

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

WHO định nghĩa: Vô sinh là bệnh lý của hệ thống sinh sản được xác định là tình trạng không có khả năng thụ thai sau 12 tháng quan hệ tình dục thường xuyên mà không áp dụng biện pháp tránh thai. Rối loạn phóng noãn được phân loại là nguyên nhân phổ biến nhất trong vô sinh và 40% rối loạn phóng noãn do hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN). Tỷ lệ BTĐN xảy ra trong 6 - 10% tổng số phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ theo tiêu chuẩn NIH và khoảng 15% theo tiêu chuẩn Rosterdam 2003 [1].

Hội chứng BTĐN (buồng trứng đa nang) được biểu hiện bởi rất nhiều triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng khác nhau. Trong số đó, nồng độ tăng LH cao khoảng 60% ở bệnh nhân buồng trứng đa nang [2] và được nhìn nhận là một dấu hiệu đặc trưng của hội chứng này. Theo WHO công bố nội dung hội thảo ESHRE năm 2012 đưa ra các rối loạn chính của BTĐN: không có khả năng tạo ra được sự đột biến về nồng độ LH để đáp ứng với thay đổi của estrogen, nang noãn không trưởng thành, bất hoạt thụ thể LH, mất cân bằng LH/FSH gây thiếu FSH tương đối, không phóng noãn, và sự gia tăng không phù hợp của LH. Trong số các rối loạn đó, đa phần các rối loạn đều liên quan tới LH [3], [4] khẳng định mối liên quan của LH trong cơ chế bệnh sinh của hội chứng.

Phương pháp điều trị đầu tay cho BTĐN là clomiphene citrate đơn thuần. Tuy nhiên, có khoảng 30% bệnh nhân không đáp ứng điều trị với phương pháp này với thời gian để xác định điều đó là 3 tháng điều trị liên tục, có tăng liều. Đó là một khoảng thời gian khá dài với các bệnh nhân vô sinh, làm ảnh hưởng nhiều tới tâm lý và hiệu quả điều trị tiếp theo. Theo nghiên cứu phân tích của Susanne và cộng sự (2012) tổng hợp 28 nghiên cứu thấy rằng 52 – 76% các bệnh nhân BTĐN có các vấn đề rối loạn tâm lý, trầm cảm khi biết mình mang hội chứng BTĐN và trong quá trình điều trị [5]. Vì vậy, việc tìm kiếm xác định các yếu tố tiên lượng rút ngắn thời gian điều trị và nâng cao hiệu quả điều trị là vấn đề luôn được quan tâm của các nhà nghiên cứu và lâm sàng. LH tăng cao vừa là nguyên nhân vừa là hậu quả bệnh lý. Nghiên cứu về nồng độ LH, ảnh hưởng của nó luôn là mối quan tâm và gây tranh cãi trong rất nhiều năm gần đây về giá trị của nó trong tiên lượng điều trị. Chính vì thế, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “**Nghiên cứu sự biến đổi, giá trị của nồng độ LH trong tiên lượng điều trị kích thích phóng noãn bệnh nhân vô sinh do buồng trứng đa nang bằng clomiphene citrat đơn thuần và kết hợp với FSH**” với mục tiêu:

1. *Mô tả nồng độ LH, tỉ số LH/FSH ở bệnh nhân vô sinh có hội chứng buồng trứng đa nang.*
2. *So sánh đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân đáp ứng với bệnh nhân không đáp ứng phác đồ clomiphene citrat đơn thuần và mô tả đặc điểm cận lâm sàng của nhóm không đáp ứng*
3. *Nhận xét sự biến đổi nồng độ LH ở bệnh nhân có và không đáp ứng với phác đồ clomiphene citrat đơn thuần và phác đồ clomiphene citrat kết hợp FSH.*

