh: Vô sinh nguyên phát, vô sinh thứ phát

2.2.6.4. Số nang noãn thứ cấp AFC: Siêu âm nang noãn trong khoảng ngày 2 đến ngày 5 của chu kỳ kinh, đếm tất cả các nang có kích thước từ 2-10 mm.

2.2.6.5. Nồng độ AMH (ng/ml): xét nghiệm ở bất cứ thời điểm nào trong kì kinh trong vòng 6 tháng trước thời điểm bệnh nhân làm thụ tinh trong ống nghiệm.

Trong đó, 3 nhóm nồng độ AMH dựa theo nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cộng sự (2016) về ngưỡng đáp ứng buồng trứng [7].

Nhóm 1 (đáp ứng buồng trứng kém):  $AMH \leq 1,25$  ng/ml.

Nhóm 2 (đáp ứng buồng trứng trung bình):  $1,25 < AMH \leq 3,57$  ng/ml.

Nhóm 3 (đáp ứng buồng trứng cao):  $AMH > 3,57$  ng/ml.

2.2.6.6. Số noãn thu hoạch được: Tổng số noãn sau tách khỏi phức hợp noãn và tế bào hạt COC (cumulus oocyte complex).

- Số noãn GV, MI, MII thu được sau khi tách khỏi phức hợp COC

- Số noãn MII thụ tinh

2.2.6.7. Số phôi nang thu được

2.2.6.8. Số phôi khả dụng thu được: là số phôi được đánh giá tốt, khá, trung bình theo bảng 2.1

2.2.6.9. Số phôi và số phôi khả dụng chuyển cho bệnh nhân.

2.2.6.10. Tỷ lệ thụ tinh: Số noãn thụ tinh trên tổng số noãn được ICSI.

2.2.6.11. Tỷ lệ tạo phôi (phôi nang): Số phôi nang thu được trên tổng số noãn thụ tinh.

2.2.6.12. Tỷ lệ phôi khả dụng: Số phôi khả dụng thu được trên tổng số phôi nang thu được.

2.2.6.13. Tỷ lệ có thai: Tổng số chu kỳ chuyển phôi có kết quả xét nghiệm  $\beta$ HCG huyết thanh  $\geq 25$  mUI/ml trên tổng số chu kỳ chuyển phôi.

2.2.6.13. Tỷ lệ thai lâm sàng: Tổng số chu kỳ sau thời điểm chuyển phôi 4 tuần quan sát thấy túi ối trên hình ảnh siêu âm đường âm đạo.

2.2.6.14. Tỷ lệ thai làm tổ: Tổng số ca có thai lâm sàng/Tổng số ca chuyển phôi

### **2.2.7. Xử lý số liệu:**

Xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0:

- Sử dụng thuật toán  $\chi^2$  và Fisher'Exact: so sánh sự khác biệt tỷ lệ của biến định tính giữa các nhóm (sử dụng  $\chi^2$  trong trường hợp cỡ mẫu lớn hoặc kiểm định Fisher's Exact trong trường hợp cỡ mẫu nhỏ có tần số quan sát dưới 5 ở 2 ô trong bảng so sánh tỷ lệ)

- Thuật toán One-Way ANOVA test: so sánh sự khác biệt giá trị trung bình của biến liên tục giữa các nhóm.

- Sử dụng các thuật toán correlate và regression để tìm hệ số tương quan giữa các đại lượng biến liên tục.

### **2.2.8. Đạo đức trong nghiên cứu**

Nghiên cứu thuộc loại mô tả hồi cứu, không can thiệp trên bệnh nhân và được sự cho phép của lãnh đạo Bệnh viện Sản-Nhi Bắc Ninh số 1. Thông tin bệnh nhân được mã hoá, giữ bí mật.

Đánh giá chất lượng noãn và phôi dựa trên trên ảnh và khai thác hồ sơ bệnh án, đảm bảo không ảnh hưởng đến chất lượng.

Nghiên cứu này chỉ hướng tới mục tiêu nâng cao kết quả thụ tinh trong ống nghiệm, không vì mục đích nào khác.

