

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**NGUYỄN THỊ MINH KHAI**

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CHUYỂN PHÔI TRỮ ĐÔNG  
CHO BỆNH NHÂN THỤ TINH ỒNG NGHIỆM  
TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG  
GIAI ĐOẠN 2012 -2014**

Chuyên ngành : Sản phụ khoa

Mã số : 62720131

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2017**

Công trình được hoàn thành tại: Trường Đại học Y Hà Nội

**Người hướng dẫn khoa học:**

**GS.TS. Nguyễn Việt Tiến**

**Phản biện 1: GS.TS. Trịnh Bình**

**Phản biện 2: PGS.TS. Nguyễn Duy Ánh**

**Phản biện 3: PGS.TS. Phạm Bá Nha**

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án Tiến sỹ cấp Trường họp tại Trường Đại học Y Hà Nội.

*Vào hồi giờ ngày tháng năm 2017.*

Có thể tìm hiểu luận án tại các thư viện:

- Thư viện Quốc gia.
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Chuyển phôi trữ là một trong những kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (HTSS) đang được áp dụng rộng rãi vì hiệu quả cao về cả tỉ lệ thành công cũng như tính kinh tế. Kỹ thuật này ngày nay được áp dụng rộng rãi trong các trung tâm IVF trên toàn thế giới. Tại Việt Nam, trữ lạnh phôi được triển khai thành công từ năm 2002. Tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương (BVPSTW), sự thành công của chuyển phôi trữ được đánh dấu bởi sự ra đời của hai em bé song sinh vào năm 2004 với tỷ lệ có thai là khoảng 30% mỗi năm. Tuy nhiên, tính đến nay vẫn chưa có nhiều nghiên cứu đề cập đến hiệu quả và các yếu tố ảnh hưởng đến chuyển phôi trữ tại BVPSTW. Điều này là vô cùng cần thiết để đưa ra các kiến nghị phù hợp, để nâng cao tối đa hiệu quả của chuyển phôi trữ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: **“Đánh giá hiệu quả chuyển phôi trữ đông cho bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm tại BVPSTW giai đoạn 2012-2014”** với ba mục tiêu:

1. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng bệnh nhân chuyển phôi trữ đông được thực hiện tại BVPSTW giai đoạn 2012-2014*
2. *Đánh giá kết quả của chuyển phôi trữ đông*
3. *Phân tích một số yếu tố liên quan đến kết quả chuyển phôi trữ đông*

## NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Luận án tổng hợp khá đầy đủ các đặc điểm lâm sàng và lab trong quá trình chuyển phôi trữ lạnh tại BVPSTW trong 3 năm 2012-2014.
2. Đưa ra được tỷ lệ thành công trong chuyển phôi trữ lạnh tại BVPSTW trên một số lượng chu kỳ chuyển phôi lớn
3. Tổng kết tương đối toàn diện về các yếu tố cộng gộp cả lâm sàng và lab ảnh hưởng đến thành công trong chuyển phôi trữ tại BVPSTW.

## CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 127 trang, 4 chương, 33 bảng, 16 biểu đồ, 174 tài liệu tham khảo với 20 tài liệu tiếng Việt 154 tài liệu nước ngoài.

Phần đặt vấn đề: 02 trang; chương 1: tổng quan tài liệu 40 trang; chương 2: đối tượng và phương pháp nghiên cứu 13 trang; chương 3 kết quả nghiên cứu 34 trang; chương 4 bàn luận 35 trang; kết luận 1 trang; khuyến nghị 01 trang; danh mục bài báo liên quan; tài liệu tham khảo; phụ lục.

## CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Trữ lạnh phôi

Trữ lạnh là kỹ thuật nhằm lưu trữ các tế bào, các mô trong điều kiện nhiệt độ âm sâu, thường là  $-196^{\circ}\text{C}$ . Tại nhiệt độ này, các hoạt động chuyển hóa, tổng hợp của tế bào sẽ bị ngưng trệ hoàn toàn.

Nguyên tắc của trữ đông phôi là làm giảm nhiệt độ của môi trường chứa phôi xuống nhiệt độ rất thấp, thường là 77K (độ Kelvin) hoặc  $-196^{\circ}\text{C}$  (nitơ lỏng). Phôi bị ảnh hưởng bởi ba dạng tổn thương chính xảy ra ở những khoảng nhiệt độ khác nhau trong suốt quá trình đông và rã: phá hủy những giọt lipid trong bào tương và các cấu trúc vi ống (bao gồm thoi vô sắc), sự hình thành tinh thể đá nội bào và ngoại bào, sự đứt gãy màng trong suốt hay màng bào tương. Các biện pháp để hạn chế tổn thương cho phôi và làm tăng tỷ lệ sống của phôi sau rã đông là sử dụng chất bảo vệ đông lạnh (cryoprotectant agents - CPA) và điều khiển tốc độ đông lạnh – rã đông.

#### \* Chỉ định

- Trữ đông những phôi tốt còn dư
- Chu kì KTBT bằng phác đồ antagonist có trường thành noãn bằng agonist.
- Tránh các chu kì có hội chứng quá kích buồng trứng (QKBT).
- Niêm mạc tử cung không thuận lợi cho việc chuyển phôi
- IVM.
- Xin phôi.
- Với những phụ nữ chưa có điều kiện mang thai
- Chẩn đoán di truyền tiền làm tổ.
- Thành lập ngân hàng phôi.

Trong một thời gian khá dài, dù có những hạn chế về mặt hiệu quả nhưng hạ nhiệt độ chậm đã được xem là một phương pháp đông lạnh trong IVF trên người. Ngày nay, thủy tinh hóa đã được triển khai thường qui tại nhiều trung tâm IVF lớn trên thế giới và ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy thủy tinh hóa có hiệu quả hơn hạ nhiệt độ chậm trong trữ lạnh noãn, tinh trùng, hay phôi ở các giai đoạn khác nhau.

## 1.2. ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG PHÔI

### 1.2.1. Quá trình phát triển của phôi

### 1.2.2. Đánh giá chất lượng phôi bằng hình thái

#### \* Phôi ngày hai:

Tại các trung tâm hỗ trợ sinh sản tại Việt Nam, phôi được đánh giá theo tiêu chuẩn đồng thuận Alpha 2010.

- Phôi độ I: Các phôi bào đều - số lượng từ 2 đến 6, Ít mảnh vỡ, bào tương sáng

- Phôi độ II: Số phôi bào lẻ, hình dáng không đều, màu sáng bào tương hơi sậm, tỷ lệ mảnh vỡ < 15%

- Phôi độ III: Kích thước phôi bào không đều nhau, tỷ lệ mảnh vỡ  $\geq$  20%, không chia, phôi bào đa nhân

### \* Phôi ngày 3

Dựa vào tiêu chuẩn: số lượng phôi bào, độ đồng đều của phôi bào và tỉ lệ mảnh vỡ

- Loại 1: phôi 8 tế bào, < 10% mảnh vỡ, các phôi bào liên kết rất tốt, không có phôi bào nào đa nhân.

- Loại 2: phôi 8 tế bào, 10 - 20% mảnh vỡ các mối liên kết yếu, không có phôi bào nào đa nhân.

- Loại 3: phôi 6, 7 hoặc 8 tế bào, 20% mảnh vỡ hoặc các phôi bào không đều nhau, không có phôi bào nào đa nhân.

- Loại 4: hơn 8 tế bào, hoặc 4 - 6 tế bào hoặc 8 tế bào với trên 20% mảnh vỡ hoặc các phôi bào không đều nhau hoặc có phôi bào đa nhân.

### \* Phôi giai đoạn nén

### \* Phôi nang

#### 1.2.3. Đánh giá chất lượng phôi sau trữ đông

- Phôi giai đoạn tiền nhân (2PN): phôi sống sau rã đông khi phôi còn giữ được màu sắc vàng sáng và hình ảnh hai tiền nhân rõ, có khả năng hòa nhân và phân chia thành 2 hay nhiều hơn 2 tế bào sau 24 giờ nuôi cấy tiếp theo.

- Phôi giai đoạn phân chia: phôi sống sau rã đông khi có từ 50% số phôi bào còn nguyên vẹn trở lên, khả năng phân chia tiếp tục của phôi sau 24 giờ nuôi cấy.

- Phôi nang: phôi nang được đánh giá là sống khi kích thước khoang phôi nang (Blastocoel) phình to trở lại như trước khi trữ lạnh khoảng 1 giờ sau rã đông.

## 1.3. CHUẨN BỊ NIÊM MẠC TỬ CUNG TRONG CHUYỂN PHÔI TRỮ ĐÔNG

Sự chấp nhận của NMTC là điều kiện cần để tiếp nhận phôi bám dính và làm tổ. Không phải bất cứ thời điểm nào trong giai đoạn phát triển của NMTC phôi cũng có thể bám dính và phát triển, ngoại trừ một giai đoạn ngắn gọi là “cửa sổ làm tổ của phôi”. Trong chuyển phôi trữ đông, việc theo dõi sự phát triển của NMTC có một vai trò quan trọng đối với sự thành công của kỹ thuật.

Có 3 phương pháp chính: chu kì tự nhiên, sử dụng nội tiết ngoại

sinh, và kích thích buồng trứng. Trong đó phác đồ sử dụng nội tiết có sử dụng kết hợp estradiol và progesterone để chuẩn bị NMTC, cách này thường thuận tiện cho cả bệnh nhân và bác sĩ do không cần phải the dõi thường xuyên và chi phí cũng không cao.

Hai kĩ thuật siêu âm để đánh giá sự chấp nhận NMTC là đánh giá dạng xuất hiện của NMTC và sự tưới máu của NMTC bằng siêu âm Doppler màu. Đánh giá dạng xuất hiện của NMTC bằng hai yếu tố: độ dày và dạng của NMTC.

Độ dày NMTC: được định nghĩa là khoảng cách xa nhất giữa vùng cản âm giữa cơ tử cung và NMTC đo trên mặt phẳng vuông góc trục dọc giữa trung tâm của tử cung. Độ dày NMTC là yếu tố tiên đoán sự thành công cho chu kì IVF. NMTC < 7mm được xem là dấu hiệu đáng tin cậy để tiên đoán khả năng không làm tổ của phôi.

Dạng NMTC: được định nghĩa là mối liên quan về độ cản âm của NMTC và cơ tử cung lân cận và được đo trên mặt cắt dọc thân tử cung của siêu âm. Ngày nay, để đơn giản người ta phân biệt hai dạng NMTC: dạng phân lớp (multilayered hay triple line appearance) và dạng không phân lớp (non – multilayer).

## **1.4. CÁC KỸ THUẬT HỖ TRỢ TRONG CHU TRÌNH CHUYỂN PHÔI TRỮ ĐÔNG**

### **1.4.1. Hỗ trợ phôi thoát màng.**

### **1.4.2. Kỹ thuật chẩn đoán di truyền tiền làm tổ**

## **1.5. QUÁ TRÌNH CHUYỂN PHÔI TRỮ ĐÔNG**

- Chuẩn bị hồ sơ bệnh án và hội chẩn
- Chuẩn bị NMTC
- Rã đông phôi - tiến hành đánh giá chất lượng phôi, chọn lựa phôi chuyển
- Tiến hành chuyển phôi vào thời điểm cụ thể.
- Hỗ trợ hoàng thể.
- Xét nghiệm máu  $\beta$ hCG thực hiện sau 14 ngày chuyển phôi.

## **1.6. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KỸ THUẬT CHUYỂN PHÔI ĐÔNG**

### **1.6.1. Các yếu tố trên lâm sàng**

- Tuổi của người vợ
- Phác đồ KTBT, liều FSH sử dụng
- Phác đồ chuẩn bị niêm mạc tử cung
- Độ dày và hình thái niêm mạc tử cung
- Số ngày E2 trong phác đồ nhân tạo.

### 1.6.2. Các yếu tố Labo

- Chất lượng phôi trước trữ lạnh.
- Số phôi chuyển.
- Thời gian đông phôi.
- Khả năng phân chia tiếp của phôi sau rã đông.
- Chất lượng phôi trước chuyển

### 1.6.3. Các yếu tố trong kỹ thuật chuyển phôi

- Kỹ thuật chuyển phôi
- Thể tích chuyển phôi
- Mức độ chuyển phôi khó hay dễ
- Độ sạch của catheter: máu và chất nhầy

## CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Địa điểm nghiên cứu:** Trung tâm HTSS Quốc gia- Bệnh viện PSTW

**2.2. Thời gian nghiên cứu:** 3 năm 2012-2014

### 2.3. Đối tượng nghiên cứu

- \* Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng:
  - Bệnh nhân điều trị IVF/ICSI tại Trung tâm Hỗ trợ Sinh sản-BV PSTW từ 2012-2014 có phôi trữ lạnh
  - Đầy đủ các thông tin đầy đủ theo phiếu điều tra
- \* Tiêu chuẩn loại trừ:
  - Bệnh nhân xin phôi hoặc IVF/xin trứng; PGD/PGS
  - Bệnh nhân có tổn thương vùng tử cung như u xơ tử cung, polip BTC, dính BTC
  - Không đủ thông tin

### 2.4. Phương pháp nghiên cứu

**2.4.1. Thiết kế nghiên cứu:** mô tả cắt ngang

#### 2.4.2. Cỡ mẫu:

$$n \geq Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{P(1-P)}{\Delta^2}$$

Chúng tôi chọn  $p=0,355$  theo tỷ lệ có thai lâm sàng tổng kết các chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh tại Hàn Quốc năm 2011 (do Hàn Quốc là nước châu Á, có xu hướng chuyển phôi đông lạnh tương đối giống Việt Nam)

$$n \geq 1,96^2 \times \frac{0,355(1-0,355)}{0,05^2} = 351$$

Chúng tôi thu thập được 1208 bệnh nhân với 1251 chu kỳ chuyển phôi phù hợp với mục tiêu nghiên cứu.

### 2.4.3. Mô hình nghiên cứu



### 2.4.4. Các định nghĩa được dùng trong nghiên cứu

#### 2.4.5. Các biến số nghiên cứu

##### 2.4.5.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu:

- Tuổi người vợ; Loại vô sinh; Nguyên nhân vô sinh; Thời gian vô sinh; Số lần chuyển phôi; Nồng độ FSH cơ bản; Phác đồ KTBT được sử dụng.

##### 2.4.5.2. Đặc điểm của chu kỳ chuyển phôi trữ đông

- Số ngày dùng E2, liều E2, Nồng độ E2 ngày phối hợp P4; Độ dày NMTC ngày dùng P4; Hình ảnh NMTC ngày dùng P4; Chất lượng phôi trước trữ lạnh; Chất lượng phôi sau rã đông; Số lượng phôi chuyển; Kỹ thuật chuyển phôi dễ/khó; Độ sạch rửa catheter chuyển phôi; Tỷ lệ phôi sống; Tỷ lệ làm tổ; Tỷ lệ  $\beta$ -hCG; Tỷ lệ thai lâm sàng; Tỷ lệ chữa ngoài tử cung; Tỷ lệ đa thai.