2. Tính thời sự của luận án

Buồng trứng đa nang được các nhà khoa học trên thế giới nghiên cứu gần 80 năm nay về chẩn đoán, điều trị, cơ chế bệnh sinh và nguyên nhân gây bệnh. Chỉ với từ khóa “PCOS” trên thư viện điện tử PubMed đã đưa ra kết quả 9151 nghiên cứu khoa học có liên quan và con số này thay đổi tăng lên từng ngày phần nào nói lên được sự quan tâm rất lớn tới hội chứng này. Hội chứng phức tạp và đa nhân tố khiến cho việc xử trí và tư vấn trở nên khó khăn với các bệnh nhân. Nghiên cứu mới nhất của Rowlands và cộng sự (2016) với 11.238 phụ nữ trẻ Úc trong 3 năm (2012 - 2014) có tới 60% bị chấn thương tâm lý từ nhẹ đến trầm trọng khi nhận được thông báo mắc BTĐN. Như vậy, BTĐN thực sự là gánh nặng đối với xã hội nói chung và ngành y tế nói riêng. Các nghiên cứu ở Việt Nam chủ yếu tập trung về vấn đề kết quả các phương pháp điều trị BTĐN. Nồng độ LH được đưa ra như của Việt Nam liên quan nhiều tới sự tăng cao nồng độ LH và chỉ số BMI thấp thể hiện trong nhiều nghiên cứu. Một vài ý kiến nhận xét trong các nghiên cứu có đề cập tới mối liên hệ giữa nồng độ LH, tỷ lệ LH/FSH với hiệu quả điều trị nhưng có tính rời rạc chưa logic. Vì thế, các nghiên cứu về BTĐN nói chung và nghiên cứu của chúng tôi nói riêng luôn là những vấn đề cần thiết giúp các nhà lâm sàng có thêm những cái nhìn mới trong xử trí và tiên lượng khi tiếp cận với bệnh nhân hội chứng BTĐN.

3. Những đóng góp khoa học trong luận án

Luận án đã khẳng định lại vai trò thật sự của LH trong tiên lượng điều trị kích thích phóng noãn cho bệnh nhân buồng trứng đa nang cũng như những biến đổi của LH trong quá trình điều trị. Bên cạnh đó, luận án cũng đưa ra những đặc điểm có tính khác biệt của bệnh nhân BTĐN của Việt nam so với các nước của Châu lục khác. Điều này giúp tạo ra cách nhìn mới cho việc tiếp cận điều trị cho bệnh nhân BTĐN của Việt Nam.

4. Bố cục của luận án

Luận văn gồm 105 trang (không kể phụ lục và tài liệu tham khảo) bao gồm đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 36 trang, đối tượng nghiên cứu và phương pháp nghiên cứu 10 trang, kết quả nghiên cứu 24 trang, bản luận 30 trang, kết luận 2 trang và khuyến nghị 1 trang.

Chương 1 TỔNG QUAN

1.1. Chẩn đoán buồng trứng đa nang

1.1.1. Triệu chứng lâm sàng của BTĐN:

- Rối loạn kinh nguyệt

Rối loạn phóng noãn là nguyên nhân gây vô sinh của bệnh nhân BTĐN nên đặc điểm kinh nguyệt rối loạn là đặc điểm đặc trưng nhất của nhóm bệnh nhân này.

- Rậm lông, trứng cá:

Rậm lông là sự phát triển quá mức của lông mặt hoặc cơ thể, lông có thể xuất hiện ở trên mặt, ngực, bụng dưới, lưng, cánh tay, chân. Khi có sự tăng cao androgen, lông mọc ở nhiều vùng trong cơ thể chuyển thành lông trưởng thành gây ra tình trạng rậm lông. Bên cạnh việc gây ra tình trạng rậm lông, sự tăng testosterone dẫn tới tăng DHT (Dyhydro – testosterone) dưới tác động của men 5 α – reductase kích thích tăng tế bào sừng cổ nang lông làm chít hẹp đường thoát chất bã lên da và tăng hoạt động chế tiết của tuyến bã dẫn tới ứ chệ chất bã tạo điều kiện thuận lợi cho trứng cá phát triển.

- Béo phì

Theo WHO (1995) béo phì là tình trạng tích lũy mỡ quá mức và không bình thường tại một vùng cơ thể hay toàn thân làm ảnh hưởng tới sức khỏe. Tỷ lệ béo phì chiếm 30-50% phụ nữ buồng trứng đa nang. Nhưng trong quá trình nghiên cứu các tác giả đã thấy có sự khác biệt giữa chỉ số BMI của bệnh nhân BTĐN ở Châu Âu và Châu Á. Ở Việt Nam, chỉ số BMI trung bình trong nghiên cứu của Bùi Minh Tiến (2010) là 20,4 [33] và nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan (2009) chỉ có 6,6% số bệnh nhân BTĐN có BMI lớn hơn 25 [34].

