

GIÁ TRỊ TIỀN LƯỢNG CỦA β HCG SAU 14 NGÀY CHUYỂN PHÔI ĐỔI VỚI KẾT QUẢ CÓ THAI TRONG THỤ TINH ỐNG NGHIỆM

TS Nguyễn Xuân Hợi

TỔNG QUAN

Thụ tinh ống nghiệm (IVF - In Vitro Fertilization) là phương pháp hỗ trợ sinh sản hiện đại, với tỷ lệ thành công khá cao, dao động trên dưới 40%. Ngay sau chuyển phôi 14 ngày, bệnh nhân được định lượng nồng độ β hCG huyết thanh và siêu âm đầu dò âm đạo vào ngày 28 sau chuyển phôi. Dựa vào kết quả của 2 xét nghiệm này có:

TỔNG QUAN

✓ Thai sinh hóa: nồng độ β hCG ≥ 5 mIU/mL và siêu âm đầu dò âm đạo không có túi ối trong buồng tử cung.

✓ Thai lâm sàng: kết quả siêu âm bằng đầu dò âm đạo có sự xuất hiện của túi ối, phôi, tim thai.

Thực tế lâm sàng cho thấy nồng độ β hCG sau 14 ngày chuyển phôi rất thấp. Do đó, bác sỹ và bệnh nhân đều lo lắng liệu có phải là thai sinh hóa?

TỔNG QUAN

Mục tiêu của nghiên cứu là xác định điểm cut-off của nồng độ β hCG ngày 14 sau chuyển phôi nhằm tiên lượng kết cục thai nghén sau thụ tinh trong ống nghiệm. Từ đó giúp bác sĩ tư vấn cho bệnh nhân và theo dõi sau chuyển phôi.

VAI TRÒ CỦA hCG VÀ THAI NGHÉN

- hCG (Human Chorionic Gonadotropin) là hormone hướng sinh dục rau thai, được đơn bào nuôi và hợp bào nuôi chế tiết, có mặt trong máu và nước tiểu ở thời kỳ thai nghén và được sử dụng làm dấu ấn để chẩn đoán có thai.
- hCG duy trì hoàng thể thai nghén.
- Nồng độ β hCG tăng nhanh sau thụ thai khiến nó trở thành chất chỉ điểm quan trọng trong việc xác định sớm và theo dõi thai.