##### 2.4.5.3. Các phương pháp và vật liệu nghiên cứu

#### 2.4.6. Kỹ thuật thu thập thông tin và các bước tiến hành

- Thu thập thông tin bệnh nhân theo phiếu điều tra  
 - Chuẩn bị niêm mạc tử cung theo một trong ba phác đồ đã nêu ở Chương Một.

- Theo dõi sự phát triển của độ dày NMTC và hình thái NMTC bằng siêu âm đầu dò âm đạo và xét nghiệm E2 từ ngày 7 của chu kỳ, sau đó kiểm tra lại mỗi 2 đến 3 ngày tùy theo độ dày và hình thái của niêm mạc. Khi niêm mạc trên 8mm và có dạng 3 lá điển hình là thời điểm lý tưởng để chuyển phôi.

- Rã phôi tùy thuộc vào ngày đông phôi mà có thể rã phôi trước hoặc ngay tại ngày chuyển phôi. Số phôi chuyển tùy theo chất lượng phôi và các yếu tố tiên lượng trên bệnh nhân.



- Hỗ trợ giai đoạn hoàng thể. Sử dụng phối hợp progesterone (Urogestan 200mg, 2 đến 4 viên/ngày) đặt âm đạo và Estradol uống (Progynova 2mg, 4 đến 6 viên/ngày).

- Xác định có thai: Xét nghiệm  $\beta$ hCG sau 14 ngày sau chuyển phôi.  $\beta$  hCG dương tính khi có giá trị  $>25$  mIU/ml.

Siêu âm thấy túi thai, phôi và tim thai được xác định có thai lâm sàng.

#### 2.4.6. Sai số và không chế sai số

#### 2.5. Xử lý số liệu

- Thu thập theo phiếu điều tra, xử lý số liệu theo SPSS 16.0.

- Vẽ biểu đồ bằng phần mềm Excel 2010.

#### 2.6. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

- Đề tài được hội đồng khoa học và hội đồng y đức thông qua.

- Thông tin cá nhân được bảo đảm giữ bí mật.

### CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 3 năm, chúng tôi thu thập được 1208 bệnh nhân có chuyển phôi trữ đông tại bệnh viện PSTW với 1251 chu kỳ chuyển phôi phù hợp với tiêu chuẩn nghiên cứu.

#### 3.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân được điều trị bằng phôi trữ lạnh

##### 3.1.1. Tuổi

Sự phân bố các nhóm tuổi qua từng năm được thể hiện trong bảng 3.1.

**Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi**

	Năm 2012 (n=315)	Năm 2013 (n=404)	Năm 2014 (n=493)	Tổng
<b>Tuổi trung bình</b>	31,44 $\pm$ 4,64	32,01 $\pm$ 5,01	32,17 $\pm$ 4,96	31,93 $\pm$ 4,90
<b>&lt; 31 tuổi</b>	<b>47,3%</b> (149)	<b>42,3%</b> (173)	<b>39,3%</b> (192)	42,4%
<b>31-35 tuổi</b>	<b>34,9%</b> (110)	<b>34,2%</b> (138)	<b>36,7%</b> (180)	35,4%
<b>&gt; 35 tuổi</b>	<b>17,8%</b> (56)	<b>23,5%</b> (95)	<b>23,9%</b> (117)	22,2%

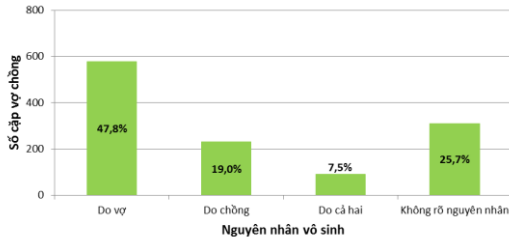
##### 3.1.2. Phân bố về thời gian vô sinh:

Thời gian vô sinh trung bình là 4,65 $\pm$ 2,91 (năm). Ít nhất là 1 năm, nhiều nhất là 15 năm. 58,9% bệnh nhân có thời gian vô sinh dưới 5 năm. 6,8% số bệnh nhân chuyển phôi trữ lạnh có thời gian vô sinh trên 10 năm.

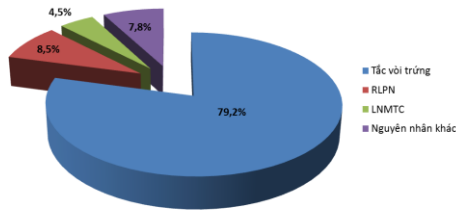
##### 3.1.3. Phân loại vô sinh

Các bệnh nhân vô sinh nguyên phát chiếm tỉ lệ 55,8% nhiều hơn vô sinh thứ phát.

### 3.1.4. Nguyên nhân vô sinh



**Biểu đồ 3.1. Nguyên nhân gây vô sinh**



**Biểu đồ 3.2. Nguyên nhân vô sinh do vợ**

### 3.1.5. Phương pháp thụ tinh

Chủ yếu các bệnh nhân sử dụng phương pháp IVF/ICSI chiếm 93,1%

### 3.1.6. Lần chuyển phôi đông lạnh

83,7% bệnh nhân chuyển phôi trữ đông lần 1; 9,9% chuyển lần 2; 6,4% chuyển lần 3

### 3.1.7. Nồng độ FSH cơ bản (bFSH)

- Nồng độ bFSH trung bình  $6,26 \pm 1,71$  (mUI/mL), giá trị nhỏ nhất 2,4 mUI/mL; giá trị lớn nhất 14,7 mUI/mL

- 1117 bệnh nhân có bFSH dưới 8 mUI/mL chiếm 92,5%; bFSH từ 8-10 mUI/mL có 45 người (3,7%); bFSH >10 mUI/mL có 46 người (3,8%).

### 3.1.8. Phác đồ kích thích buồng trứng được sử dụng

- Các bệnh nhân chủ yếu sử dụng phác đồ GnRH agonist dài chiếm 63,1%, phác đồ GnRH antagonist chiếm 22,4% và phác đồ agonist ngắn chiếm ít nhất là 14,6%.

### 3.1.9. Chất lượng phôi trước trữ đông của các phác đồ kích thích buồng trứng

- Tỷ lệ phôi trữ đông độ III, độ II và độ I của ba phác đồ tương đương nhau sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.2. KẾT QUẢ CỦA QUÁ TRÌNH CHUYỂN PHÔI TRỮ ĐÔNG

#### 3.2.1. Nồng độ E2 trong chu kỳ chuyển phôi trữ đông

Nồng độ E2 trung bình  $1434,72 \pm 506,51$  (pg/ml). Thấp nhất là 505 pg/ml, cao nhất 2698 pg/ml.

Số ngày sử dụng E2 trung bình  $13,26 \pm 1,50$  (ngày). Thấp nhất là 8 ngày, cao nhất là 19 ngày.

#### 3.2.2. Đặc điểm niêm mạc tử cung trong chu kỳ chuyển phôi trữ đông

**Bảng 3.9-3.10. Đặc điểm niêm mạc tử cung khi chuyển phôi**

Hình thái NMTC	Số lượng	Tỷ lệ	Chiều dày NMTC	Số lượng	Tỷ lệ
Ba lá	983	78,6%	Dưới 8 mm	80	6,4%
Trung gian	194	15,5%	Từ 8-14 mm	1125	89,9%
Tăng âm	74	5,9%	Trên 14 mm	46	3,7%
<b>Tổng</b>	<b>1251</b>	<b>100%</b>	<b>Tổng</b>	<b>1251</b>	<b>100%</b>

- Nồng độ E2 không ảnh hưởng đến độ dày NMTC trong chu kỳ chuyển phôi trữ đông ( $p > 0,05$ ).

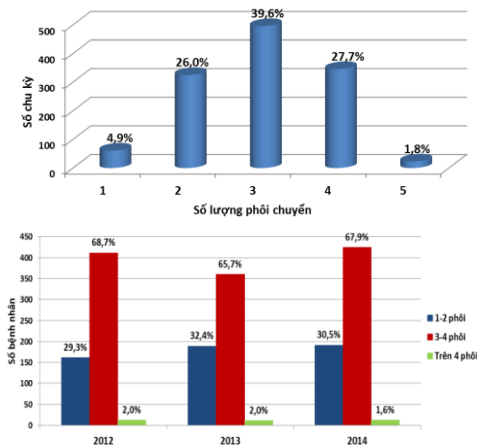
#### 3.2.3. Kết quả rã đông phôi:

- Tổng số phôi rã đông là 4043 phôi, trung bình  $3,23 \pm 1,05$  (phôi/chu kỳ). Tổng số phôi thoái hóa là 345, trung bình  $0,30 \pm 0,70$  (phôi/chu kỳ). Tổng số phôi sống là 3698 phôi, trung bình  $2,96 \pm 0,9$  (phôi/chu kỳ).

- Chất lượng phôi khi đông: Phôi độ III chiếm 28,3%; độ II chiếm 35,0%; độ I chiếm 36,7%.

- Sau rã: Phôi độ III chiếm 25,4%; độ II chiếm 32,8%; độ I chiếm 41,8%.

#### 3.2.4. Số phôi được chuyển trong một chu kỳ



**Biểu đồ 3.8-3.9. Số lượng phôi trữ đông được chuyển trong 1 chu kỳ**

### 3.2.5. Kết quả sau chuyển phôi trữ đông

**Bảng 3.12. Kết quả sau chuyển phôi trữ đông**

	Số chu kỳ	Tỷ lệ (%)
<b>β-hCG (+)</b>	533	42,6
<b>Thai lâm sàng</b>	488	39,0
<b>Thai tiến triển</b>	434	34,7
<b>Đa thai</b>	81	16,6
<b>Tổng số chu kỳ FET</b>	1251	100
	Số phôi chuyển	Tỷ lệ
<b>Tỷ lệ làm tổ</b>	595	16,1
<b>Tổng số phôi chuyển</b>	3698	100

### 3.2.7. Số lượng thai trong chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh

Trong 488 chu kỳ có thai, chủ yếu là các trường hợp có 1 thai chiếm 83,4%. Trường hợp sinh đôi có 52 trường hợp chiếm 10,7%. Những trường hợp có từ 3 thai trở lên có 29 trường hợp chiếm 5,9%.

### 3.2.8. Tiến triển của các chu kỳ có thai lâm sàng

Trong 488 chu kỳ có thai lâm sàng có 7 trường hợp bị chữa ngoài tử chiếm 1,4%, 45 trường hợp thai bị thoái triển chiếm 9,2%. Tỷ lệ thai tiến triển trong số trường hợp có thai lâm sàng chiếm đến 89,4%.

## 3.3. ẢNH HƯỞNG CỦA MỘT SỐ YẾU TỐ LÊN KẾT QUẢ CHUYỂN PHÔI TRỮ ĐÔNG

### 3.3.1. Ảnh hưởng của tuổi người vợ tới kết quả chuyển phôi

**Bảng 3.13. Liên quan giữa tuổi và kết quả chuyển phôi**

Tuổi	Số bệnh nhân	Số chu kỳ chuyển phôi	Thai lâm sàng		p
			n	Tỷ lệ %	
<b>Dưới 31 tuổi (1)</b>	512	525	238	45,3	$P_{(1-2)} > 0,05$ $P_{(1-3)} < 0,0001$ $P_{(2-3)} < 0,05$
<b>30 đến 35 tuổi (2)</b>	428	448	179	40,0	
<b>Trên 35 tuổi (3)</b>	268	278	71	25,5	
<b>Tổng</b>	1208	1251	488	39,0	

### 3.3.2. Loại vô sinh, thời gian vô sinh và kết quả chuyển phôi

- Tỷ lệ có thai của vô sinh thứ phát là 40,3% và vô sinh nguyên phát là 38,0%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.15. Thời gian vô sinh và tỷ lệ có thai lâm sàng**

Thời gian vô sinh	Số bệnh nhân	Số chu kỳ chuyển phôi	Thai lâm sàng theo chu kỳ		p
			n	Tỷ lệ %	
<b>Dưới 5 năm (1)</b>	711	737	306	41,5	<b>p<sub>(1-2)</sub>&lt;0,05</b> <b>p<sub>(1-3)</sub>&lt;0,05</b> <b>p<sub>(2-3)</sub>&gt;0,05</b>
<b>5 đến 10 năm (2)</b>	415	427	158	37,0	
<b>Trên 10 năm (3)</b>	82	87	24	27,6	
<b>Tổng</b>	1208	1251	488	39,0	

**3.3.3. Nguyên nhân vô sinh và tỷ lệ thai lâm sàng****Bảng 3.16. Mối liên quan giữa nguyên nhân vô sinh và tỷ lệ có thai lâm sàng**

Nguyên nhân VS	Số bệnh nhân	Số chu kỳ chuyển phôi	Thai lâm sàng theo chu kỳ		p
			n	Tỷ lệ %	
<b>Do vợ (1)</b>	577	602	218	36,2	<b>p<sub>(1-2)</sub>&lt;0,0001</b> <b>p<sub>(1-3)</sub>&gt;0,05</b> <b>p<sub>(2-3)</sub>&lt;0,05</b>
<b>Do chồng (2)</b>	230	238	113	47,5	
<b>Do cả hai (3)</b>	90	92	28	30,4	
<b>KRNN (4)</b>	311	319	129	40,4	
<b>Tổng</b>	1208	1251	488	39,0	

**3.3.4. Phác đồ kích thích buồng trứng**

Tỷ lệ có thai lâm sàng của các nhóm phác đồ kích thích: GnRH agonist dài (37,5%), GnRH agonist ngắn (40,7%), GnRH antagonist (42,3%) khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**3.3.5. Phương pháp thụ tinh**

Tỷ lệ có thai lâm sàng của nhóm IVF cổ điển là 41,0 %; nhóm IVF/ICSI 38,9%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**3.3.6. Chỉ số bFSH và kết quả chuyển phôi****Bảng 3.19. Mối liên quan giữa giá trị bFSH và thai lâm sàng**

Giá trị bFSH (UI/L)	Số bệnh nhân	Số chu kỳ chuyển phôi	Thai lâm sàng theo chu kỳ		p
			n	Tỷ lệ %	
<b>≤10</b>	1162	1204	479	39,8	<b>p&lt;0,001</b>
<b>&gt;10</b>	46	47	9	19,1	
<b>Tổng</b>	1208	1251	488	39,0	

### 3.3.7. Số ngày sử dụng E2 và kết quả chuyển phôi

Tỷ lệ có thai giữa các nhóm phân theo ngày sử dụng E2 là khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Tỷ lệ có thai lâm sàng của nhóm bệnh nhân có nồng độ E2 từ 1500 pg/ml cao hơn nhóm có nồng độ E2 dưới 1500 pg/ml (37,8% và 41,1%). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.3.8. Đặc điểm phôi chuyển và kết quả chuyển phôi