1.1.2. Các triệu chứng cận lâm sàng:

- Định lượng nội tiết

Các nghiên cứu đưa ra tỷ lệ tăng LH thấy ở 44 – 82% bệnh nhân HCBTĐN. Tương tự là sự gia tăng của tỷ lệ LH/FSH xuất hiện ở 50 – 68% các trường hợp BTĐN. Các giá trị giới hạn được đưa ra khi nói tới tiêu chuẩn cường androgen bao gồm:

LH > 10mUI/ml LH/FSH > 2 Testosterone > 1.5 ng/ml

- Hình ảnh buồng trứng nhiều nang trên siêu âm:

Tiêu chuẩn xác định hình ảnh siêu âm buồng trứng nhiều nang như sau: Có trên 12 nang kích thước từ 2 - 9 mm, hoặc tăng thể tích buồng trứng ≥ 10 cm³, không cần đến sự phân bố nang hoặc mật độ mô buồng trứng và các đặc điểm trên thể hiện ít nhất ở một buồng trứng.

- Kháng insulin hoặc rối loạn dung nạp glucose.

Kháng insulin là tình trạng tăng nồng độ insulin hoặc giảm nhạy cảm của insulin với cơ quan đích. Tỷ lệ kháng insulin thay đổi 25 và 70% giữa theo dân tộc và phương pháp chẩn đoán trong các bệnh nhân BTĐN.

1.1.3 Các tiêu chuẩn chẩn đoán:

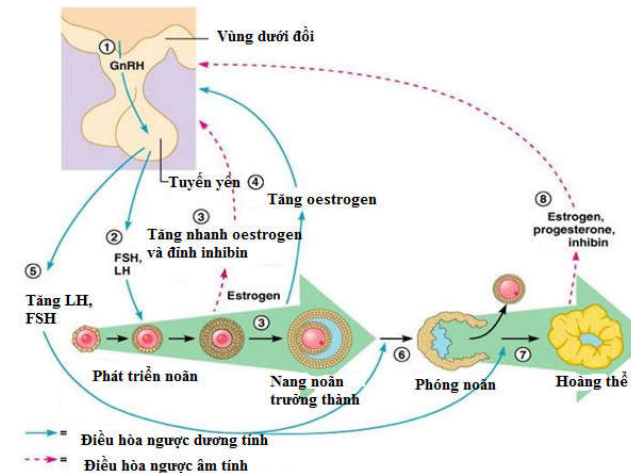
Trên thế giới hiện có 3 tiêu chuẩn chẩn đoán Hội chứng BTĐN của NIH/NICHD, ESHRE/ASRM và Androgen Excesse and PCOS Society. Các nhà lâm sàng thường sử dụng tiêu chuẩn theo Hội nghị đồng thuận Rotterdam (2003).

Tiêu chuẩn bệnh nhân được chẩn đoán BTĐN khi có 2/3 triệu chứng

- Rối loạn kinh nguyệt: Vô kinh hoặc kinh thưa.
- Cường androgen: thể hiện ở triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng.
- Siêu âm: có hình ảnh buồng trứng đa nang.

1.2. Cơ chế bệnh sinh

Cơ chế hoạt động nội tiết bình thường được thể hiện theo sơ đồ sau:



Hình 1.3. Cơ chế hoạt động tuyến dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng
(Nguồn: Internet)

Như vậy, sự gia tăng nồng độ LH tăng sẽ phụ thuộc vào sự tăng

GnRH. Tuyến dưới đồi tiếp nhận thông tin tăng GnRH thông qua sự tăng nồng độ oestrogen và progesterol. LH và FSH tăng dẫn tới sự phát triển của nang noãn, tăng estrogen, gây feedback lên tuyến dưới đồi tạo đỉnh Lh gây phóng noãn khi noãn trưởng thành. Người ta nhận thấy có sự rối loạn chức năng thần kinh trong BTĐB do một số các nguyên nhân dẫn tới sự gia tăng LH. Trong hội chứng BTĐN, sự gia tăng LH trong 44 – 82% bệnh nhân hội chứng BTĐN. Tăng LH dẫn đến sự gia tăng sản xuất androgen do các tế bào vỏ của buồng trứng và kích thích buồng trứng sản xuất estrogen, testosterone tạo ra những thay đổi mô học của buồng trứng. Từ đó dẫn tới các biểu hiện lâm sàng của BTĐN.