VAI TRÒ CỦA hCG VÀ THAI NGHÉN

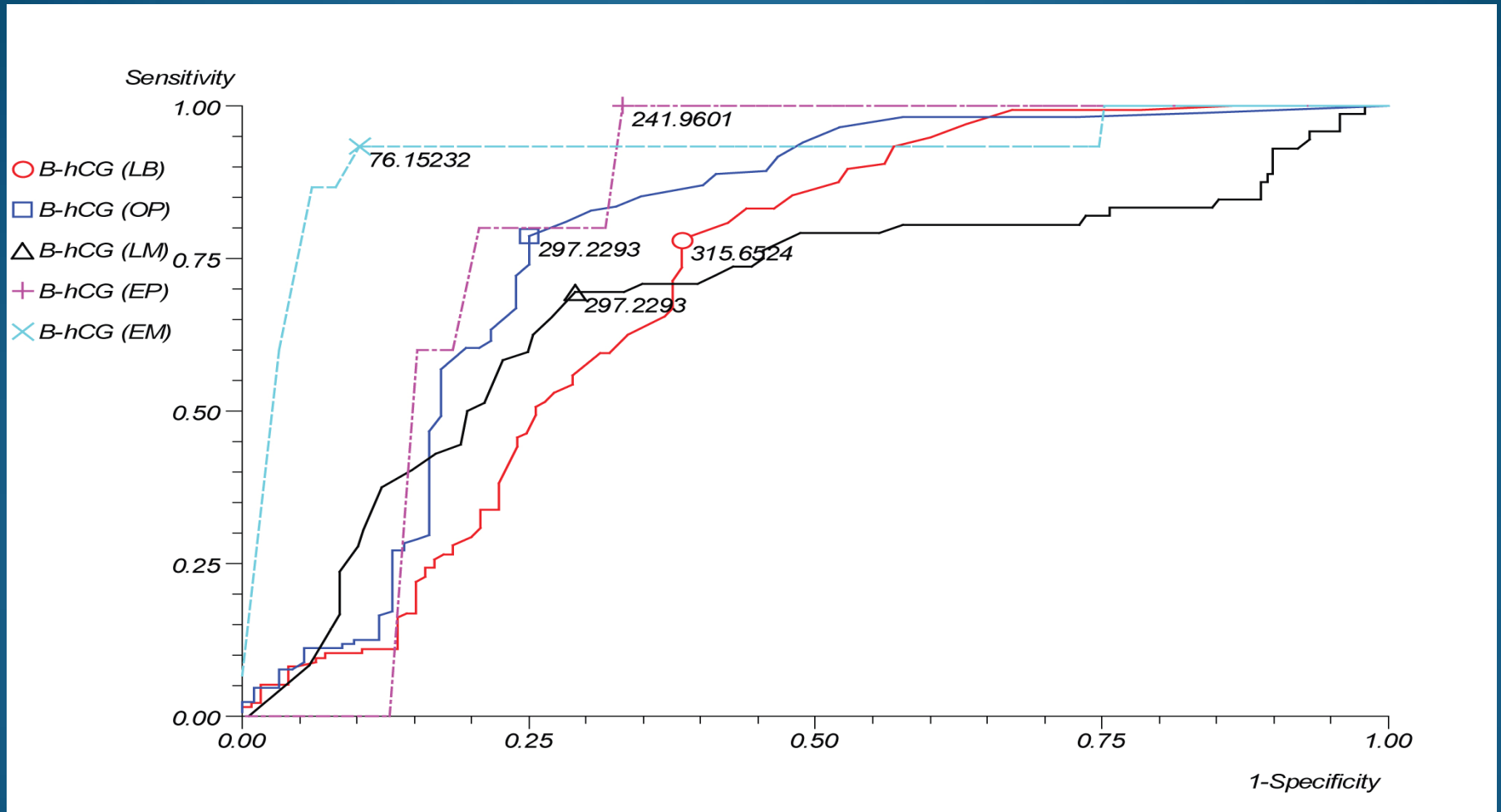
- Thai ngừng phát triển, thai ngoài tử cung nồng độ β hCG thường thấp hơn thai nghén bình thường.
- β hCG tăng cao trong đa thai, chửa trứng.
- Nồng độ hCG đạt đỉnh cao trong máu mẹ vào khoảng tuần thứ 8 đến tuần thứ 10. Từ tuần thứ 10 trở đi cho đến giai đoạn muộn của thai kỳ, rau thai bài tiết hCG thay cho hợp bào nuôi để duy trì sự sống và phát triển của thai, đơn bào nuôi của lông rau giảm đi, lớp hợp bào nuôi cũng giảm và trở nên mỏng do đó sự chế tiết hCG giảm đi và hCG không còn trong máu mẹ 4 – 6 tuần sau đẻ.

MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ β hCG VÀ KẾT QUẢ CÓ THAI TRONG TTON

Nghiên cứu của tác giả Mamdoh A.Eskandar (2011): theo dõi 261 chu kỳ ICSI/IVF có dương tính với test hCG sau chuyển phôi 14 ngày đến khi kết thúc thai nghén:

	Cut - off	Area Under ROC	Sensitivity	Specificity
Live – birth	315.65	58.14%	77.94%	61.60%
Ongoing pregnancy	297.23	62.92%	78.70%	75.00%
Late miscarriage	297.23	67.72%	69.44%	70.90%
Ectopic pregnancy	241.96	81.17%	100.00%	66.80%
Early micarriage	76.15	91.19%	93.33%	89.84%

MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ β hCG VÀ KẾT QUẢ CÓ THAI TRONG TTON



Đường cong ROC của giá trị β hCG với từng kết quả thai nghén sau TTON (nghiên cứu của Mamdoh A.Eskandar)

MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ β hCG VÀ KẾT QUẢ CÓ THAI TRONG TTON

Nghiên cứu của P.Poikkeus (2002): Nghiên cứu 774 chu kỳ TTON có kết quả β hCG \geq 5 IU/L sau 12 ngày chuyển phôi (trong đó IVF 518, ICSI 119, chuyển phôi trữ 137)

- Nồng độ β hCG trung bình trong thai khả thi (viable pregnancies) bao gồm đơn thai, song thai và ba thai là 126 IU/L, trong thai không khả thi (non-viable pregnancies) gồm thai sinh hóa, thai ngoài tử cung, sảy thai là 31 IU/L.
- Nồng độ β hCG trung bình của song thai gần gấp đôi đơn thai (201 IU/L so với 115 IU/L).

MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ β hCG VÀ KẾT QUẢ CÓ THAI TRONG TTON

hCG concentrations (IU/mL) in viable and non-viable pregnancies

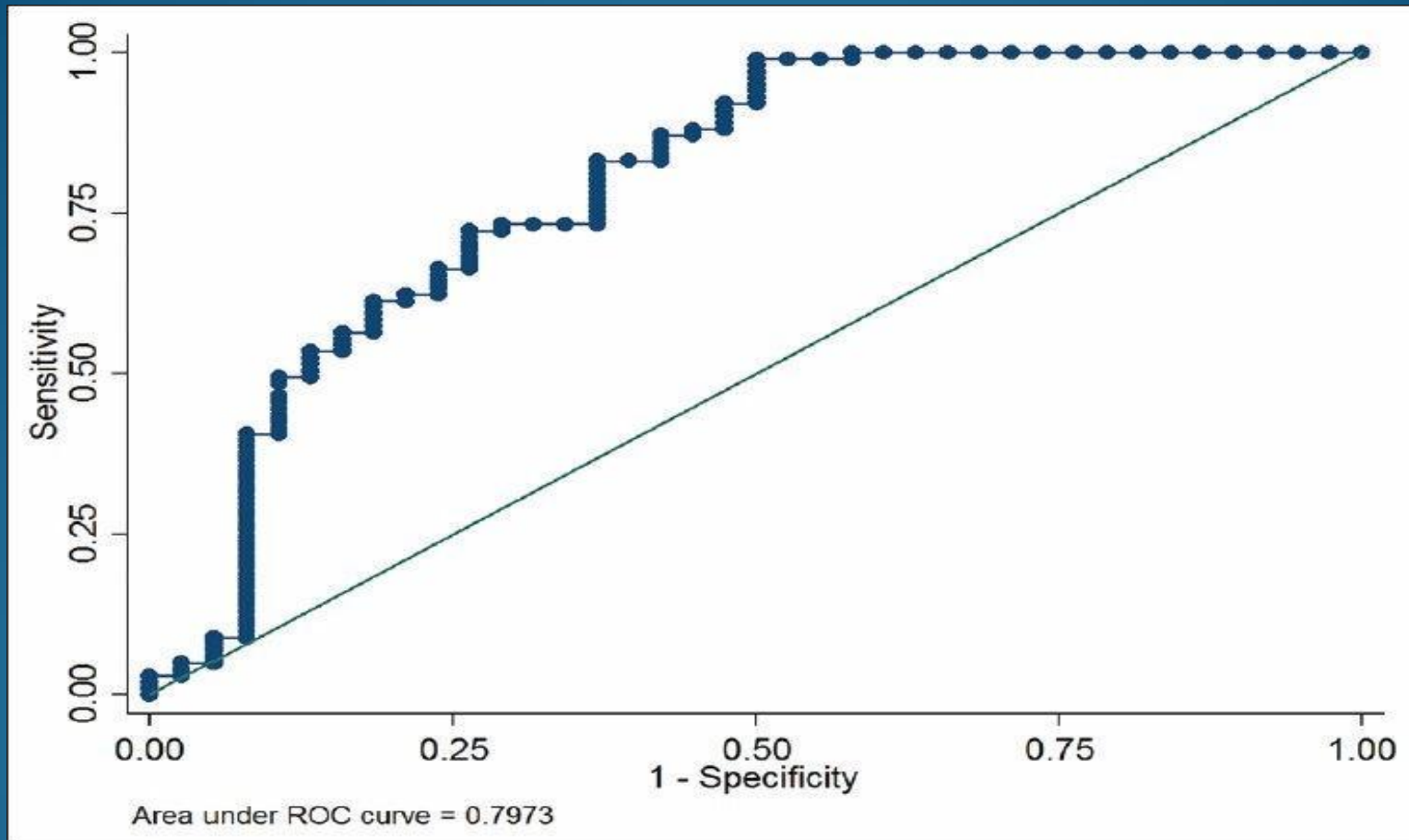
	n	%	Median	Range
Viable pregnancies	459	59.1	126	5 - 683
• Singletons	362	47	115	5 - 397
• Twins	96	12	201	48 - 683
• Triplets	1	0.1	317	317
Non-viable pregnancies	315	40.9	31	5 - 268
• Biochemical	154	20	18	5 - 81
• Ectopic	20	3	35	5 - 144
• Miscarriages, all	138	17.6	60	5 - 268
• Miscarriages, late	5	0.6	96	74 - 116
• Hydatidiform mole	2	0.3	99	39 - 160
Total	774	100		