#### 3.3.8.1. Số lượng phôi chuyển và kết quả chuyển phôi

**Bảng 3.22. Mối liên quan giữa số lượng phôi chuyển và kết quả chuyển phôi**

Số lượng phôi chuyển	Số chu kỳ	Thai lâm sàng theo chu kỳ			Đa thai		
		n	%	p	n	%	p
1-2 phôi (1)	386	76	19,7	$P_{(1-2)} < 0,0001$ $P_{(1-3)} < 0,0001$ $P_{(2-3)} > 0,05$	6	7,8	$P_{(1-2)} < 0,0001$ $P_{(1-3)} < 0,05$ $P_{(2-3)} > 0,05$
3-4 phôi (2)	842	399	47,4		72	18,0	
$\geq 5$ phôi (3)	23	13	56,5		3	23,1	
<b>Tổng</b>	1251	488	39,0		81	16,6	

#### 3.3.8.2. Chất lượng phôi chuyển và kết quả chuyển phôi

**Bảng 3.23. Mối liên quan giữa chất lượng phôi chuyển và kết quả chuyển phôi**

CL phôi \ SL phôi	Thai lâm sàng theo chu kỳ					
	Độ III		Độ II		Độ III + Độ II	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
< 2	416	37,5	283	32,0	183	28,4
$\geq 2$	72	50,7	205	55,7	305	50,2
<b>p</b>	<0,01		<0,0001		<0,0001	

### 3.3.9. Đặc điểm NMTC và kết quả chuyển phôi

#### 3.3.9.1. Độ dày NMTC và tỷ lệ thai lâm sàng

**Bảng 3.24. Độ dày của NMTC và kết quả chuyển phôi**

Độ dày NMTC (mm)	Số chu kỳ chuyển phôi	Thai lâm sàng theo chu kỳ		p
		n	Tỷ lệ %	
< 8mm (1)	80	16	20,0	<b>P<sub>(1-2)</sub> &lt;0,0001</b> <b>P<sub>(1-3)</sub> &gt;0,05</b> <b>P<sub>(2-3)</sub> &lt;0,05</b>
8-14 mm (2)	1125	459	40,8	
> 14 mm (3)	46	13	28,3	
<b>Tổng</b>	1251	488	39,0	

## 3.3.9.2. Hình thái NMTC và tỷ lệ thai lâm sàng

**Bảng 3.25. Hình thái NMTC và kết quả chuyển phôi**

Hình thái NMTC	Số chu kỳ chuyển phôi	Thai lâm sàng theo chu kỳ		p
		n	Tỷ lệ %	
Ba lá (1)	983	415	42,2	<b>P<sub>(1-2)</sub> &lt;0,0001</b> <b>P<sub>(2-3)</sub> &gt;0,05</b> <b>P<sub>(1-3)</sub> &lt;0,0001</b>
Trung gian (2)	194	56	28,9	
Tăng âm đồng nhất (3)	74	17	23,0	
<b>Tổng</b>	1251	488	39,0	

## 3.3.10. Đặc điểm khi chuyển phôi và kết quả có thai

## 3.3.10.1. Mức độ khó dễ của chuyển phôi và tỷ lệ thai lâm sàng

**Bảng 3.26. Mức độ chuyển phôi dễ hay khó và kết quả chuyển phôi**

Mức độ chuyển phôi	Số chu kỳ chuyển phôi	Thai lâm sàng		p
		n	Tỷ lệ %	
Dễ	746	380	50,9	<b>p &lt; 0,0001</b>
Khó	505	108	21,4	
<b>Tổng</b>	1251	488	39,0	

## 3.3.10.2. Đặc điểm catheter chuyển phôi và tỷ lệ thai lâm sàng

- Nhóm bệnh nhân chuyển phôi catheter sạch có xu hướng cao hơn nhóm có nhầy và máu (38,7% với 38,6% và 38,6%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### **3.3.11. Phân tích các yếu tố có ảnh hưởng đến tỷ lệ có thai lâm sàng**

#### **3.3.11.1. Phân tích các đặc điểm lâm sàng ảnh hưởng đến tỷ lệ có thai lâm sàng**

Phân tích từng đặc điểm lâm sàng biến độc lập ảnh hưởng đến tỷ lệ thai lâm sàng, kết quả thấy rằng:

- Tuổi trên 35 giảm khả năng có thai đi 54,3%, 95CI=[0,339-0,616],  $p < 0,0001$ .
- Thời gian vô sinh trên 5 năm giảm khả năng có thai đi 23,8%, 95CI=[0,605-0,964],  $p < 0,05$ .
- bFSH  $> 10$  mUI/mL giảm khả năng có thai đi 64,2%, 95CI=[0,172-0,748],  $p < 0,05$ .
- Loại vô sinh không ảnh hưởng đến khả năng có thai

#### **3.3.11.2. Phân tích đơn biến các yếu tố khi chuyển phôi ảnh hưởng đến kết quả có thai lâm sàng**

- Hình thái NMTC dạng 3 lá và độ dày 8-14 mm tiên lượng tốt cho khả năng có thai.
- Số lượng phôi chuyển trên 2 phôi làm tăng tỷ lệ có thai lên 43,4%, 95CI= [0,282-0,668].
- Trong các yếu tố trong quá trình chuyển phôi thì những ca chuyển phôi khó khả năng có thai thấp hơn những ca chuyển dễ 26,2% với 95%CI [0,203-0,339].
- Độ sạch catheter không ảnh hưởng đến khả năng có thai  $p > 0,05$ .

#### **3.3.11.3. Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ có thai lâm sàng.**



**Bảng 3.30. Phân tích hồi quy các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ có thai lâm sàng**

Các chỉ tiêu	Tỷ lệ có thai (%)	OR	95%CI	p
<b>Tuổi</b>				
≤ 35 tuổi	42,9			
> 35 tuổi	25,5	0,427	0,305-0,596	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Thời gian VS</b>				
< 5 năm	41,6			
≥5 năm	35,5	0,815	0,624-1,063	0,131
<b>bFSH</b>				
≤10 mUI/mL	39,8			
>10 mUL/mL	19,1	0,360	0,162-0,796	<b>&lt;0,05</b>
<b>Hình thái NMTC</b>				
Ba lá	42,2			
Khác	27,2	0,492	0,354-0,682	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Độ dày NMTC</b>				
8-14mm	40,8			
Khác	23,0	0,435	0,271-0,699	<b>&lt;0,05</b>
<b>Số lượng phôi</b>				
≤ 2 phôi	19,7			
> 2 phôi	47,6	3,189	2,337-4,351	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Chất lượng phôi (độ III, độ II)</b>				
<2 phôi	28,4			
≥2 phôi	50,2	2,100	1,613-2,735	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Chuyển phôi</b>				
Dễ	50,9			
Khó	21,4	0,282	0,214-0,372	<b>&lt;0,0001</b>

## CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

### 4.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA NHÓM BỆNH NHÂN ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG QUÁ TRÌNH CHUYỂN PHÔI TRỮ ĐÔNG

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1208 bệnh nhân được chuyển phôi trữ đông tại bệnh viện PSTW trong 3 năm từ 2012 đến 2014 với 1251 chu kỳ chuyển phôi. Số lượng chu kỳ chuyển phôi trữ đông có xu

hướng gia tăng hàng năm. Đối tượng trong nhóm nghiên cứu có độ tuổi trung bình  $31,93 \pm 4,90$ . Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân được chuyển phôi có xu hướng tăng nhẹ theo các năm nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Những bệnh nhân từ 35 trở xuống chiếm đa số. Như vậy hầu hết các bệnh nhân được chuyển phôi trong độ tuổi sinh sản (Bảng 3.1). Có thể thấy độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong các nghiên cứu rất khác nhau tùy từng mục tiêu nghiên cứu, tùy trung tâm và quốc gia khác nhau (Hội Ng. và cs. 2010, Veleva Z. và cs. 2013, Feichtinger M. và cs. 2016, Santos-Ribeiro S. và cs. 2016). Do tình trạng phụ nữ kết hôn muộn hơn đang diễn ra phổ biến ở Việt Nam nói riêng và toàn thế giới nói chung dẫn đến độ tuổi trung bình cũng như tỷ lệ những phụ nữ trên 35 tuổi điều trị vô sinh có xu hướng tăng.

Thời gian vô sinh trung bình của nhóm nghiên cứu là  $4,65 \pm 2,91$  (năm). Số lượng bệnh nhân trong nhóm có thời gian vô sinh dưới 5 năm và từ 5-10 năm có xu hướng gia tăng theo năm.. Trong khi đó, bệnh nhân có thời gian vô sinh trên 10 năm có tỷ lệ ngày càng ít đi. Có lẽ do trình độ hiểu biết của người dân ngày càng được nâng cao dẫn đến các cặp vợ chồng có vấn đề liên quan đến sinh sản đi điều trị sớm hơn.

Thống kê về loại vô sinh chúng tôi có 674 bệnh nhân bị vô sinh nguyên phát chiếm 55,8%, 534 bệnh nhân bị vô sinh thứ phát chiếm 44,2%. Nguyên nhân chủ yếu là do người vợ với 47,8%. Đặc biệt nếu tính riêng nguyên nhân do vòi trứng ở người vợ trong tổng số bệnh nhân cũng chiếm đến 37,8 % tổng số bệnh nhân và 79,2% nếu chỉ tính riêng nguyên nhân do vợ. Trong khi đó các nguyên cứu của các tác giả khác, nguyên nhân vô sinh chủ yếu do chồng hoặc do cả hai vợ chồng (Veleva Z. và cs. 2013).

Các bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu là những người trong lần chuyển phôi đầu tiên. Các bệnh nhân chúng tôi nghiên cứu chủ yếu được sử dụng phương pháp thụ tinh là IVF/ICSI chiếm đến 93,1%. Chỉ có 83 trường hợp sử dụng phương pháp IVF cổ điển (chỉ chiếm 6,9%). Có thể thấy xu hướng hiện nay ở Việt Nam nói chung và ở Trung tâm hỗ trợ sinh sản Quốc gia - Bệnh viện PSTW nói riêng là sử dụng phương pháp ICSI. Ở Châu Âu, xu hướng sử dụng kỹ thuật ICSI cũng dần thay thế cho IVF cổ điển nhưng IVF cổ điển vẫn được thực hiện khá phổ biến.

Nồng độ FSH cơ bản của bệnh nhân trung bình là  $6,26 \pm 1,71$  (mUI/mL), chủ yếu nằm trong giới hạn bình thường với 96,2% bệnh nhân. Chỉ có 46 người có nồng độ FSH cơ bản trên 10 mUI/mL

Cả ba phác đồ kích thích buồng trứng GnRH agonist dài, GnRH agonist ngắn và GnRH antagonist đều được sử dụng. Trong số đó phác đồ GnRH

agonist dài được sử dụng nhiều nhất với 63,1%, phác đồ antagonist chiếm 22,4%, phác đồ agonist ngắn ít được sử dụng nhất với 14,6%.

Các đối tượng đều được chuẩn bị niêm mạc tử cung bằng chu kỳ có sử dụng hormon. Số ngày sử dụng E2 trung bình là  $13,26 \pm 1,50$  (ngày). Trong đó số ngày sử dụng E2 từ 12 đến 14 chiếm hơn 75%. Với nồng độ hormon ngày chuyển phôi trung bình là  $1434,72 \pm 506,51$  (pg/ml). Trong nghiên cứu của Park C. và cs (2016), nồng độ E2 cao điếm vào chu kỳ chuyển phôi trữ đông là  $2975 \pm 1112$  (pg/ml) cao hơn so với nghiên cứu chúng tôi.

Bằng việc chuẩn bị niêm mạc tử cung có sử dụng hormone, hiệu quả đạt được rất tốt. Niêm mạc tử cung trong ngày chuyển phôi trữ lạnh dày 8-14 mm chiếm đến 89,9%, chỉ có 6,4% niêm mạc mỏng <8mm. Và hình thái dạng ba lá chiếm 78,6% (Bảng 3.9-3.10). Niêm mạc tử cung chính là nơi làm tổ của phôi, việc đảm bảo chất lượng niêm mạc trong quá trình chuyển phôi trữ lạnh là yếu tố rất được coi trọng trong quá trình chuyển phôi trữ lạnh. Và đây vẫn luôn được coi ưu điểm trong quá trình chuyển phôi trữ lạnh do trong chu kỳ kích thích buồng trứng, niêm mạc tử cung dưới tác động của thuốc kích trứng thường không được chuẩn bị tốt đặc biệt là với phác đồ kích thích bằng GnRH antagonist (Bahceci M. và cs. 2009). Chúng tôi không thấy có mối liên quan giữa chỉ số E2 với đặc điếm NMTC trong chu kỳ chuẩn bị NMTC bằng nội tiết.

## **4.2. KẾT QUẢ CHUYỂN PHÔI TRỮ ĐÔNG**

### **4.2.1. Chất lượng phôi sau rã đông**

Tổng số phôi được rã đông là 4043 phôi, trung bình là  $3,23 \pm 1,05$  (phôi/chu kỳ). Trong đó có 63,3% là phôi độ III và độ II. Các phác đồ kích thích khác nhau không làm ảnh hưởng đến chất lượng phôi (ở đây chúng tôi chỉ đánh giá những phôi đã được đông) với  $p > 0,05$ . Như chúng ta đã biết, hiện nay có hai phương pháp đông phôi chính được áp dụng trên lâm sàng là đông chậm và thủy tinh hóa. Hiện nay thủy tinh hóa đang dần chiếm ưu thế do hiệu quả bảo quản phôi của phương pháp này mang lại (Rezazadeh V. và cs. (2009), Giovanna F. và cs. (2014), Rienzi L. và cs. (2016)). Nghiên cứu của chúng tôi, phôi được đông-rã theo phương pháp thủy tinh hóa, tỷ lệ phôi sống sau rã đông là 91,5%. Đây là một tỷ lệ sống cao, khẳng định được tính ưu việt của phương pháp đông phôi thủy tinh hóa cũng như khả năng thực hiện kỹ thuật đông phôi tại bệnh viện phụ sản Trung ương rất tốt.

Đồng thời với việc phôi bị thoái hóa, chất lượng phôi trong quá trình đông-rã cũng giảm. Chất lượng phôi trước rã của nghiên cứu phân bố như sau: 28,3% phôi độ III, 35,0% phôi độ II, 36,7% phôi độ I. Sau khi rã đông và nuôi thêm, tỷ lệ phôi độ III và độ II giảm 25,4% và 32,8%. Do

các phôi sau rã đông dùng phân chia hoặc ly giải phôi bào và có nhiều mảnh vỡ trong quá trình tiếp tục phát triển làm cho tỷ lệ phôi độ I tăng (Biểu đồ 3.6). Hiện nay vẫn còn những tranh cãi về việc bảo quản lạnh phôi ở giai đoạn sớm hay muộn. Nhưng khả năng sống của phôi càng cao ở giai đoạn muộn có lẽ do phôi ở giai đoạn sau có nhiều tế bào hơn nên khi 1 vài tế bào bị ly giải sau rã đông vẫn không ảnh hưởng đến khả năng sống của phôi. Đồng thời phôi ở giai đoạn phôi nang chứng tỏ tiềm năng phát triển tốt và độc lập về sau (Pavone M. và cs. 2011).