Bên cạnh nguyên nhân tăng LH còn có các nguyên nhân khác gây không đáp ứng insulin (béo phì, đái tháo đường...) và các nguyên nhân gây cường androgen khác (bệnh lý thận). Tuy nhiên, người ta vẫn thấy vai trò quan trọng của LH trong bệnh sinh của hội chứng BTĐN.

1.3. Điều trị vô sinh ở bệnh nhân hội chứng BTĐN

1.3.1 Giảm cân và tập thể dục

1.3.2. Clomiphene citrate

Bắt đầu được sử dụng từ năm 1961 sau công bố của Greenblatt [63]. Năm 1967 được FDA Hoa Kỳ công bố chấp nhận sử dụng. Thuốc tác dụng bằng cách chiếm chỗ của estrogen ở các thụ thể estradiol ở vùng dưới đồi dẫn tới các thụ thể estrogen ở vùng dưới đồi - tuyến yên bị thuốc "che lấp" nên làm tăng bài tiết GnRH dẫn tới tăng tiết gonadotropin.

Phác đồ CC đơn thuần: Dùng từ ngày 2 đến ngày 6 của kỳ kinh. Liều từ 50 - 150 mg/24h. Khởi đầu là liều 50mg/24h. Nếu không đáp ứng chu kỳ tiếp theo sẽ dùng 100mg/24h rồi đến 150mg/24h. Theo tiêu chuẩn NICE 2004, khi liều tối đa đến 150 mg/24h không có sự phát triển nang noãn được chẩn đoán không đáp ứng clomiphene citrate.

Trong trường hợp không đáp ứng CC, có rất nhiều cách điều trị tiếp theo để tiếp tục sử dụng CC: Phác đồ đơn thuần tăng liều hoặc tăng thời gian sử dụng hoặc phác đồ phối hợp với Prednisone, Vit E, Metformin hoặc dùng thêm FSH từ ngày 6 của vòng kinh với liều 50UI/ngày liên tục cho tới khi có noãn trưởng thành.

Phác đồ phối hợp: Khởi đầu dùng 5 ngày từ ngày thứ 2 tới ngày 7 của vòng kinh sau đó dùng thêm FSH từ ngày 6 của vòng kinh với liều 50UI/ngày liên tục cho tới khi có noãn trưởng thành.

1.3.3. Phẫu thuật nội soi

1.3.4. Gonadotropin

1.3.5. Metformin

1.3.6. Ức chế thơm hóa (AI – Aromatase inhibitor):

1.3.7. Thụ tinh ống nghiệm

1.4. Tình hình nghiên cứu về mối liên quan giữa LH và điều trị trong BTĐN

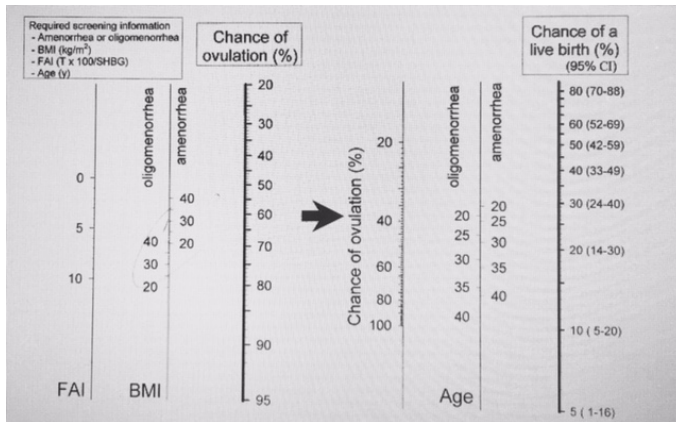
1.4.1. Việt Nam

Các nghiên cứu ở Việt Nam chủ yếu tập trung về vấn đề kết quả điều trị và các phương pháp điều trị BTĐN. Nồng độ LH được đưa ra như một tiêu chí chuẩn đoán trong các nghiên cứu. Một đặc điểm của nhóm bệnh nhân BTĐN của Việt Nam liên quan nhiều tới sự tăng cao nồng độ LH và chỉ số BMI thấp thể hiện trong nhiều nghiên cứu. Một vài ý kiến nhận xét trong các nghiên cứu có đề cập tới mối liên hệ giữa nồng độ LH, tỷ lệ LH/FSH với hiệu quả điều trị nhưng có tính rời rạc chưa logic.