Kết quả nghiên cứu của P.Poikkeus

MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ β hCG VÀ KẾT QUẢ CÓ THAI TRONG TTON

Nghiên cứu của Neeta Singh và cộng sự (2013) trên 171 trường hợp TTON xét nghiệm β hCG ngày 14 sau chuyển phôi cho kết quả: nồng độ β hCG trung bình trong thai khả thi (viable pregnancies) là 625 mIU/mL, trong thai không khả thi (non-viable pregnancies) là 174 mIU/mL. Điểm cut-off của nồng độ β hCG tiên lượng cho thai trên 12 tuần là 347 mIU/mL với độ nhạy 72,2% và độ đặc hiệu 73,6%, diện tích dưới đường cong ROC 0,79.

MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ β hCG VÀ KẾT QUẢ CÓ THAI TRONG TTON



Đường cong ROC tiên lượng thai trên 12 tuần trong nghiên cứu của Neeta Singh và cộng sự

MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ β hCG VÀ KẾT QUẢ CÓ THAI TRONG TTO

- Nghiên cứu của Xiao-yan HUANG và cộng sự (2007) trên 384 trường hợp có thai sau thụ tinh trong ống nghiệm được định lượng β hCG ngày thứ 11 sau chuyển phôi cho kết quả: nếu nồng độ β hCG từ 10 – 50 mIU/mL giá trị tiên đoán dương tính thai sinh hóa hoặc thai ngoài tử cung là 81,8%, giá trị tiên đoán âm tính là 94,4%.
- Theo nghiên cứu của Maysa M.Khadra (2016), hồi cứu 248 chu kỳ chuyển phôi dẫn đến có thai, cho kết quả nồng độ β hCG trung bình ngày 14 sau chuyển phôi ở thai khả thi (viable pregnancies) là 264 mIU/mL, trong thai không khả thi (non-viable pregnancies) là 120 mIU/mL.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu hồi cứu 1228 trường hợp thụ tinh trong ống nghiệm tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Quốc gia – Bệnh viện Phụ sản Trung ương trong 2 năm từ 2014 - 2015, có xét nghiệm β hCG sau chuyển phôi 14 ngày ≥ 5 mIU/mL.
- Loại trừ những trường hợp: sau chuyển phôi có tiêm hCG, chuyển phôi tại trung tâm khác, không đủ thông tin nghiên cứu.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Nồng độ β hCG trung bình giữa thai lâm sàng và thai sinh hóa

Nồng độ βhCG			
Tình trạng thai	n	X SD	p
Thai lâm sàng	1080	761,5 706,33	0,001
Thai sinh hóa	148	161,02 82,35	

ng (761,5 706,33 mIU/mL) cao hơn nồng độ β hCG trung bình ở thai sinh hóa (161,02 82,35 mIU/mL) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