#### **4.2.2. Số lượng phôi rã đông chuyển trong 1 chu kỳ**

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, số lượng phôi chuyển sau rã đông trong mỗi chu kỳ từ 1 đến 5 phôi, trung bình là  $2,96 \pm 0,9$  (phôi/chu kỳ) và nhiều nhất là những trường hợp chuyển 3 phôi và 4 phôi và 27,7% chiếm 39,6% (Biểu đồ 3.8). Nguyên nhân chủ yếu do muốn tỷ lệ có thai lâm sàng tốt thì số lượng phôi chuyển phải tăng. Thực tế trong nghiên cứu chúng tôi cũng thấy số lượng phôi chuyển 3-4 phôi tỷ lệ có thai lâm sàng cao hơn có ý nghĩa thống kê với chuyển 1-2 phôi. Về tương lai lâu dài khi nuôi cấy phôi ngày 5 đi vào thường quy, thì việc giảm số lượng phôi chuyển mỗi chu kỳ là cần thiết để giảm tỉ lệ đa thai. Điều này phù hợp với xu thế chuyển phôi trên thế giới (Ferrareti A. và cs. 2013, Kupka M. và cs. 2014)

#### **4.2.3. Tỷ lệ có thai lâm sàng**

Với 1251 chu kỳ chuyển phôi đông lạnh có 533 chu kỳ bệnh nhân  $\beta$ -hCG (+) chiếm 42,6%. Trong đó có 488 chu kỳ có thai lâm sàng chiếm 39,0% (Bảng 3.12). Tỷ lệ có thai lâm sàng trong chuyển phôi trữ lạnh theo thống kê của các Trung tâm Hỗ trợ sinh sản trên thế giới cũng rất khác nhau và rõ ràng số lượng phôi chuyển càng nhiều thì tỉ lệ có thai càng cao (Valeva Z. và cs. 2013, Chambers G. và cs. 2016, Lee G.H. và cs. 2015). Nhưng có một sự thống nhất là hầu hết các nghiên cứu đều chỉ ra rằng tỷ lệ có thai trong chu kỳ chuyển phôi trữ đông cao hơn so với chu kỳ chuyển phôi tươi.

#### **4.2.4. Đa thai và chuyển phôi trữ lạnh**

Đa thai trong TTON có tỷ lệ cao hơn trong tự nhiên. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 81 chu kỳ bệnh nhân đa thai chiếm 16,6% số chu kỳ thai lâm sàng. Trong đó, chủ yếu là các trường hợp song thai chiếm 64,2% đa thai hay 10,7% số ca có thai lâm sàng. Đa thai có liên quan đến một loạt các hậu quả tiêu cực cho cả mẹ và thai nhi. Tỷ lệ đa thai được chứng minh là có liên quan đến số lượng phôi chuyển cũng như chất lượng phôi chuyển (Ashrafi M. và cs. 2015, Sunderam S. và cs. 2015). Do đó, cần cân nhắc kỹ số lượng và chất lượng phôi chuyển để giảm

thiếu tỷ lệ đa thai đặc biệt là từ ba thai trở lên cho các bệnh nhân TTON.

#### **4.2.5. Chữa ngoài tử cung và chuyển phôi trữ lạnh**

Các trường hợp chữa ngoài tử cung trong IVF thường kết hợp với các nguyên nhân vô sinh do vòi trứng, chuyển phôi tươi và số lượng phôi chuyển nhiều (Samara N. và cs. 2016, Muller V. và cs. 2016). Đồng thời, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng trong chuyển phôi tươi dưới tác dụng của thuốc kích trứng sẽ làm suy giảm chức năng của vòi tử cung cùng với niêm mạc tử cung không đảm bảo cho sự làm tổ của phôi và dưới sự thay đổi của nội tiết sẽ làm tăng nguy cơ chữa ngoài tử cung. Nồng độ estradiol cao trong suốt chu kỳ kích trứng có thể dẫn đến việc tăng nhu động tử cung khi chuyển phôi tươi dẫn đến phôi bị di chuyển ngược lại vòi tử cung gây chữa ngoài tử cung. Có thể nói, phụ nữ có vấn đề về vòi tử cung phải đối mặt với nguy cơ chữa ngoài tử cung gấp đôi trong chu kỳ chuyển phôi tươi IVF. Với nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ này là 1,3% tương tự kết quả của Decler W. và cs. (2014). Trong một chu kỳ chuyển phôi trữ đông, vòi tử cung không chịu tác dụng gây suy giảm chức năng của thuốc kích trứng dẫn đến giảm tỷ lệ chữa ngoài tử cung so với chu kỳ chuyển tươi. Điều này gợi ý chúng tôi đến lợi ích chuyển phôi trữ lạnh trong điều kiện nguyên nhân vô sinh do vòi ở Việt Nam còn rất lớn.

### **4.3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN HIỆU QUẢ CHUYỂN PHÔI TRỮ ĐÔNG**

#### **4.3.1. Tuổi của người vợ**

Đã có nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng phụ nữ càng lớn tuổi thì cho tỷ lệ thành công trong IVF càng giảm. Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng tỷ lệ có thai lâm sàng ở nhóm từ 35 tuổi trở xuống cao hơn so với những bệnh nhân có tuổi trên 35 tuổi (42,9% và 26,5%,  $p < 0,0001$ ) (Bảng 4.2). Kết quả này tương tự với Samer A. và cs. (1997), Li R. và cs. (2008), Yeung W. và cs. (2009), Robert và cs. (2016), Hùng H. và cs (2016). Tỷ lệ có thai sau chuyển phôi ở phụ nữ trên 35 tuổi giảm do buồng trứng của họ đáp ứng kém với thuốc kích trứng dẫn đến việc số lượng trứng ít, chất lượng trứng kém, chất lượng phôi không tốt. Đồng thời ở những phụ nữ lớn tuổi, đáp ứng của buồng trứng với thuốc chuẩn bị niêm mạc tử cung cũng giảm làm chất lượng niêm mạc tử cung đón phôi không thực sự tốt

#### **4.3.2. Loại và nguyên nhân vô sinh và thời gian vô sinh**

Chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ có thai lâm sàng giữa 2 nhóm vô sinh nguyên phát và vô sinh thứ phát. Tuy nhiên, lại có mối liên hệ giữa các nguyên nhân vô sinh và tỷ lệ có thai lâm sàng. Đối

với những trường hợp nguyên nhân được xác định là do người chồng tỷ lệ có thai lâm sàng sau chuyển phôi trữ lạnh là tốt nhất đạt 47,5% so với vô sinh do vợ (36,2%) và do cả hai (30,4%) (Bảng 3.16). Điều này có thể lý giải do những trường hợp vô sinh nam đa phần do không có tinh trùng trong tinh dịch hoặc tinh trùng rất ít không đảm bảo thụ tinh trong điều kiện tự nhiên thì việc sử dụng mẫu tinh trùng hiến hay làm kỹ thuật ICSI thường cho tỷ lệ thụ tinh cao, chất lượng phôi tốt. Đồng thời, người vợ khỏe mạnh sẽ tạo điều kiện tốt cho sự làm tổ của phôi.

Trong nghiên cứu chúng tôi còn nhận thấy, với những cặp vợ chồng có thời gian vô sinh càng dài thì khả năng có thai khi chuyển phôi trữ lạnh cũng giảm đi (Bảng 3.15) tương tự Hou Z. và cs. (2013) Chúng tôi nghĩ có 2 lý do dẫn đến điều này: Thứ nhất thời gian vô sinh càng lâu thì đồng nghĩa với người phụ nữ càng lớn tuổi, thứ hai thông thường những ca có thời gian vô sinh kéo dài thường có nguyên nhân phức tạp gây khó thành công hơn trong IVF.

#### **4.3.3. Phác đồ kích thích buồng trứng**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên 1208 bệnh nhân chuyển phôi trữ đông không tách biệt bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém. Tỷ lệ có thai lâm sàng giữa ba nhóm GnRH agonist dài, GnRH agonist ngắn và GnRH antagonist lần lượt là 37,5%; 40,7% và 42,3%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm (Bảng 3.17). Các phác đồ kích thích buồng trứng có ảnh hưởng thế nào đến kết quả của thụ tinh ống nghiệm hiện nay vẫn còn rất nhiều quan điểm và tranh cãi (Pandian Z. và cs. 2010, Sunkara S. và cs. 2014)

#### **4.3.4. FSH cơ bản liên quan đến tỷ lệ có thai**

Tuổi cao và tăng nồng độ bFSH là yếu tố tiên lượng xấu giảm khả năng sinh sản. Trong nghiên cứu chúng tôi chia FSH cơ bản làm 2 nhóm:  $\leq 10\text{mUI/l}$  và  $>10\text{mUI/L}$ . Tỷ lệ có thai lâm sàng 2 nhóm lần lượt là: 39,8% và 19,1%,  $p < 0,0001$ . FSH cơ bản cao làm giảm khả năng có thai 0,358 lần ( $p < 0,0001$ , 95CI= [0,153- 0,566]). Kết quả tương tự Toner J. và cs. (1991), Pruksananonda K. và cs. (1996), Kdous M. và cs. (2016).

#### **4.3.5. Đặc điểm ngày sử dụng và nồng độ E2 trong chuẩn bị NMTC**

Nhiều nghiên cứu đánh giá tác động của các chu kỳ chuẩn bị niêm mạc lên kết quả có thai. Tuy nhiên, các nghiên cứu cho kết quả rất khác nhau (Morozov V. và cs. 2007, Levron J. và cs. 2014, Yu Z. và cs. 2015, Xiao Z. và cs. 2012). Các ý kiến hiện nay vẫn còn tranh cãi trong các nghiên cứu đơn độc. Nhưng không thể phủ nhận ưu điểm phương pháp sử dụng nội tiết ngoại sinh thuận tiện cho bệnh nhân và bác sỹ do không phải theo dõi thường xuyên và chi phí chấp nhận được. Trong nghiên cứu của

chúng tôi, các bệnh nhân được chuẩn bị niêm mạc bằng chu kỳ nhân tạo do tính tiện lợi của phương pháp.

Thông thường, nồng độ estradiol huyết thanh phản ánh sự đáp ứng của bệnh nhân với kích thích buồng trứng. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng chia bệnh nhân làm 3 nhóm có nồng độ E2 khác nhau giống tác giả Foroozanfard F. và cs (2016). Kết quả cho thấy: tỷ lệ có thai lâm sàng cũng có xu hướng tăng theo nồng độ E2, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.21). Đồng thời, số ngày sử dụng E2 cũng không ảnh hưởng đến tỷ lệ có thai (Bảng 3.22). Thực tế, các bệnh nhân trong chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh có sử dụng hormone chuẩn bị niêm mạc thì số ngày E2 cũng như nồng độ E2 cũng đã được đánh giá là không ảnh hưởng đến tỷ lệ có thai lâm sàng.

#### **4.3.6. Đặc điểm của niêm mạc tử cung liên quan đến tỷ lệ có thai lâm sàng**

Trong thụ tinh ống nghiệm, độ dày của nội mạc tử cung được theo dõi chặt nhằm tăng hiệu quả cho quá trình chuyển phôi trữ đông.. Chúng tôi thấy rằng nhóm có độ dày tử cung từ 8 đến 14 mm cho tỷ lệ có thai tốt nhất 40,8%. Sự khác biệt tỷ lệ có thai giữa nhóm có niêm mạc tử cung 8-14 mm với nhóm dưới 8mm và nhóm trên 14 mm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (Bảng 3.24). Kết quả này phù hợp với rất nhiều nghiên cứu trước đó về liên quan giữa độ dày NMTC và khả năng làm tổ của phôi (Lan V. và cs. 2003, Hợi Ng. và cs. 2010, Fang R. và cs. 2016, Bu Z. và cs. 2016). Trong khi đó nội mạc tử cung mỏng là yếu tố tiên lượng cho tỷ lệ có thai thấp về sau.

Về hình thái của niêm mạc tử cung chúng tôi cũng có nhận định những trường hợp có hình thái dạng hạt cà phê (ba lá) tỷ lệ có thai lâm sàng cao nhất là 42,2%. Hình thái niêm mạc dạng ba lá cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm niêm mạc tử cung có dạng trung gian và dạng tăng âm đồng nhất ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ có thai lâm sàng giữa nhóm siêu âm niêm mạc tử cung giữa dạng trung gian và dạng tăng âm đồng nhất là tương đương nhau (Bảng 3.25). Hình thái NMTC có giá trị tiên lượng khả năng làm tổ của phôi. Kết quả tương tự Serafini P. và cs. (1994), Ng E.H. và cs. (2006).

#### **4.3.7. Đặc điểm phôi chuyển và tỷ lệ có thai lâm sàng**

##### **4.3.7.1. Ảnh hưởng số lượng phôi chuyển đến tỷ lệ có thai lâm sàng**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 5,0% số chu kỳ chuyển 1 phôi có thai lâm sàng. Những trường hợp chuyển 1 phôi chủ yếu do bệnh nhân chỉ có 1 phôi hoặc sau khi rã đông số lượng phôi sống khi chuyển chỉ còn 1 phôi và những phôi này thường chất lượng không tốt. Tỷ lệ có thai lâm sàng của những trường hợp chuyển 1 phôi trong nghiên cứu chúng tôi chỉ là 3,2%. Khi chia

nhóm theo số lượng phôi chuyển: 1-2 phôi, 3-4 phôi chúng tôi thấy: tỷ lệ có thai tăng theo số lượng phôi chuyển (Bảng 3.22). Kết quả tương tự với Yeung W. và cs. 2009, Wen Z. và cs. 2013.