1.4.2. Thế giới

Hội chứng BTĐN được các nhà khoa học trên thế giới nghiên cứu gần 80 năm nay về tiêu chuẩn chẩn đoán, điều trị, cơ chế bệnh sinh và nguyên nhân gây bệnh. Tuy nhiên, người ta vẫn thống nhất hai cơ chế chính gây ra BTĐN là do LH tăng cao và không đáp ứng insulin. Dần dần xu hướng nghiên cứu các nhà khoa học tách dần các bệnh nhân hội chứng BTĐN theo hai tuyến với ranh giới phân biệt liên quan tới chỉ số BMI.

Phân tích giá trị của các triệu chứng trong tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng BTĐN các nhà khoa học tiến hành các nghiên cứu tách biệt các triệu chứng được coi là quan trọng như: LH và tỷ lệ LH/FSH cao, béo phì, siêu âm có hình ảnh BTĐN, kháng insulin, testosterone. Dựa vào các triệu chứng giá trị các nhà nghiên cứu cố gắng tìm nhân tố dự báo tối nhất cho khả năng và tiên lượng điều trị. Đáng chú ý là nghiên cứu của Babak Imani và cộng sự (2002) đưa ra vòng xoay dự báo hiệu quả thành công khi điều trị CC:



Hình 1.10: Vòng xoay dự báo cơ hội thành công khi điều trị BTĐN bằng CC

Nguồn: Babak Imani, M.D, Marinus J.C Eijkemans, and all. (2002).

Anomogram to predict the probability of live birth after CC induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. Fertility and sterility. Vol 77. No 1. 91-98.

Tương tự như vậy, Johannes Ott và cộng sự (2009) phân tích trên 100 bệnh nhân tìm ra giá trị ngưỡng dự báo của LH = 12.1 UI/l khi điều trị BTĐN bằng phương pháp đốt điểm buồng trứng với độ nhạy 88.7%, độ đặc hiệu 75.9%, chẩn đoán dương tính 90%, chẩn đoán âm tính 73.3%. Bên cạnh đó, nồng độ LH quá cao hoặc quá thấp còn được chứng minh ảnh hưởng tới chất lượng noãn làm giảm khả năng thụ thai và tăng nguy cơ sảy thai. Dù còn có nhiều những quan điểm trái chiều nhưng nhà lâm sàng hi vọng tìm thấy một khoảng “cửa sổ” giá trị LH để đạt hiệu quả cao nhất trong việc điều tiết sinh sản.

Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Khám bệnh – Bệnh viện Phụ sản Trung ương
- Thời gian nghiên cứu: Tháng 10 năm 2011 đến tháng 10 năm 2015.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân nữ, vô sinh, từ 19 – 35 tuổi.
- Được chẩn đoán HC BTĐN theo Hội nghị đồng thuận Rotterdam (2003)
- Xét nghiệm FSH < 10 UI/l
- Chụp tử cung vòi trứng: Buồng tử cung bình thường, hai vòi trứng thông, Cotte (+)
- Chồng bệnh nhân có xét nghiệm tinh dịch đồ bình thường theo tiêu chuẩn năm 1999 hoặc năm 2010 của tổ chức Y tế thế giới.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các bệnh nhân vô sinh không thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn
- Tiền sử đã điều trị thuốc tránh thai kết hợp hoặc estrogen, metformin trong ba tháng gần đây
- Tiền sử điều trị kích thích phóng noãn, IUI, IVF.
- Tiền sử đã phẫu thuật nội soi vô sinh
- Có tiền sử dị ứng với thuốc sử dụng trong nghiên cứu
- Có các bệnh nội, ngoại khoa khác.
- Những bệnh nhân không tuân thủ qui trình điều trị của nghiên cứu.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu theo dõi dọc.