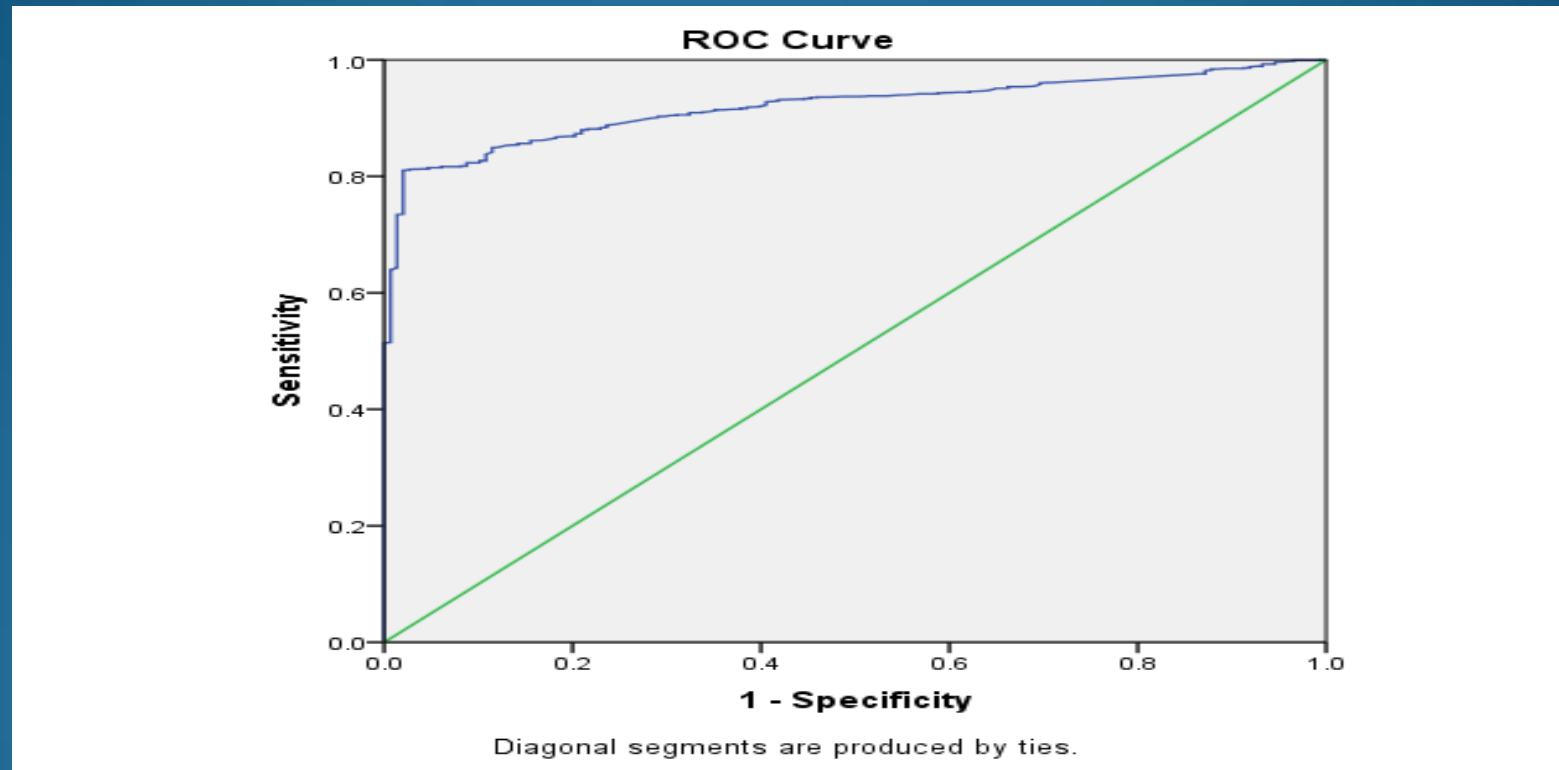
Giá trị tiên lượng của β hCG với thai lâm sàng

β hCG (mIU/mL)	n	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Giá trị J
291		81,5	95,3	0,768
293,5		81,4	95,3	0,767
294,5		81,3	95,3	0,766
296		81,2	97,3	0,785
298		81,1	97,3	0,784
299,5		81,0	98,0	0,79
300,5		79,3	98,0	0,773
301,5		79,2	98,0	0,772
303		78,9	98,0	0,769
304,5		78,6	98,0	0,766
307		78,3	98,0	0,763

Điểm cut-off của β hCG tiên lượng cho thai lâm sàng là 299,5 mIU/mL với độ nhạy 81% và độ đặc hiệu 98%, J lớn nhất bằng 0,79 . $J = \max(\text{Se} + \text{Sp} - 1)$.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đường cong ROC của β hCG trong tiên lượng thai lâm sàng



Diện tích đường cong ROC (AUC = 0,919) tiên lượng thai lâm sàng, mối liên quan này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và khoảng tin cậy 95% CI (0,9-0,94).