Tuy nhiên việc chuyển nhiều phôi sẽ dẫn đến tỷ lệ đa thai tăng. Đây được coi là biến chứng thường xuyên của lĩnh vực hỗ trợ sinh sản. Chúng tôi thấy rằng chuyển càng nhiều phôi thì tỷ lệ đa thai càng tăng: chuyển 1-2 phôi tỷ lệ đa thai/ thai lâm sàng là 7,8%, chuyển 3-4 phôi tỷ lệ đa thai là 18,0% và chuyển trên 4 phôi tỷ lệ là 23,1%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Kết quả tương tự Luz M. và cs. 2016, Hernandez-Nieto A. và cs. 2016). Do đó, cần cân nhắc số lượng phôi chuyển dựa vào tuổi, nguyên nhân, tiền sử cũng như chất lượng phôi để vừa đảm bảo khả năng có thai vừa không bị đa thai. Một số nước như Mỹ, Hàn Quốc các khuyến cáo về số lượng phôi chuyển được đưa ra nhằm cân bằng giữa 2 yếu tố này (Han J. và cs. 2015, Luz M. và cs. 2016)

#### **4.3.7.2. Ảnh hưởng của chất lượng phôi chuyển**

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy những chu kỳ có ít nhất 2 phôi từ độ II trở lên cho tỷ lệ có thai lâm sàng là 50,2% cao hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm có ít hơn 2 phôi từ độ III và độ II là 28,4% với  $p < 0,05$  (Bảng 3.23). Kết quả này chứng minh vai trò của chất lượng phôi ảnh hưởng thực sự lên thành công của chuyển phôi trữ lạnh. Điều này hoàn toàn phù hợp với những kết luận của các tác giả khác (Luz C. và cs. (2016), Hernandez-Nieto C. và cs. (2016), Veleva Z. và cs. (2013)).

#### **4.3.8. Ảnh hưởng của quá trình chuyển phôi lên tỷ lệ thai lâm sàng**

Chuyển phôi là bước cuối cùng quyết định thành công trong một chu kỳ IVF. Một ca chuyển phôi được xem là khó khi phải sử dụng dụng cụ kẹp cổ tử cung/nong cổ tử cung hoặc trên catheter có nhiều máu. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng chuyển phôi khó là yếu tố độc lập liên quan đến tỷ lệ có thai sau IVF/ICSI, cần cân trọng với các yếu tố liên quan đến chuyển phôi để làm tăng thành công trong hỗ trợ sinh sản (Mansour R. và cs. 1999, Salha H. và cs. 2001, Tomas C. và cs. 2002).

Sự có mặt của chất nhầy hay máu trên catheter là phổ biến ở cả những trường hợp chuyển phôi dễ và khó nhưng thường gặp ở những ca chuyển phôi khó hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ có thai lâm sàng của những ca chuyển phôi khó thấp hơn rõ rệt so với những ca chuyển phôi dễ (50,9% và 21,4%,  $p < 0,0001$ ) (Bảng 3.26). Tuy nhiên, không có sự khác biệt về tỷ lệ có thai giữa các nhóm chuyển phôi catheter sạch với những ca có nhầy hay có máu (39,4%; 38,8% và 38,4%,  $p > 0,05$ ) (Bảng 3.27). Kết quả này tương đương với nhiều tác giả Listijono R. và cs. 2013, Plowden C. và cs. 2016). Tuy vẫn còn có những ý kiến khác nhau trong đánh giá các yếu tố lâm sàng trong quá trình chuyển phôi nhưng ta có thể dễ dàng nhận thấy sự thống nhất về kết quả những ca chuyển phôi khó có giá trị tiên lượng xấu đến kết quả có thai. Sự hiện



diện của máu/ chất nhầy trên catheter có ảnh hưởng lên tỷ lệ thành công của IVF hay không vẫn còn nhiều tranh cãi nhưng không thể phủ nhận rằng tất cả các nghiên cứu đều chỉ ra catheter có nhầy/máu trong một ca chuyển phôi khó là dấu hiệu ảnh hưởng xấu đến sự thành công của chuyển phôi.

Từ kết quả của nghiên cứu chúng tôi nhận thấy rằng trong các yếu tố lâm sàng ban đầu: Tuổi và nồng độ FSH cơ bản có ảnh hưởng nhiều nhất đến tỷ lệ có thai trong chuyển phôi trữ lạnh (Bảng 3.28). Với các yếu tố trong thời điểm chuyển phôi trữ lạnh có thể thấy độ dày niêm mạc tử cung quá dày hoặc mỏng cũng như hình thái niêm mạc tử cung không đẹp làm giảm khả năng có thai lâm sàng. Trong khi đó, chất lượng phôi tốt, số lượng phôi nhiều là yếu tố quan trọng làm tăng khả năng có thai lâm sàng trên bệnh nhân chuyển phôi trữ lạnh. Đồng thời một ca chuyển phôi khó sẽ là yếu tố tiên đoán khả năng không có thai. Sau khi đánh giá từng yếu tố liên quan đến quá trình chuyển phôi trữ lạnh. Chúng tôi tổng hợp và phân tích đa biến các yếu tố để đánh giá mức độ tác động tổng hợp của các yếu tố lên tỷ lệ có thai. Trong đó, yếu tố ảnh hưởng mạnh mẽ nhất lên kết quả của chuyển phôi trữ lạnh là số lượng và chất lượng phôi chuyển cũng như tuổi, nồng độ FSH và sự chuẩn bị NMTC ngày chuyển phôi. Các yếu tố trong quá trình chuyển phôi vẫn ảnh hưởng đến khả năng có thai nhưng ít hơn. Điều này tương tự với nhiều tác giả nghiên cứu trước đó (Veleva Z. và cs. 2013, Alranyes và cs. 1997, Pandian Z. và cs. 2013, Bu và cs. 2013).

## KẾT LUẬN

### 1. Đặc điểm trong chu kỳ chuyển phôi trữ đông tại BVPSTW (2012-2014)

- Tuổi trung bình:  $31,96 \pm 4,90$ ; Thời gian vô sinh trung bình:  $4,65 \pm 2,91$  (năm)
- Vô sinh nguyên phát là 55,8%, nguyên nhân vô sinh chủ yếu do vợ với tỷ lệ do vòi chiếm 79,2%.
- bFSH trung bình:  $6,26 \pm 1,71$  (mUI/mL)
- 89,9% bệnh nhân có độ dày NMTC 8-14 mm; 78,6% có hình thái NMTC dạng 3 lá

### 2. Kết quả quá trình chuyển phôi trữ đông

- Tỷ lệ phôi sống: 91,5%
- Số phôi chuyển trung bình:  $2,96 \pm 0,9$  (phôi/chu kỳ); Tỷ lệ làm tổ của phôi là 16,1%

- Tỷ lệ thai lâm sàng : 39,0%; tỷ lệ thai tiến triển: 34,7%; tỷ lệ đa thai/thai lâm sàng: 16,6%

### **3. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình chuyển phôi trữ đông**

- Tuổi trên 35, bFSH >10mUI/mL và chuyển phôi khó ảnh hưởng xấu đến tỷ lệ có thai lâm sàng

- Độ dày và hình thái NMTC, số lượng và chất lượng phôi chuyển, liên quan có ý nghĩa thống kê tới tỷ lệ có thai lâm sàng. Can thiệp vào những yếu tố này có thể làm tăng tỷ lệ thành công của chuyển phôi trữ đông.

### **KIẾN NGHỊ**

- Xây dựng chiến lược chuyển phôi trữ phù hợp với các nhóm bệnh nhân khác nhau.

- Có thể tiến hành chuẩn bị NMTC bằng thuốc nội tiết thường quy do dễ theo dõi quản lý bệnh nhân, chi phí chấp nhận được và đạt yêu cầu về NMTC khi chuyển phôi.

- Không cần thiết xét nghiệm E2 đối với chu kỳ chuyển phôi trữ đông chuẩn bị niêm mạc bằng nội tiết.

- Tuổi, thời gian vô sinh, bFSH là những yếu tố khách quan không tác động được. Cần can thiệp những yếu tố như chuẩn bị NMTC, cân nhắc chuyển phôi dựa trên số lượng và chất lượng phôi cũng như kỹ thuật chuyển phôi để nâng cao tỷ lệ thành công trong chuyển phôi trữ lạnh.

### **HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP THEO**

1. Đánh giá ảnh hưởng của hỗ trợ phôi thoát màng cũng như PGD/PGS đến kết quả của chuyển phôi trữ đông.
2. Đánh giá các yếu tố lâm sàng và lab ảnh hưởng đến tỷ lệ trẻ sinh sống cũng như đặc điểm sơ sinh trong chuyển phôi trữ lạnh.

**DANH MỤC NHỮNG CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ  
ĐƯỢC CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Viết Tiến, Nguyễn Thị Minh Khai (2015). Tìm hiểu các yếu tố ảnh hưởng đến sự thành công của kỹ thuật chuyển phôi tại Bệnh viện Phụ sản trung ương, *Tạp chí Y học thực hành*, số 11, tr. 49-50.
2. Nguyễn Viết Tiến, Nguyễn Thị Minh Khai (2016). Đánh giá tỉ lệ có thai ở những BN sử dụng Gnrrha để khởi động trứng thành noãn trong phác đồ antagonist tại Bệnh viện Phụ sản trung ương. *Tạp chí Y học thực hành*, số 3, tr. 80-82.
3. Nguyễn Thị Minh Khai, Nguyễn Viết Tiến (2017). Đặc điểm của quá trình chuyển phôi đông lạnh và tỷ lệ thai lâm sàng. *Tạp chí Y học thực hành*, số 2, tr. 205-208.

MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING

MINISTRY OF HEALTH

**HANOI MEDICAL UNIVERSITY**



**NGUYEN THI MINH KHAI**

Evaluating the effectiveness of Frozen  
Embryo Transfer over In-vitro  
Fertilization cases at National Hospital  
of Obstetrics and Gynecology  
from 2012 to 2014

Major: Obstetric & Gynaecology

Code: 62720131

**SUMMARY OF THESIS OF DOCTOR OF PHILOSOPHY  
IN MEDICINE**

**HANOI, 2017**

THIS DISSERTATION WAS COMPLETED AT  
HANOI MEDICAL UNIVERSITY

UNDER THE PREGTIGIOUS SUPERVISION OF:  
ASOC PROF. DR. NGUYEN VIET TIEN

**Defendant 1:**

**Defendant 2:**

**Defendant 3:**

This dissertation was defended against the Committee of  
Evaluation at Hanoi Medical University

*At on (DD) (MM) (YYYY)*

This dissertation is available at:

- National Library of Vietnam.
- Library, Hanoi Medical University.

## FOREWORDS

Frozen embryo transfer (FET) has been one of the most popular techniques in Assisted Reproductive Technology (ART) thanks to its high productiveness, success rate and how economical it is. FET in present is now implemented in most of single IVF centres all over the world. In Vietnam, FET has been implemented clinically and successfully since 2002. At National Hospital of Obstetrics and Gynecology, the success of FET was remarkably noticed by the birth of a twin in 2004. From then on, the pregnancy rate at this leading hospital has been around 30% per year or more. However, up to now, the number of researches into the effectiveness and factors to FET implemented at National Hospital of Obstetrics and Gynecology has been limited. This fact urges us to bring out necessary suggestions which enhance the quality and effectiveness of FET. Therefore, we implement this dissertation with title “*Evaluating the effectiveness of Frozen Embryo Transfer over In-vitro Fertilization cases at National Hospital of Obstetrics and Gynecology from 2012 to 2014*” with three objectives:

1. *Doing reseach into clinical characteristics of FET cases with vitrification at National Hospital of Obstetrics and Gynecology;*
2. *Evaluating the effectiveness at National Hospital of Obstetrics and Gynecology;*
3. *Analysing some related factors to the results of FET cases.*

### REMARKABLE CONTRIBUTIONS OF THE DISSERTATION

1. This dissertation includes most of the clinical and labo characteristics during the FET at National Hospital of Obstetrics and Gynecology from 2012 to 2014.
2. This dissertation concludes the success rate of a large quantity of FET cases at National Hospital of Obstetrics and Gynecology.
3. This dissertation summarizes accumulative factors, both clinical and labo, affecting the success rate of FET at National Hospital of Obstetrics and Gynecology.

### THE STRUCTURE OF THIS DISSERTATION

This dissertation is composed of 127 pages, 04 chapters, 33 tables, 16 charts, 174 references with 20 references in Vietnamese and 154 references in other languages.

Forewords: 02 pages; Chapter 1: Overview 40 pages; Chapter 2: Objectives and Methodology: 13 pages; Chapter 3: Results 34 pages; Chapter 4 Discussions 35 pages; Conclusion 1 pages; Recommendation 01 page; List of related researches and articles; References; Appendix.

## **CHAPTER 1: OVERVIEW**

### **1.1. Frozen Embryo Transfer**

Frozen Embryo Transfer (FET) is a cycle in which cells are reserved in conditions of deep under zero temperature, mostly -196oC. At this temperature, all cellular metabolism pathways are automatically paused.

The principles of FET is decreasing embryo reversing solution to a very low temperature, mostly 77oK or -196oC in most cases. Embryos are affected by 03 types of injuries in different degrees of temperature during the whole process of freezing and thawing.: destroying lipid in cytoplasma and microtubule structure (including nucleospindles), the formation of crystal innercellular and outtercellular, the fragment of zona pellucida or cytoplasma. Solution to decrease the injuries of embryos and increase the live rate of embryos after thawing is using cryoprotectant agents (CPA) and adjusting the speeding of freezing – thawing.

#### \* Prescription

- Reserving qualified embryos for future use.
- Ovarian stimulation regimen with antagonist and embryo grown with agonist.
- Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS).
- Endometrium is not qualified for embryo transferring at the moment.
- In Vitro Maturation (IVM).
- Embryo donation.
- The mother iss not ready for IVF cycle.
- Preimplantation Genetic Diagnosis.
- Funding for Embryo Bank.

For a long time, although there have been a number of limitness in the effectiveness, but slow freezing has been considered as one of popular solutions in IVF treatment. Nowadays, vitrification has been implemented at most of big and modern IVF centres over the world and there have been more and more researchs and publications affirming that vitrification are much more recommended than slow freezing in sperms or embryos freezing during various stage.

## **1.2. EVALUATING THE QUALITY OF TRANSFERRED EMBRYOS**

### **1.2.1. Development of embryos**

### **1.2.2. Evaluating the quality of transferred embryos by morphology**

#### **\* Day 2 embryos:**

At IVF centres in Vietnam, embryos are evaluated with Alpha Consensus Standards 2010.

- Embryo level I: Embryos are in good form – with quantity from 2 to 6, rarely fragment, clear plasma.

- Embryo level II: Number of embryos is odd, not in the good form, dark-tone plasma, fragment rate < 15%

- Embryo level III: Embryo sizes are not in the good form, fragment rate  $\geq 20\%$ , not divided with multi/micronucleation.

#### **\* Day 3 embryos**

Day 3 embryos are evaluated with the number of available blastocyst, the formation of blastocysts and rate of fragments.

- Type 1: embryos with 8 cells, 10% fragments, blastocyst are cohesive, no blastocyst with multi/micronucleation.

- Type 2: embryos with 8 cells, 10 - 20% fragments with weak cohesion, no blastocyst with multi/micronucleation.

- Type 3: embryos 6, 7 or 8 cells, 20% fragments or the blastocysts are not in the same formation, no blastocyst with multi/micronucleation.