### CHƯƠNG 3

#### DỰ KIẾN KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

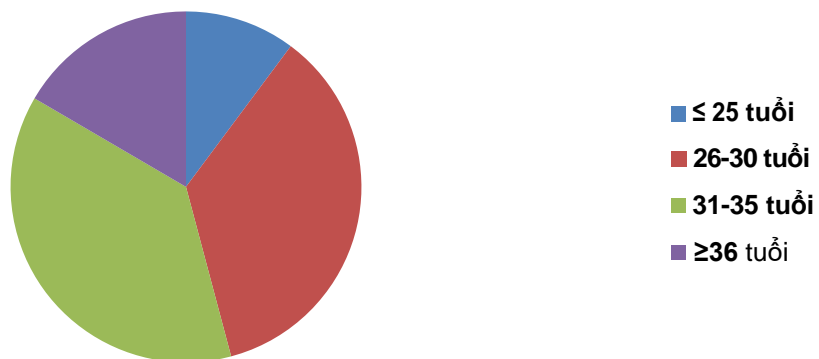
#### 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

##### 3.1.1. Tuổi, thời gian vô sinh, loại vô sinh

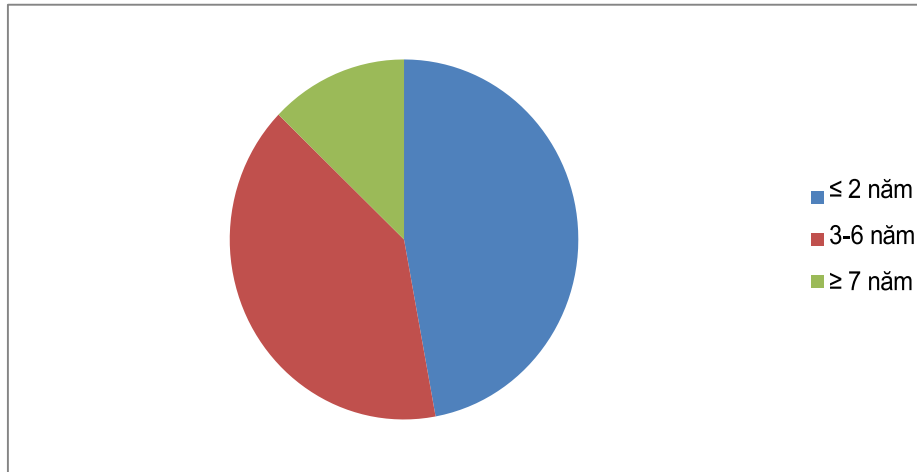
*Bảng 3.1: Tuổi và thời gian vô sinh (n=)*

Các đặc điểm	$\bar{X} \pm SD$	Giá trị nhỏ nhất - Giá trị lớn nhất
Tuổi (năm)		
Thời gian vô sinh (năm)		

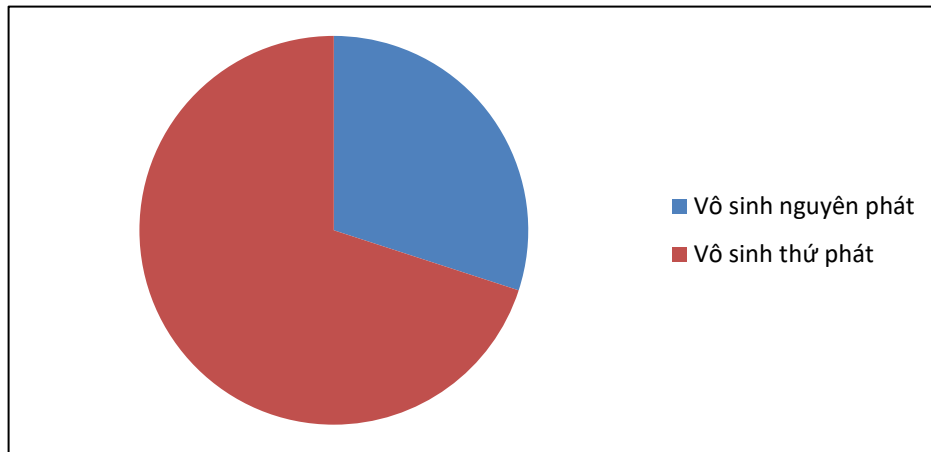
**Nhận xét:**



*Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ các nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu*



Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ nhóm thời gian vô sinh của các đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 3.3: Phân loại vô sinh

### 3.1.2. Đặc điểm chung của giá trị xét nghiệm AMH trong nhóm nghiên cứu.

Bảng 3.2: Đặc điểm AMH của đối tượng nghiên cứu

	$\bar{X} \pm SD$	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
<b>AMH (ng/ml)</b>			

**Nhận xét:**

*Bảng 3.3: Nhóm tuổi và giá trị AMH tương ứng*

<b>Nhóm tuổi</b>	<b>n</b>	<b>Giá trị AMH</b> $\bar{X} \pm SD$ (ng/ml)	<b>p</b>
<b>≤ 25 tuổi (a)</b>			
<b>26-30 tuổi (b)</b>			
<b>31-35 tuổi (c)</b>			
<b>≥ 36 tuổi (d)</b>			
<b>Tổng</b>			

**Nhận xét:**

### **3.2. Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm.**

#### **3.2.1. Số noãn và số phôi thu được.**

*Bảng 3.4: Đặc điểm số noãn và số phôi thu được*

<b>Các đặc điểm</b>	$\bar{X} \pm SD$	<b>Giá trị nhỏ nhất</b>	<b>Giá trị lớn nhất</b>
Số noãn thu được			
Số noãn trưởng thành			
Số noãn thụ tinh			
Tỉ lệ thụ tinh (%)			
Số phôi thu được ngày 5			
Số phôi khả dụng ngày 5			
Tỉ lệ phôi khả dụng (%)			

**Nhận xét:**

### 3.2.2. Tỷ lệ có thai và các yếu tố liên quan

Bảng 3.5: Tỷ lệ có thai lâm sàng và các nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Số chu kỳ Chuyển phôi	Tỷ lệ có thai lâm sàng	p
≤ 25 tuổi (a)			
26→30 tuổi (b)			
31→35 tuổi (c)			
≥36 tuổi (d)			
Tổng			

**Nhận xét:**

Bảng 3.6: Loại vô sinh và tỷ lệ có thai lâm sàng

Loại vô sinh	Tổng (n = )	Vô sinh nguyên phát (n = )	Vô sinh thứ phát (n = )	p
Tỷ lệ có thai (%)				
Tỷ lệ thai lâm sàng (%)				
Tỷ lệ làm tổ (%)				

**Nhận xét:**

Bảng 3.7: Tỷ lệ có thai lâm sàng và số phôi khả dụng của bệnh nhân

Số phôi khả dụng của bệnh nhân	Số chu kỳ chuyển phôi	Tỷ lệ thai lâm sàng (%)	p
0 phôi			
1 phôi (a)			
2 phôi (b)			
3 phôi (c)			

Nhận xét:

### 3.3. Liên quan giữa AMH và kết quả thụ tinh trong ống nghiệm

#### 3.3.1. AMH và số noãn chọc hút được.

Bảng 3.8: Số noãn trung bình chọc hút được theo nhóm AMH

Nhóm AMH (ng/ml)	Số chu kỳ chọc noãn	Số noãn trung bình thu được ( $\bar{X} \pm SD$ )	Số noãn thu được nhỏ nhất-lớn nhất
$\leq 1,25$ (a)			
1,25 $\rightarrow$ 3,57 (b)			
$> 3,57$ (c)			

Nhận xét:

Biểu đồ 3.5: Tương quan giữa giá trị AMH với số noãn thu được

Nhận xét:

### 3.3.2. AMH và tỉ lệ noãn trưởng thành chọc hút được

Bảng 3.9: Số noãn trưởng thành thu được theo nhóm nồng độ AMH

Nhóm AMH (ng/ml)	Số chu kì chọc hút noãn	Số noãn trưởng thành thu được
$\leq 1,25$ (a)		
1,25 $\rightarrow$ 3,57 (b)		
$> 3,57$ (c)		

**Nhận xét:**

*Biểu đồ 3.6: Tương quan giữa AMH với số noãn trưởng thành thu được*

**Nhận xét:**

### 3.3.3. AMH và tỉ lệ thụ tinh

Bảng 3.10: Tỉ lệ noãn thụ tinh phân theo nhóm nồng độ AMH

Nhóm AMH (ng/ml)	Số chu kì chọc hút noãn	Tỉ lệ thụ tinh (%)	p
$\leq 1,25$ (a)			
1,25 – 3,57 (b)			
$> 3,57$ (c)			
<b>Tổng</b>			

**Nhận xét:**

### 3.3.4. Mối liên quan giữa AMH và số phôi nang thu được

Bảng 3.11: Số phôi nang thu được theo phân nhóm nồng độ AMH

Nhóm AMH (ng/ml)	Số chu kì chọc hút noãn	Số phôi trung bình $\bar{X} \pm SD$	p
$\leq 1,25$ (a)			
1,25 – 3,57 (b)			
$> 3,57$ (c)			
<b>Tổng</b>			

**Nhận xét:**

*Biểu đồ 3.7: Tương quan giữa nồng độ AMH và số phôi nang thu được*

**Nhận xét:**

### 3.3.5. AMH và tỉ lệ phôi nang khả dụng

Bảng 3.12: AMH và số phôi nang khả dụng

Nhóm AMH (ng/ml)	Số chu kì chọc hút noãn	Số phôi khả dụng	Tỉ lệ phôi khả dụng (%)	P
$\leq 1,25$ (a)				
1,25 – 3,57 (b)				
$> 3,57$ (c)				
<b>Tổng</b>				

**Nhận xét:**

*Biểu đồ 3.8: Tương quan giữa AMH và số phôi nang khả dụng thu được*

**Nhận xét:**

### 3.3.6. AMH và tỉ lệ có thai

Bảng 3.13: Các tỉ lệ có thai và nhóm nồng độ AMH

Các tỉ lệ thai (%)	Tổng (n =)	AMH < 1,25 (a) (n =)	1,25 < AMH < 3,57 (b) (n =)	AMH > 3,57 (c) (n =)	p
Tỉ lệ có thai					
Tỉ lệ thai lâm sàng					
Tỉ lệ làm tổ					

Bảng 3.14: Các tỉ lệ có thai theo các phân nhóm nồng độ AMH cao

	Tổng (n =)	3,57 < AMH < 7,7 (n =) (x)	AMH > 7,7 (n =) (y)	P
Tỉ lệ có thai (%)				
Tỉ lệ thai lâm sàng				
Tỉ lệ làm tổ (%)				

**Nhận xét:**

## **Chương 4**

### **DỰ KIẾN BÀN LUẬN**

#### **4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu**

*4.1.1. Thời gian vô sinh.*

*4.1.2. Loại vô sinh.*

*4.1.3. Về nồng độ AMH huyết thanh của nhóm nghiên cứu.*

#### **4.2. Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm**

*4.2.1. Đặc điểm về số lượng noãn và số phôi.*

*4.2.2. Tỷ lệ có thai và các yếu tố liên quan*

#### **4.3. Mối liên quan giữa AMH và kết quả thụ tinh trong ống nghiệm**

*4.3.1. Liên quan giữa AMH và số noãn sau chọc hút thu được, số noãn trưởng thành .*

*4.3.2. Liên quan giữa AMH và số phôi nang, phôi khả dụng*

*4.3.3. Liên quan giữa AMH và tỷ lệ có thai.*

## **KẾT LUẬN**

- 1. Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm của các đối tượng nghiên cứu**
- 2. Mối liên quan giữa nồng độ AMH huyết thanh với kết quả thụ tinh trong ống nghiệm.**

## **KHUYẾN NGHỊ**