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

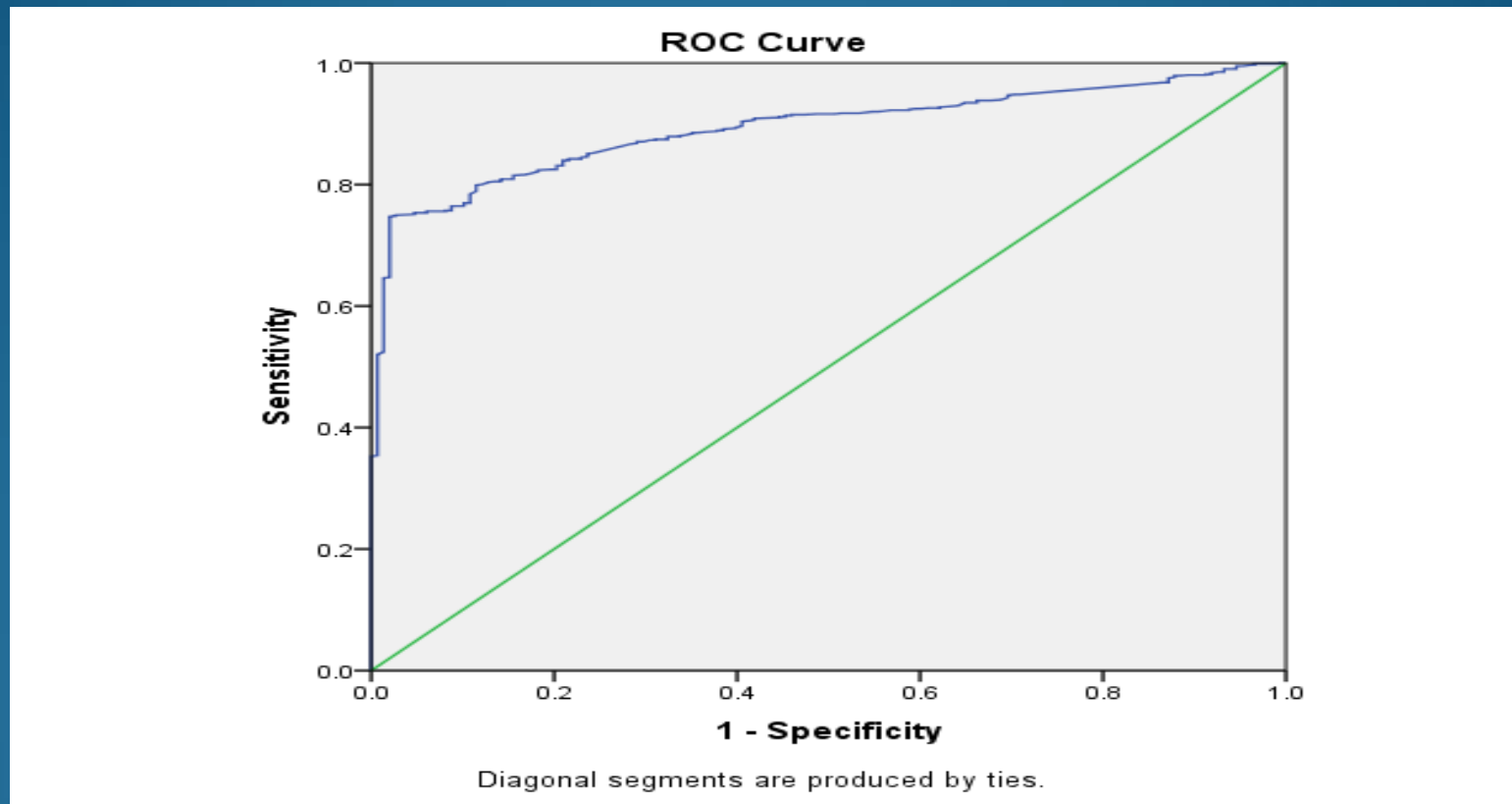
Giá trị tiên lượng của β hCG với thai sinh hóa

β hCG (mIU/mL)	n	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Giá trị J
109,5		76,0	93,1	0,691
111		76,5	93,1	0,696
112		76,2	93,5	0,697
114,5		76,0	94,1	0,701
114,5		76,0	94,1	0,701
115,5		76,0	95,0	0,71
116,5		75,7	95,0	0,707
117,5		75,2	95,0	0,702
117,5		75,2	95,0	0,702
118,5		74,1	94,5	0,686
120		73,4	94,5	0,679

Điểm cut-off β hCG tiên lượng cho thai sinh hóa là 115,5 mIU/mL với độ nhạy 76% và độ đặc hiệu 95%, J lớn nhất bằng 0,71.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đường cong ROC của β hCG trong tiên lượng thai sinh hóa



Diện tích dưới đường cong ROC (AUC = 0,893) trong tiên lượng thai sinh hóa mỗi liên quan này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và khoảng tin cậy 95% CI (0,87-0,92).