- Type 4: more than 8 cells, or 4 - 6 cells or 8 cells with more than 20% fragments or blastocysts are not in the same formation, no blastocyst with multi/micronucleation.

#### **\* Embryos at compression stage**

#### **\* Blastocyst**

### **1.2.3. Evaluating embryos after FET**

- 2 Pronucleotid Embryo (2PN): living embryos after thawing with light yellow color and clear image of 2 pronucleotid with strong ability of merging and dividing into 2 or more than 2 cells after 24 days of growing in laboratory.

- Embryos at dividing stage: living embryo with more than 50% number of cells are in perfect form, keeping dividing after 24 days of growing in laboratory.

- Blastocyst: blastocyst is considered as living when the size of blastocoel remains the same size as before FET cycle after one hour of thawing.

### **1.2.4. Evaluating embryos after FET**

- 2 Pronucleotid Embryo (2PN): living embryos after thawing with light yellow color and clear image of 2 pronucleotid with strong ability of



merging and dividing into 2 or more than 2 cells after 24 days of growing in laboratory.

- Embryos at dividing stage: living embryo with more than 50% number of cells are in perfect form, keeping dividing after 24 days of growing in laboratory.

- Blastocyst: blastocyst is considered as living when the size of blastocoel remains the same size as before FET cycle after one hour of thawing.

### **1.3. ENDOMETRIAL PREPARATION IN FET CYCLES**

How endometrium can accept embryo(s) is a necessity for the embryo(s) itself to implant into the endometrium. This also depends strongly on the timing to get the perfect result, which calls “implantation window”. In FET cycles, labo technicians are required to supervise closely to this development.

There are three main diagnosis: natural cycles, ovulation induction, and hormone usage. In hormone usage with estradiol and progesterone for endometrial preparation, it is more convenient for both patients and doctors because of time and money-saving.

Two ultrasonographic techniques for evaluating endometrium acceptance are the evaluation of the appearance of the endometrium and perfusion of endometrium with Doppler ultrasonography. They evaluate the appearance of the endometrium by two factors: the thickness and the form of the endometrium.

**Thickness of endometrium:** this is defined as the farthest distance between the interference of the uterus and the endometrium, which is measured on the longitudinal perpendicular plane from the center of the uterus. The thickness of endometrium is a criteria of IVF cycle success. If endometrium is below 7mm, it is highly possible that the embryo(s) can not implement into the endometrium.

**Forms of endometrium:** this is defined as the relationship between how the endometrium is sound-proof and adjacent uterine muscles and measured on the longitudinal section of the uterine cervix. In present, it is catogерized as two types: multilayered hay triple line appearance and non – multilayer.

### **1.4. ASSISTED SOLUTIONS IN A FET CYCLE**

#### **1.4.1. Assisted hatching (AH)**

#### **1.4.2. Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD)**

### **1.5. A FET CYCLE**

- Preparing medical records and consulting
- Endometrial preparation

- Embryo thawing – evaluating and selecting embryos to transfer
- Transferring embryos at the most perfect timing
- Cleaving stage
- Taking blood test to check  $\beta$ hCG after 14 days of transferring embryos.

## **1.6. FACTORS TO FET CYCLES**

### **1.6.1. Factors in clinics:**

- Ages of wives
- Ovulation induction and dose of FSH
- Endometrial preparation
- Thickness and forms of endometrium
- Days of using E2

### **1.6.2. Factors in Labo**

- Embryo quality before FET.
- Number of embryos transferred.
- Duration of freezing embryos.
- Ability for embryo to self-divide.

### **1.6.3. Factors in techniques**

- Transfer techniques
- Volume of transferring
- Level of difficulties
- Cleanliness of catheter: blood and cumus

## **CHAPTER 2: OBJECTIVES AND METHODOLOGY**

**2.1. Location of research:** National IVF Centre – National Hospital of Obstetrics and Gynecology

**2.2. Duration of research:** three years from 2012 to 2014

### **2.3. Objectives of research**

\* Requirements for selecting objectives:  
 - Patients undertaking IVF/ICSI cycles possessing frozen embryos at National IVF center – National Hospital of Obstetrics and Gynecology from 2012 to 2014

- Full information updated as survey form required.

\* Exclusion criteria:

- The patient under IVF with donated embryos or undertaking PGD/PGS

- Patients with uterine lesions such as uterine fibroids, ovarian polyps, sticky ovarian

- Lack of information

### **2.4. Methodology**

**2.4.1. Study design:** cross-sectional description

### 2.4.2. Study size:

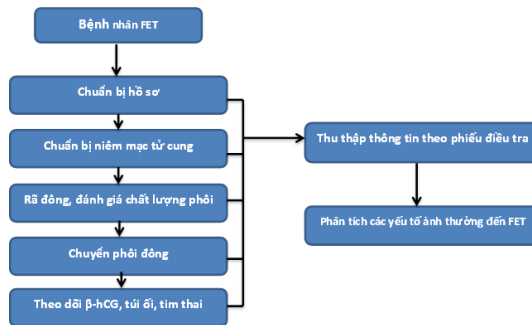
$$n \geq Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{P(1-P)}{\Delta^2}$$

We selected  $p=0,355$  according to clinical pregnancy rates after FET cycles in 2011 in Korea with the reason that Korea have similarities with Vietnam in processing FET cycles and both countries are in Asia.

$$n \geq 1,96^2 \times \frac{0,355(1-0,355)}{0,05^2} = 351$$

We collected 1208 patients with 1251 FET cycles, matching with research requirements.

### 2.4.3. Study model



### 2.4.4. Definitions used in research

#### 2.4.5. Research varieties

##### 2.4.5.1. Characteristics of objectives:

- Ages of wives; Types of infertility; Causes of infertility; Duration of infertility; Number of FET cycles; Level of bFSH; Ovulation induction diagnosis.

##### 2.4.5.2. Characteristics of FET cycles

- Days of using E2, doses of E2, Level of E2 on the day of using P4; Endometrium thickness on the day of using P4; Quality of embryos before transferring; Quality of embryos after thawing; Techniques of transferring; Number of embryos transferred; Level of difficulty; Level of cleanliness of catheter; Rate of living embryos; Rate of embryo implanted; Rate of β-hCG; Rate of clinical pregnancy; Rate of ectopic pregnancy; Rate of multi pregnancy.

##### 2.4.5.3. Methodology and materials for research

#### 2.4.6. Implementing survey and process

- Collecting information according to survey form  
 - Endometrial preparation according to one of three diagnosis listed in Chapter 1.

- Follow the development of endometrium via its thickness and forms via transvaginal ultrasound and E2 test from the seventh day of the cycle, then check 2 to 3 days per time depending on endometrial thickness and form. When the endometrium is more than 8mm thick, it should be the right time to transfer embryos.

- Thawing depends on number of days embryo is frozen. Number of embryos transferred depends on their quality or other factors.

- Cleaving stage. Using progesterone (Urogestan 200mg, 2 to 4 pills/day) vaginal usgate and Estradol (Progynova 2mg, 4 to 6 pills/day)

- Pregnancy tests: Taking  $\beta$ hCG test after 14 days of embryo transferring. The test is considered as positive if the value is more than 25mIU/ml.

If there is fetal heartbeat, sac, and embryo, it is concluded as clinical pregnancy.

#### **2.4.6. Error and error control**

#### **2.5. Data processing**

- Collecting information according to survey form, data is processed with SPSS 16.0.

- Charts and graphs are designed with Excel 2010.

#### **2.6. Ethnical issues during research**

- The dissertation is approved by Board of Medical and Ethnical Committee.

- Personal information is guaranteed to be confidential.

### **CHAPTER 3: RESULTS**

During 03 years, we did research over 1208 cases prescribed with FET at National Hospital of Obstetrics and Gynecology with 1251 FET cycles which were matched with our requirements.

#### **3.1. Characteristics of patients prescribed with FET**

##### **3.1.1. Ages**

Categories of ages stated in Table 3.1.

**Table 3.1. Categories of ages**

	<b>2012 (n=348)</b>	<b>2013 (n=410)</b>	<b>2014 (n=493)</b>	<b>Total</b>
<b>Average of ages</b>	31,49±4,60	32,01±5,01	32,24±5,01	31,96±4,90
<b>&lt; 30</b>	<b>36,5%</b> (127)	<b>32,4%</b> (133)	<b>30,4%</b> (190)	33,2%
<b>30-35</b>	<b>45,7%</b> (159)	<b>44,1%</b> (181)	<b>45,3%</b> (283)	44,6%
<b>&gt; 35</b>	<b>17,8%</b> (62)	<b>23,4%</b> (132)	<b>24,3%</b> (152)	22,2%

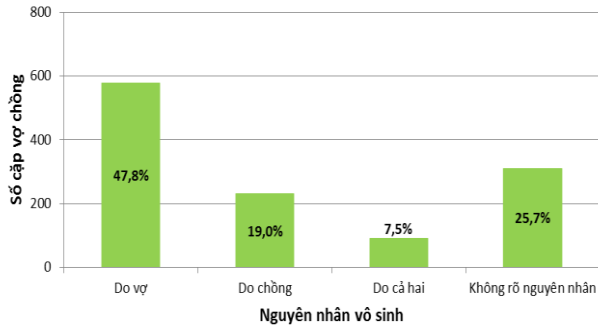
### 3.1.2. Categories of duration of infertility:

Duration of infertility on average is  $4,65 \pm 2,91$  (years). 01 year is minimum, 15 years is maximum. 58,9% of patients are infertile for under 5 years. 6,8% of patients under taking FET cycles are infertile for 10 years.

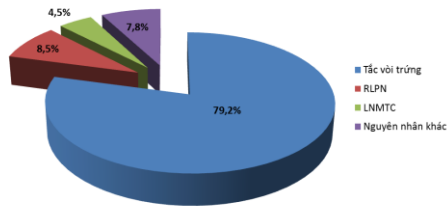
### 3.1.3. Categories of infertility:

Number of patients who are primarily infertile are 55.8%, which is much more than number of patients who are secondarily infertile.

### 3.1.4. Reasons of infertility:



**Chart 3.1. Reasons of infertility**



**Chart 3.2. Reasons of infertility by the wives**

### 3.1.5. IVF method applied

Most of cases were treated with IVF/ICSI with the number up to 93,1%.

### 3.1.6. Number of FET cycle

83,7% cases use one FET cycle; 9,9% cases use two FET cycles; 6,4% cases uses three FET cycles.

### 3.1.7. Basic Follicle stimulating hormone (bFSH)

- bFSH on average  $6,26 \pm 1,71$  (mUI/mL), minimum 2,4 mUI/mL; maximum 14,7 mUI/mL

- 1117 patients have bFSH under 8 mUI/mL, equal to 92,5%; bFSH from 8-10 mUI/mL: 45 patients (3,7%); bFSH >10 mUI/mL: 46 patients (3,8%).

### 3.1.8. Ovarian stimulation regimens usage:

- Most of patients undertaking GnRH agonist is 63,1%, GnRH antagonist, which is 22,4%, number of patients undertaking agonist is 14,6%.

### 3.1.9. Quality of embryos before FET cycles of ovarian stimulation regimens

- Rates of embryos frozen level III, level II and level I of three regimens are equal to other with no remarkable difference with  $p > 0,05$ .

## 3.2. RESULTS OF FET

### 3.2.1. E2 during FET cycles

E2 on average  $1434,72 \pm 506,51$  (pg/ml). Minimum 505 pg/ml, maximum 2698 pg/ml.

Average days of using E2:  $13,26 \pm 1,50$  (days). Minimum 8 days, maximum 19 days.

### 3.2.2. Characteristics of Endometrium during FET cycles

**Table 3.9-3.10. Characteristics of Endometrium during FET cycles**

Form of Endometrium	Number	Rate	Thickness of Endometrium	Number	Rate
Ba lá	983	78,6%	Under 8 mm	80	6,4%
Trung gian	194	15,5%	From 8-14 mm	1125	89,9%
Tăng âm	74	5,9%	Over 14 mm	46	3,7%
<b>Total</b>	<b>1251</b>	<b>100%</b>	<b>Total</b>	<b>1251</b>	<b>100%</b>

- E2 do not affect the thickness of endometrium during FET cycles ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.3. Results of embryo thawing:

- Number of thawed embryos is 4043, average  $3,23 \pm 1,05$  (embryos/cycle). Total of degenerated embryos is 345, average  $0,30 \pm 0,70$  (embryos/cycle). Total number of active embryos is 3698, average  $2,96 \pm 0,9$  (embryos/cycle).

- Quality of frozen embryos: Embryos level III takes 28,3%; level II takes 35,0%; level I takes 36,7%.

- Post-thawing: Embryos level III takes 25,4%; level II takes 32,8%; level I takes 41,8%.

### 3.2.4. Number of frozen embryos transferred per one cycle

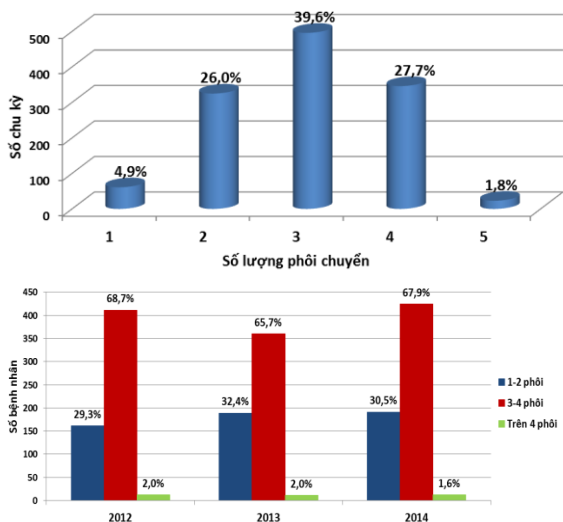


Chart 3.8-3.9. Number of frozen embryos transferred per one cycle

### 3.2.5. Results of FET cycles

Table 3.12. Results of FET cycles

	Number of cycles	Rate (%)
<b><math>\beta</math>-hCG (+)</b>	533	42,6
<b>Clinical pregnancy</b>	488	39,0
<b>Developing pregnancy</b>	434	34,7
<b>Multipregnancy</b>	81	16,6
<b>Total number of FET cycle</b>	1251	100
	Number of embryos transferred	Rate
<b>Rate of implantation</b>	595	16,1
<b>Total number of embryos transferred</b>	3698	100

### 3.2.7. Number of fetus per FET cycle

In 488 pregnancy cases, pregnancy cases with 1 fetus take 83,4%. Pregnancy cases with twin are 52 cases, taking 10,7%. Pregnancy cases with triple are 29, taking 5,9%.

### 3.2.8. Developing of clinical pregnancy cycles

In 488 clinical pregnancy cases, there were 7 etopic pregnancies taking 1,4%, 45 cases with degenerate pregnancies, taking 9,2%. Developing pregnancies cases take for 89,4%.