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Liên quan giữa số phôi chuyển vào buồng tử cung và tỷ lệ chữa đa thai

Tình trạng thai		Đơn thai	Đa thai	Tổng	P
Số phôi chuyển					
1	n	24	0	24	0,001
	Tỷ lệ %	3,9%	0%	2,2%	
2	n	49	19	68	
	Tỷ lệ %	8,0%	4,1%	6,3%	
3	n	425	356	781	
	Tỷ lệ %	69,8%	75,9%	72,4%	
4	n	111	94	205	
	Tỷ lệ %	18,2%	20,0%	19,0%	
Tổng	n	609	469	1078	
	Tỷ lệ %	100%	100%	100%	

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Liên quan giữa số phôi chuyển vào buồng tử cung và tỷ lệ chữa đa thai

- Tỷ lệ chữa đa thai tỷ lệ thuận với số phôi chuyển vào buồng tử cung.
- Tỷ lệ chữa đa thai ở nhóm chuyển 3 phôi (75,9%) cao hơn nhiều lần so với nhóm chuyển 2 phôi (4,1%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.
- Tỷ lệ chữa đa thai cao hơn chữa đơn thai trong cùng 1 nhóm có cùng số phôi chuyển. Tỷ lệ này lần lượt là 75,9% so với 69,8% ở nhóm chuyển 3 phôi, và 20% so với 18,2% ở nhóm chuyển 4 phôi.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Liên quan giữa số lượng túi thai và nồng độ β hCG trung bình

Số túi thai	Tần số n	Tỷ lệ %	Nồng độ β hCG trung bình X SD (mIU/mL)	P
1	609	56,5	581,86 670,22	0,001
2	358	33,2	934,01 663,99	
3	105	9,7	1211,21 779,69	
4	6	0,6	1069,27 646,01	
Tổng	1078	100%		

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Liên quan giữa số lượng túi thai và nồng độ β hCG trung bình

- Nồng độ β hCG trung bình ở nhóm chữa 1 thai là 581,86 – 670,22 mIU/mL, ở nhóm chữa 2 thai là 934,01 – 663,99 mIU/mL, ở nhóm chữa 3 thai là 1211,21 – 779,69, và nhóm chữa 4 thai là 1069,27 – 646,01 mIU/mL.
- Nồng độ β hCG trung bình ở nhóm chữa đa thai cao hơn nhóm chữa đơn thai có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

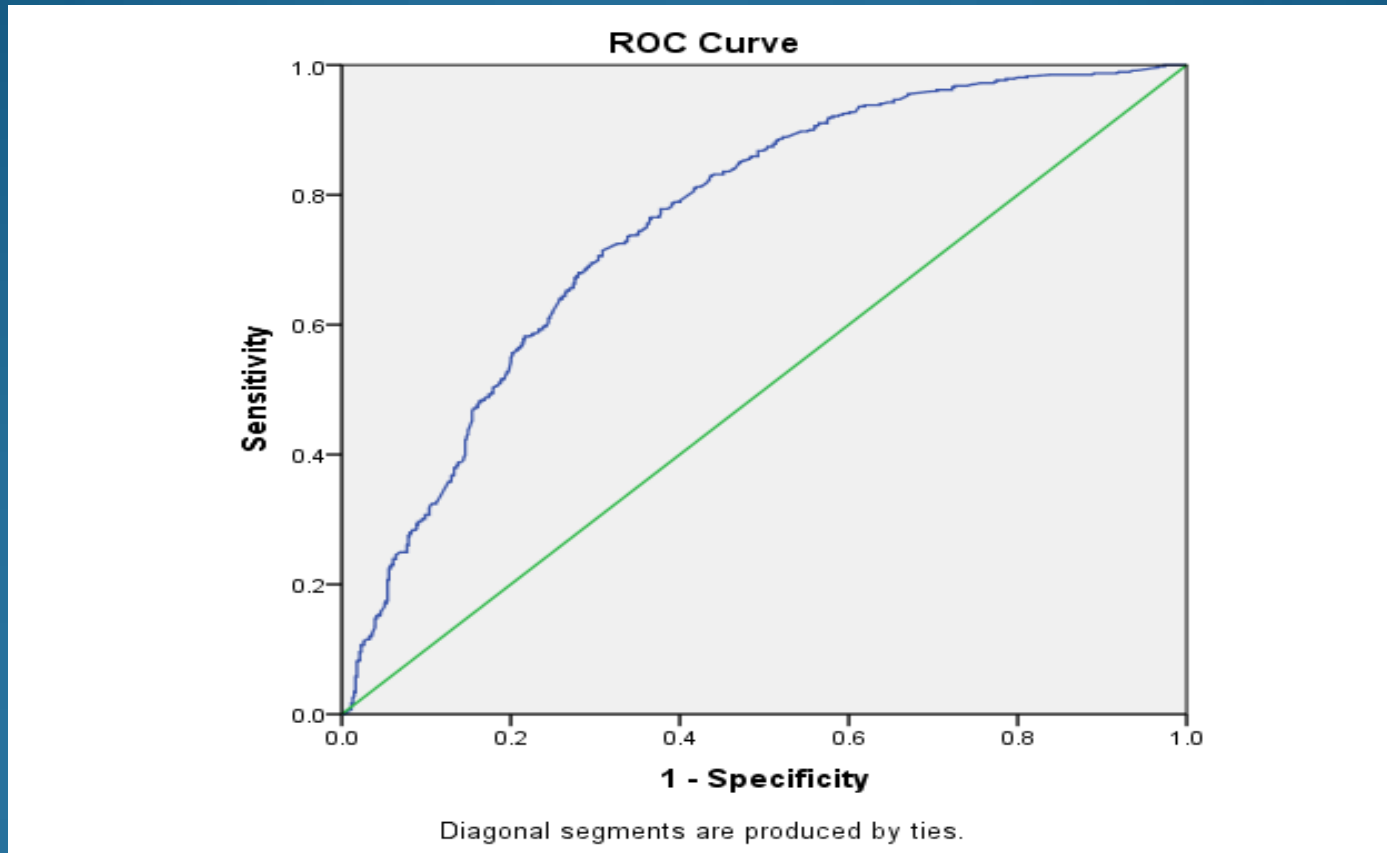
Giá trị tiên lượng của β hCG đối với tình trạng thai