## 3.3. FACTORS TO FET CYCLES

### 3.3.1. Ages of wivies to results of FET cycles

Table 3.13. Relationship between ages of wives and results of FET cycles

Age	Number of patients	Number of FET cycle	Clinical pregnancy rate		p
			n	Rate %	
Under 30 (1)	405	413	183	44,3	$P_{(1-2)} > 0,05$ $P_{(1-3)} < 0,0001$ $P_{(3-3)} < 0,05$
30 to 35 (2)	535	560	234	41,8	
Above 35 (3)	268	278	71	25,5	
<b>Total</b>	1208	1251	488	39,0	

### 3.3.2. Type of inferlity, duration of inferlify and results of FET cycles

- Rate of secondary infertility is 40,3%, rate of primary inferlity is 38,0%, with no remarkable difference.

Table 3.15. Duration of inferlity and clinical pregnancy rate

Duration of inferlity	Number of patients	Number of FET cycles	Cinical pregnancy rate per cycle		p
			n	Rate %	
Under 5 years (1)	711	737	306	41,5	$P_{(1-2)} < 0,05$ $P_{(1-3)} < 0,05$ $P_{(2-3)} > 0,05$
5 to 10 years (2)	415	427	158	37,0	
More than 10 years (3)	82	87	24	27,6	
<b>Total</b>	1208	1251	488	39,0	



### 3.3.3. Cause of infertility and clinical pregnancy rate

**Table 3.16. Relationship between cause of infertility and clinical pregnancy rate**

Cause of infertility	Number of patients	Number of FET cycles	Clinical pregnancy rate per cycle		p
			n	Rate %	
Wife (1)	577	602	218	36,2	$p_{(1-2)} < 0,0001$ $p_{(1-3)} > 0,05$ $p_{(2-3)} < 0,05$
Husband (2)	230	238	113	47,5	
Both (3)	90	92	28	30,4	
KRNN (4)	311	319	129	40,4	
Total	1208	1251	488	39,0	

### 3.3.4. Ovarian stimulation regimens

Clinical pregnancy rates per regimens: long GnRH agonist (37,5%), short GnRH agonist (40,7%), GnRH antagonist (42,3%) with no remarkable difference with  $p > 0,05$ .

### 3.3.5. Methods of fertilization

Clinical pregnancy rates of classic IVF is 41,0 %; IVF/ICSI 38,9%, with no remarkable difference with  $p > 0,05$ .

### 3.3.6. bFSH and results of FET cycles

**Table 3.19. Relationship between bFSH and clinical pregnancy rate**

bFSH (UI/L)	Number of patients	Number of FET cycles	Clinical pregnancy rate per cycle		p
			n	Rate %	
$\leq 10$	1162	1204	479	39,8	$p < 0,001$
$> 10$	46	47	9	19,1	
Total	1208	1251	488	39,0	

### 3.3.7. Days using E2 and results of FET

Pregnancy ratio between categories by days of using E2 is different with  $p > 0,05$ .

Clinical pregnancy rate of the patient whose E2 is more than 1500 pg/ml, higher than category whose E2 is under 1500 pg/ml (37,8% and 41,1%). However, there are no remarkable difference with  $p > 0,05$ .

### 3.3.8. Characteristics of embryo transferred and the results of FET cycles.

#### 3.3.8.1. Number of embryos transferred and the results of FET cycles

**Table 3.22. Relationship between number of embryos transferred and the results of FET cycles**

Number of embryos transferred	Number of cycles	Clinical pregnancy rate per cycle			Multi pregnancy		
		n	%	p	n	%	p
1-2 embryos (1)	386	76	19,7	$P_{(1-2)} < 0,0001$ $P_{(1-3)} < 0,0001$ $P_{(2-3)} > 0,05$	6	7,8	$P_{(1-2)} < 0,0001$ $P_{(1-3)} < 0,05$ $P_{(2-3)} > 0,05$
3-4 embryos (2)	842	399	47,4		72	18,0	
≥ 5 embryos (3)	23	13	56,5		3	23,1	
<b>Total</b>	1251	488	39,0		81	16,6	

### 3.3.8.2. Quality of transferred embryos and results of FET cycles

**Table 3.23. Relationship between quality of transferred embryos and results of FET cycles**

Quality of embryos Quantity	Clinical pregnancies per cycle					
	Level III		Level II		Level III + Level II	
	n	Rate %	n	Rate %	n	Rate %
< 2	416	37,5	283	32,0	183	28,4
≥ 2	72	50,7	205	55,7	305	50,2
<b>p</b>	<0,01		<0,0001		<0,0001	

### 3.3.9. Characteristics of endometrium and results of FET cycles

#### 3.3.9.1. Thickness of endometrium and clinical pregnancy rate

**Table 3.24. Thickness of endometrium and results of FET cycles**

Thickness of endometrium (mm)	Number of FET cycle	Clinical pregnancy rate		p
		n	Tỷ lệ %	
< 8mm (1)	80	16	20,0	$P_{(1-2)} < 0,0001$ $P_{(1-3)} > 0,05$ $P_{(2-3)} < 0,05$
8-14 mm (2)	1125	459	40,8	
> 14 mm (3)	46	13	28,3	
<b>Total</b>	1251	488	39,0	

### 3.3.9.2. Formation of endometrium and clinical pregnancy rate

**Table 3.25. Formation of endometrium and results of FET cycles**

Formation of endometrium	Number of FET cycle	Clinical pregnancy rate per cycle		p
		n	Rate %	
Ba lá (1)	983	415	42,2	<b>p<sub>(1-2)</sub>&lt;0,0001</b> <b>p<sub>(2-3)</sub>&gt;0,05</b> <b>p<sub>(1-3)</sub>&lt;0,0001</b>
Trung gian (2)	194	56	28,9	
Tăng âm đồng nhất (3)	74	17	23,0	
<b>Total</b>	1251	488	39,0	

### 3.3.10. Characteristics of FET cycles and results

#### 3.3.10.1. Level of difficulty and clinical pregnancy rate

**Table 3.26. Level of difficulty and results of FET cycles**

Level of difficulty	Number of cycles	Clinical pregnancy rate		p
		n	Rate %	
Low	746	380	50,9	<b>p &lt; 0,0001</b>
High	505	108	21,4	
<b>Total</b>	1251	488	39,0	

#### 3.3.10.2. Characteristics of catheter and clinical pregnancy rate

- Category of patients whose catheters are clean is higher than category of patients whose catheters are with blood (38,7% compared with 38,6% and 38,6%), However the difference is not remarkable with  $p > 0,05$ .

### 3.3.11. Analysis factors to clinical pregnancy rate

#### 3.3.11.1. Analysis clinical characteristics affecting clinical pregnancy rate

Analysing individual clinical characteristics of individual variables that affect clinical pregnancy rates shows that:

- Ages above 35 decreases the possibility of pregnancy by 54,3%, 95CI=[0,339-0,616],  $p < 0,0001$
- Duration of infertility more than 5 years decreases the possibility of pregnancy by 23,8%, 95CI=[0,605-0,964],  $p < 0,05$
- bFSH >10mUI/mL decreases the possibility of pregnancy by 64,2%, 95CI= [0,172-0,748],  $p < 0,05$
- Type of infertility do not affect the possibility of pregnancy.

### 3.3.11.2. Single-variable analysis factors to clinical pregnancy rates

- Formation of endometrium reaches and the thickness is from 8 to 14mm is a perfect condition for possibility of pregnancy.
- Number of embryos transferred is more than 2 embryos helps the possibility of pregnancy to 43,4%, 95CI= [0,282-0,668].
- High level of difficulty in transferring embryos decreases the possibility of pregnancy than cases with low level of difficulty 26,2% with 95% CI [0,203-0,339].
- Cleanliness of catheter do not affect the possibility of pregnancy with  $p > 0,05$ .

### 3.3.11.3. Multivariate regression analysis of factors to clinical pregnancy rates

**Table 3.30. Regression analysis of factors to clinical pregnancy rates**

Criterion	Pregnancy rate (%)	OR	95%CI	p
<b>Age</b>				
≤ 35	42,9			
> 35	25,5	0,427	0,305-0,596	<0,0001
<b>Duration of infertility</b>				
< 5 years	41,6			
≥5 years	35,5	0,815	0,624-1,063	0,131
<b>bFSH</b>				
≤10 mUI/mL	39,8			
>10 mUL/mL	19,1	0,360	0,162-0,796	<0,05
<b>Formation of endometrium</b>				
Ba la	40,8			
Other	23,0	0,492	0,354-0,682	<0,0001
<b>Thickness of endometrium</b>				
8-14mm	40,8			
Other	23,0	0,435	0,271-0,699	<0,05
<b>Number of embryos</b>				
≤ 2 embryos	19,7			
> 2 embryos	47,6	3,189	2,337-4,351	<0,0001
<b>Quality of embryos (level III, level II)</b>				
<2 embryos	28,4			
≥2 embryos	50,2	2,100	1,613-2,735	<0,0001
<b>Transferring</b>				
Easy	50,9			
Difficult	21,4	0,282	0,214-0,372	<0,0001

## CHAPTER 4. DISCUSSIONS

### 4.1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS TREATED WITH FET CYCLES

In this dissertation, there were 1208 patients undertaking FET cycles at National Hospital of Obstetrics and Gynecology within 3 years (from 2012 to 2014) with 1251 FET cycles in total. The number of FET cycles implemented increase year by year. Objectives in this research are  $31,96 \pm 4,90$  on average at age. The average age of patients increases slightly year by year with no remarkable difference. Patients under 35 are majority, which means most of patients are in fertility age (Table 3.1). It is shown that average age of patients in available researches are various, depending on study objectives, IVF centres and countries as well (Hội Ng. et al 2010, Veleva Z. et al 2013, Feichtinger M. et al 2016, Santos-Ribeiro S. et al 2016). The phenomenon that women getting married at high age now happen in Vietnam and all over the world, causing the number of women above 35 undertaking IVF cycles to increase year by year.

Average duration of infertility is  $4,62 \pm 2,91$  (years). Number of patients whose duration of infertility under 05 years and from 05 to 10 years is increasing year by year. Meanwhile, number of patients whose duration of infertility more than 10 years is decreasing. This can be explained by awareness of population.

Doing survey on types of infertility brought in 674 patients with primary infertility, taking for 55,8%, 534 patients with secondary infertility, taking for 44,2%. Causes by wives are 47,8%. Especially, causes by ovarian takes for 37,8 % and 79,2%. Meanwhile, in researches by other authors, causes by husbands or by both husbands and wives (Veleva Z. et al 2013).

Most of patients in this research undertake FET cycles for the first time. A majority of patients take IVF/ICSI, taking for 93,1%. There were only 83 cases using classic IVF (taking for 6,9%). This can affirm the latest trend of using ICSI in IVF treatment, not only at National IVF centre, National Hospital of Obstetrics and Gynecology, but also in Vietnam generally. In Europe, using ICSI is now a new trend by classic IVF is still popular.

Level of bFSH on average is  $6,26 \pm 1,71$  (mIU/mL), mostly remaining in normal limitation with 96,2% patients. There were only 46 patients with bFSH level more than 10 mIU/mL.

All three regimens long GnRH agonist, short GnRH agonist and GnRH antagonist are used. Long GnRH agonist are used the most with 63,1%,

antagonist takes for 22,4%, short agonist are used least with 14,6%.

All patients undertook endometrial preparation with hormon. Days of using E2 on average is  $13,26 \pm 1,50$  (days). In which, days of using E2 from 12 to 14 days takes for more than 75%. With level of hormon on the day of transferring embryo on average is  $1434,72 \pm 506,51$  (pg/ml). In reseach by Park C. et al (2016), level of E2 reached the highest point in FET cycles is  $2975 \pm 1112$  (pg/ml) higher than in our research.

By endometrial preparation using hormone, results were positive. Endometrium on the day of transferring embryo reached 8-14 mm, taking for 89,9%, there were only 6,4% endometrium under 8mm. Well formatted takes for 78,6% (table 3.9-3.10). Endometrium is where embryo implantation taking place, so that the assurance of endometrium quality is an important factor during a FET cycle. This is also considered as an advantage of FET cycles thanks to ovarian stimulation regimens, endometrial preparation under hormone by GnRH antagonist (Bahceci M. et al. 2009). We found no relations between E2 and characteristics of endometrium in the endometrial preparation with hormones.

## **4.2. RESULTS OF FET CYCLES**

### **4.2.1. *Quality of embryos after thawing***

Total of embryo acquired after thawing is 4043, on average  $3,23 \pm 1,05$  (embryo/cycle). In which, there were 63,3% level III and level II embryos. Variety in ovarian stimulation regimens does not affect to the quality of embryos (conclusion over frozen embryos with  $p > 0,05$ ). As far as we have known, there are two most popular FET solutions: slow-freezing and vitrification. Up to now, vitrification becomes more and more popular thanks to its high efficiency in reserving embryos (Rezazadeh V. et al (2009), Giovanna F. et al (2014), Rienzi L. et al. (2016)). In this research, embryos were frozen-thawed by vitrification with living rate of 91,5%. This high rate affirms advantages of vitrification, as well as high capacity of implementing FET cycles at National Hospital of Obstetrics and Gynecology.

Along with embryo degeneration, quality of transferred embryos decreased. Quality of embryos before thawing were recorded as: 28,3% level III embryos, 35,0% level II embryos, 36,7% level I embryos. After thawing and growing for a short time in standard environment, rate of level III embryos and level II embryos decreased by 25,4% and 32,8%. Because of the fact that embryos afther thawing stopped dividing and a number of fragments appeared and increased, rate of level I embryos increased accordingly (Chart 3.6). Up to now, it is still disputatble about how and at which stages embryos should be reserved. But the ability to keep living and dividing of embryos increases at late stages thanks to

some cells' division do not affect this ability. Moreover, embryos as blastocyst affirms their ability to live independently (Pavone M. et al. 2011).

#### ***4.2.2. Quantity of embryo transferred after thawing***

In this research, quantity of embryos transferred after thawing in every cycle is from 1 to 5 embryos,  $2,96 \pm 0,9$  (embryo/cycle) on average; in which, cases of transferring 3 to 4 embryos takes for 27,7% and 39,6% (Chart 3.8). The explanation for this is the objective of increasing clinical pregnancy rate. In fact, our research shows that transferring 3 – 4 embryos gains higher clinical pregnancy rate, compared with transferring 1-2 embryos. In the future, when transferring Day 5 embryos becomes popular at IVF laboratories, it is necessary to decrease number of transferred embryos per cycle in order to decrease the possibility of multipregnancy. This is now a trend in the world (Ferrareti A. et al. 2013, Kupka M. et al 2014).

#### ***4.2.3. Rate of clinical pregnancy***

With 1251 FET cycles, there were 533 cycles with patients possessing  $\beta$ -hCG (+), taking for 42,6%. In which, 488 cycles gained clinical pregnancies, taking for 39,0% (Table 3.12). Clinical pregnancy rate in ET cycles, according to annual reports from IVF centres all over the world, varies and it is clear that high number of transferred embryos brings high clinical pregnancy rate (Valeva Z. et al. 2013, Chambers G. et al. 2016, Lee G.H. et al. 2015). However, there is a concensus among researches that FET cycles gain higher clinical pregnancy rate, compared with transferring fresh embryos.

#### ***4.2.4. Multipregnancy and FET cycles***

Multipregnancy in FET cycles is higher than in natural cycles. In this research, there were 81 cycles with multipregnancy, taking for 16,6% of total clinical pregnancy rate. In which, multipregnancy rate with twins takes for 64,2% of multipregnancy cases, and for 10,7% of total clinical pregnancy rate. Multipregnancy brings a number of negative effects on both mothers and infants. It has been proved that multipregnancy rate relates to the number and quality of embryos transferred (Ashrafi M. et al. 2015, Sunderam S. et al. 2015). Therefore, it is highly recommended that doctors need to consider thoroughly number and quality of transferred embryos to decrease multipregnancy rate, especially triples for patients undertaking IVF cycles.

#### ***4.2.5. Etopic pregnancy and FET cycles***

Causes for etopic pregnancy in IVF cycles usually go with other

causes of infertility like high number of transferred embryos, ovarian deficiencies and fresh embryos transferring (Samara N. et al. 2016, Muller V. et al. 2016). Meanwhile, there have been a number of researches showing that in fresh embryo transferring, oocyte stimulants cause degeneration in ovarian functions and endometrium, leading to higher possibility of ectopic pregnancy. The fact that level of E2 remains high during the whole cycle leads embryos move disorientedly inside the Fallopian tubes, causing ectopic pregnancy. It is agreed that women with Fallopian problems face with double higher possibility of ectopic pregnancy in fresh embryo transferring. In this research, this rate was 1,3%, similar with the research by Decler W. et al (2014). In a FET cycle, Fallopian tubes were not affected by oocyte stimulants, helping decrease rate of ectopic pregnancy rate, compared with fresh embryo transferring. This fact suggests us to the benefits of FET cycles in cases with cause of infertility by Fallopian tubes deficiency.

### **4.3. FACTORS TO RESULTS OF FET CYCLES**

#### **4.3.1. Ages of the wives**

There have been number of researches showing that women with high ages cause negative results in IVF cycles. In this research, we found that clinical pregnancy rate in category of women under 35 is higher than the rate in category of women above 35 (42,9% compared with 26,5%,  $p < 0,0001$ ) (Table 4.2). This conclusion is similar with researches by Samer A. et al (1997), Li R. et al (2008), Yeung W. et al (2009), Robert et al (2016), Hùng H. et al (2016). Pregnancy rate after FET cycles in women above 35 decreases thanks to the low response of ovarian and low quality of embryos. Moreover, in over 35 year old women, response of ovarian to endometrial preparation is one of the main cause for decreasing quality of endometrium.

#### **4.3.2. Types, reasons and duration of infertility**

We found that there was no remarkable difference in clinical pregnancy rate between category with primary infertility and category with secondary infertility. However, there was a relation between causes of infertility and clinical pregnancy rate. To cases with infertility caused by husbands, clinical pregnancy rate after FET cycles are highest, at 47,5% compared with cases with infertility caused by wives (36,2%) and cases with infertility caused by both (30,4%) (Table 3.16). This can be explained with cases by husbands, there were no or not too much sperms enough to be fertilized in natural conditions, while during FET or ICSI cycles, the fertilization rate is high, along with high



quality of embryos. Meanwhile, a healthy wife is a good condition for implantation.

In this research, we also found that, in cases with too long duration of infertility, possibility of pregnancy during FET cycles decrease remarkably (Table 3.15). This is similar with Hou Z. et al (2013). In our opinions, there are 02 reasons: too long duration of infertility means that age of wives are high, and cases with too long duration of infertility have complicated reasons causing negative results in IVF cycles.

#### **4.3.3. Ovarian stimulation regimens**

In this research, more than 1208 patients undertaking FET cycles are included with low ovarian response patients. Clinical pregnancy rate in three categories: long GnRH agonist, short GnRH agonist and GnRH antagonist are 37,5%; 40,7% and 42,3%, with no remarkable difference (Table 3.17). Ovarian stimulation regimens do affect to the results of IVF cycles or not are still disputable (Pandian Z. et al. 2010, Sunkara S. et al 2014).

#### **4.3.4. bFSH and pregnancy rate**

Ages and increasing level of bFSH are negative signal for infertility. In this reseach, we categorized bFSH into two types:  $\leq 10\text{mUI/l}$  and  $>10\text{mUI/L}$ . Clinical pregnancy rates in these 2 types are: 39,8% and 19,1%,  $p < 0,0001$ . High bFSH decreases possibility of pregnancy by 0,358 time ( $p < 0,0001$ , 95CI= [0,153- 0,566]). This conclusion is similar with research by Toner J. et al (1991), Pruksananonda K. et al (1996), Kdous M. et al (2016).

#### **4.3.5. Characteristics of days of using E2 and level of E2 in endometrium preparation**

There have been a number of researches evaluating the effects of endometrium preparation to clinical pregnancy rate. However, conclusions of those researches varies (Morozov V. et al 2007, Levron J. et al 2014, Yu Z. et al 2015, Xiao Z. et al 2012). In present, it is disputable among researches. But it is affirmative that using hormone brings in convenience for both patients and doctors thanks to its time and money saving. In this research, all of patients undertook endometrium preparation with hormone because of convenience it brings in.

Normally, level of E2 shows how patients response to ovarian stimulation regimens. In this research, we categorized patients into 3 types whose E2 level varies, like Foroozanfard F. et al (2016). Results: clinical pregnancy rate increase accordingly with E2 level, however, the difference is remarkable (Table 3.21). At the same time, days of using E2

do not affect clinical pregnancy rate (Table 3.22). In fact, patients in FET cycles using hormone for endometrium preparation have days of using E2 and level of E2 remain same result in clinical pregnancy rate.

#### **4.3.6. Characteristics of endometrium to clinical pregnancy rate**

In IVF cycles, thickness of endometrium is supervised closely in order to increase the positive result of FET cycles. We found that category with endometrium thickness from 8 to 14 mm bring highest rate of pregnancy at 42,3%. The difference in pregnancy between category under 8mm and category above 14 mm is remarkable with  $p < 0,05$  (Table 3.24). This conclusion is similar with other reseaches available about the relationship between endometrium thickness and possibility of embryo implantation (Lan V. et al 2003, Hqi Ng. et al 2010, Fang R. et al 2016, Bu Z. et al 2016). Meanwhile, thin endometrium is a negative signal to clinical pregnancy rate.

Regarding formation of endometrium, we affirmed that cases with well formatted endometrium possess the highest rates of clinical pregnancy, at 40,7%. Endometrium formation is higher remarkably than other types ( $p < 0,05$ ). Clinical pregnancy rate between the other types is the same (Table 3.25). Endometrium formation is a trustful value for embryo implantation. This conclusion is similar with reseaches by Serafini P. et al (1994), Ng E.H. et al (2006).

#### **4.3.7. Characteristics of transferred embryos and clinical pregnancy rate**

##### *4.3.7.1. Effects of number of transferred embryos to clinical pregnancy rate*

In this reseach, there were only 5,0% cycles with 01 embryo transferred leading to clinical pregnancy. Reason for transferring 01 embryo is the number of embryo the patients possess is 01, or after thawing, there were only 01 embryo to live. In most cases, those embryos were unqualified, leading to the clinical pregnancy rate to 1,1%. When categorizing according the number of embryo transferred: 1-2 embryos, 3-4 embryos, we found that: clinical pregnancy rates increases according to the number of embryo transferred (Table 3.22). This result is similar with research of Yeung W. et al. 2009, Wen Z. et al. 2013.

However, transferring too many embryos may cause multipregnancy. This callt he popular side effect of A.R.T. We found that how many embryos are transferred, more possible multipregnancy is: transferring 1-2 embryos, multipregnancy rate /clinical pregnancy rate is 9,2%, transferring 3-4 embryos, multipregnancy rate is 19,7% and transferring more than 4 embryos, multipregnancy rate is 22,5%. Difference is remarkable with  $p < 0,05$ . This conclusion is similar with reseaches by Luz M. et al. 2016, Hernandez-Nieto A. et al. 2016).

Therefore, it is strongly recommended that practitioners need to consider the number of transferred embryos according to ages of wives, causes of infertility, history of medicine dosage and quality of embryos to assure the possibility of pregnancy and avoid multipregnancy at the same time. In countries like United States or South Korea, there are recommendations of the number of transferred embryos to balance these two possibilities (Han J. et al 2015, Luz M. et al 2016)

#### ***4.3.7.2. Affecting of quality of transferred embryo***

With patients we implemented the research, we found that in cycles with more than 2 embryos with level II or more, the clinical pregnancy rate was 48,9%, remarkably higher than cycles with less than 2 embryos with level III or level II by 29,3% with  $p < 0,05$  (Table 3.23). This result proves the pivotal role of quality of embryos to the success of FET cycles. This conclusion is also matching with conclusions by other researchers (Luz C. et al. (2016), Hernandez-Nieto C. et al (2016), Veleza Z. et al (2013)).

#### ***4.3.8. Affecting of FET cycles to clinical pregnancy rate***

Transferring embryos is considered as the last step which decides the success of an IVF cycle. A FET cycle is considered as difficult when aid tools are used or catheter is with blood. A number of researches have proved that a FET cycle with difficulty during transferring embryos is an independent factor to the pregnancy rate in IVF/ICSI, and it is recommended to be careful with this factor to increase the possibility of success rate in IVF cycle (Mansour R. et al. 1999, Salha H. et al 2001, Tomas C. et al. 2002).

The appearance of blood on catheter is popular in both difficult or easy FET cycles, but it is more frequently seen in difficult cases. In our research, clinical pregnancy rate of difficult cases is remarkably lower than easy cases (45,9% compared with 23,3%,  $p < 0,0001$ ) (Table 3.26). However, there is no difference in the pregnancy rate between cases with clean catheter and cases with unclean catheter (38,7%; 38,6% and 38,6%,  $p > 0,05$ ) (Table 3.27). This conclusion is matching with other researchers' conclusion (Listijono R. et al 2013, Plowden C. et al, 2016). Although there are other reverse conclusions in evaluating clinical factors during transferring embryos, it is confirmed that there is a strong consensus about the results of difficult FET cycles which decrease pregnancy rate. Appearance of blood on catheter do affect the success of an IVF cycle or

not are disputable up to now. However, all of the available researches show that catheter with blood in a FET cycle negatively affect to the success of an IVF cycle.

With the strong grounds of results, we conclude that: Ages of wives and level of bFSH affect the most to the clinical pregnancy rate in FET cycles (Table 3.28). With other factors during a FET cycle, we can conclude that thickness and formation of endometrium do decrease or increase the possibility of pregnancy. A case with highly difficulty in transferring embryos is negative to pregnancy. After evaluating every single factors to FET cycles, we summarized and analyzed those factors to evaluate the total effects to clinical pregnancy rates. In which, the most affected factor to a FET cycle is the quality and quantity of transferred embryos, ages of wives, level of FSH, and endometrium preparation on the day of transferring embryos. Other factors during FET cycles do affect the possibility of pregnancy, but somehow less. This conclusion is agreed with other reseachers (Veleva Z. et al. 2013, Alrayyes et al. 1997, Pandian Z. et al. 2013, Bu et al 2013).

## **CONCLUSION**

### **1. Characteristics of FET cycles at National Hospital of Obstetrics and Gynecology (2012-2014)**

- Age on average:  $31,96 \pm 4,90$ ; Duration of infertility on average:  $4,65 \pm 2,91$  (years)
- Primary infertility is 55,8%
- bFSH on average:  $6,26 \pm 1,71$  (mUI/mL)
- Patients with endometrium preparation with hormone E2 and P4
- 89,9% patients whose endometrium thickness is from 8-14 mm; 78,6% patients whose endometrium formation is well formatted.

### **2. Results of FET cycles**

- Living embryo rate: 91,5%
- Number of transferred embryos on average:  $2,96 \pm 0,9$  (embryos/cycle); Implantation rate is 16,1%
- Clinical pregnancy rate : 39,0%; Developing pregnancy rate: 34,7%; Multipregnancy rate/clinical pregnancy rate: 16,6%

### **3. Factors to FET cycles**

- Ages over 35, bFSH  $>10$ mUI/mL difficulty during transferring embryos do negatively affect to the clinical pregnancy rate.

- Formation and thickness of endometrium, quantity and quality of transferred embryos do affect to the clinical pregnancy rate. Interferenc available do affect negatively or positively to the clinical pregnancy rate.

### **RECOMMENDATIONS**

- Establish a well formatted FET strategy matching with various types of patients
- Implement endometrial preparation with usual hormones because of its convenience in managing patients, affordability and satisfying requirements for endometrium during FET.
- Not essential for E2 test during FET with endometrial preparation with hormones.
- Ages, duration of infertility, bFSH are objective factors. We need to consider affecting factors such as endometrial preparation, number of embryo transferred and quality of embryo transferred and techniques of transferring embryos so that success rate in FETs could be enhanced.

### **FURTHER RESEARCHES AVAILABLE**

1. Evaluating the effect of assisted hatching and PGD/PGS to the results of FETs.
2. Evaluating labo and clinic factors to the live birth rates and newborn characteristics of infants born with FETs.

### **LIST OF PUBLICIZED RESEARCHES BY THE AUTHORS**

1. Nguyen Viet Tien, Nguyen Thi Minh Khai (2015). Evaluating factors to the success of FET cycles at National Hospital of Obstetrics and Gynecology, Journal of Practical Medicine, Publish No 11, Page. 49-50.
2. Nguyen Viet Tien, Nguyen Thi Minh Khai (2016). Evaluating pregnancy rates of patients undertaking Gnrha in antagonist at National Hospital of Obstetrics and Gynecology, Journal of Practical Medicine, Publish 3, Page. 80-82.

**LIST OF PUBLICIZED RESEARCHES BY  
THE AUTHORS**

1. Nguyen Viet Tien, Nguyen Thi Minh Khai (2015). Evaluating factors to the success of FET cycles at National Hospital of Obstetrics and Gynecology, *Journal of Practical Medicine, Publish*, No 11, 49-50.
2. Nguyen Viet Tien, Nguyen Thi Minh Khai (2016). Evaluating pregnancy rates of patients undertaking GnRhA in antagonist at National Hospital of Obstetrics and Gynecology, *Journal of Practical Medicine, Publish* 3, 80-82.
3. Nguyen Viet Tien, Nguyen Thi Minh Khai (2017). Characteristics of frozen embryo transfer and clinical pregnancy rate, *Journal of Practical Medicine, Publish*, No2, 205-208.