β hCG(mIU/mL)	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Giá trị J
592,0	72,7	66,3	0,39
594,5	72,7	66,5	0,392
597,0	72,5	66,5	0,390
598,5	72,5	67,0	0,395
599,5	72,5	67,3	0,398
600,5	71,4	69,1	0,405
601,5	71,0	69,1	0,401
602,5	70,8	69,1	0,399
603,5	70,6	69,1	0,397
604,5	70,6	69,3	0,399
606,0	70,6	69,5	0,41

Điểm cut-off của β hCG tiên lượng cho chữa đa thai là 600,5 mIU/mL, với độ nhạy 71,4%, độ đặc hiệu 69,1%, và giá trị J lớn nhất 0,405.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đường cong ROC của β hCG trong tiên lượng chữa đa thai



Diện tích dưới đường cong ROC ($AUC = 0,759$) có giá trị trong việc chẩn đoán chữa đa thai, mối liên quan này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$, CI (0,73 – 0,79).

KẾT LUẬN

- Nồng độ β -hCG trung bình sau chuyển phôi 14 ngày của thai lâm sàng là 761,5 – 706,33 mIU/mL và thai sinh hóa là 161,02 – 82,35 mIU/mL.
- Nồng độ β hCG trung bình ở nhóm chữa 3 thai (1211,21 – 779,69 mIU/mL) cao hơn nhóm chữa 2 thai (934,01 – 663,99 mIU/mL) và cao hơn nhóm chữa 1 thai (581,86 – 670,22 mIU/mL).
- Tỷ lệ chữa đa thai tăng lên theo số lượng phôi chuyển vào buồng tử cung
- Điểm cut-off nồng độ β hCG tiên lượng cho chữa đa thai là 600,5 mIU/mL, với độ nhạy 71,4%, độ đặc hiệu 69,1%.
- Điểm cut-off nồng độ β hCG sau 14 ngày chuyển phôi tiên lượng cho thai lâm sàng là 299,5 mIU/mL, với độ nhạy là 81% và độ đặc hiệu là 98%; tiên lượng cho thai sinh hóa là 115,5 mIU/mL với độ nhạy 76% và độ đặc hiệu là 95%.
- Nồng độ β hCG ngày 14 sau chuyển phôi rất có ý nghĩa trong việc tiên lượng, cũng như theo dõi kết cục thai nghén.



Xin cảm ơn quý vị đã lắng nghe!