2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

- Công thức tính cỡ mẫu: [103]

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{s^2}{(\bar{X} \cdot \varepsilon)^2}$$

- Trong đó:

n : Cỡ mẫu nghiên cứu cần có

s : Độ lệch chuẩn

α : Mức ý nghĩa thống kê

\bar{X} : Giá trị trung bình từ nghiên cứu trước hoặc nghiên cứu thử

ε : Mức sai lệch tương đối giữa tham số mẫu và tham số quần thể.

$Z_{\alpha/2}$: Giá trị Z thu được từ bảng Z ứng với giá trị α được chọn.

Theo nghiên cứu Mohamad S Abdellah (2011) [104] nồng độ LH trung bình ở nhóm BTĐN không đáp ứng clomiphene citrate: $\bar{X} = 14,1$

Chúng tôi chọn $\alpha = 0,05 \rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ $S = 5,2$ $\varepsilon = 0,07$

Thay vào công thức tính cỡ mẫu: **$n = 107$ bệnh nhân.**

Trong thời gian nghiên cứu chúng tôi thu được 118 bệnh nhân.

2.3.3 Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân được thực hiện các bước khám theo qui trình khám vô sinh tại bệnh viện phụ sản trung ương và theo thông tư số 12/2012/TT – BHYT về qui trình khám và chẩn đoán vô sinh cho mỗi cặp vợ chồng vô sinh.

❖ Điều trị clomiphene citrate

- Điều kiện bắt đầu:

- Bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu.
- Khi siêu âm ngày thứ 2 kỳ kinh không có nang noãn tồn dư.

- Dừng thuốc từ ngày 2 kỳ kinh đến ngày thứ 6 kỳ kinh với liều lượng theo phác đồ tăng dần.

- Dùng Progynova từ ngày 7 đến ngày 11 kỳ kinh

- Siêu âm đầu dò âm đạo ngày thứ 10 kỳ kinh

- Các lần siêu âm tiếp theo thay đổi phụ thuộc vào kích thước nang noãn những lần siêu âm trước.

- Dùng Gonadotropin 5000UI, tiêm bắp khi kích thước nang noãn trưởng thành (≥ 18 mm).

- Chỉ định IUI hoặc giao hợp tự nhiên sau tiêm Gonadotropin 36 giờ

- Khám lại sau 2 tuần.

- Ghi nhận kết quả điều trị:

✚ Đáp ứng điều trị: khi có nang noãn phát triển đạt kích thước ≥ 18 mm

✚ Không đáp ứng điều trị: không xuất hiện nang vượt trội khi theo dõi đến ngày 16 của chu kỳ kinh

✚ Có thai: Xét nghiệm beta hCG ≥ 100 mUI/ml

- Liều điều trị:

✚ Khởi đầu 50mg/ ngày

✚ Liều 100mg/ ngày nếu kỳ điều trị 50mg/ ngày không đáp ứng điều trị

✚ Liều 150mg/ngày nếu kỳ điều trị với liều 100mg/ngày không đáp ứng

❖ Điều trị kết hợp CC và FSH:

- Chỉ định: Nếu bệnh nhân không đáp ứng điều trị với CC sau 3 chu kỳ điều trị liên tiếp có tăng liều.

- Qui trình:

✚ Uống CC từ ngày 2 – 6 của kỳ kinh với liều 100mg/ ngày.

✚ Tiêm FSH (Puregon) liều 50 UI/ngày từ ngày 7 hoặc 8 trở đi cho tới ngày có noãn trưởng thành. Sau 7 ngày duy trì liều mag kích thước nang noãn không thấy đổi sẽ tăng liều 75 UI/24h.

✚ Theo dõi nang noãn tới kích thước ≥ 18 mm, tiêm Gonadotropin 5000UI. Hướng dẫn quan hệ hoặc chỉ định IUI sau tiêm 36 giờ.

✚ Hẹn khám lại sau 2 tuần

- Ghi nhận kết quả điều trị tương tự trên.

✚ Đáp ứng điều trị: khi có nang noãn phát triển và trưởng thành

✚ Không đáp ứng điều trị: không xuất hiện nang vượt trội

✚ Có thai: Xét nghiệm beta hCG ≥ 100 mUI/ml sau IUI 2 tuần

✚ Ghi nhận tổng số ngày điều trị

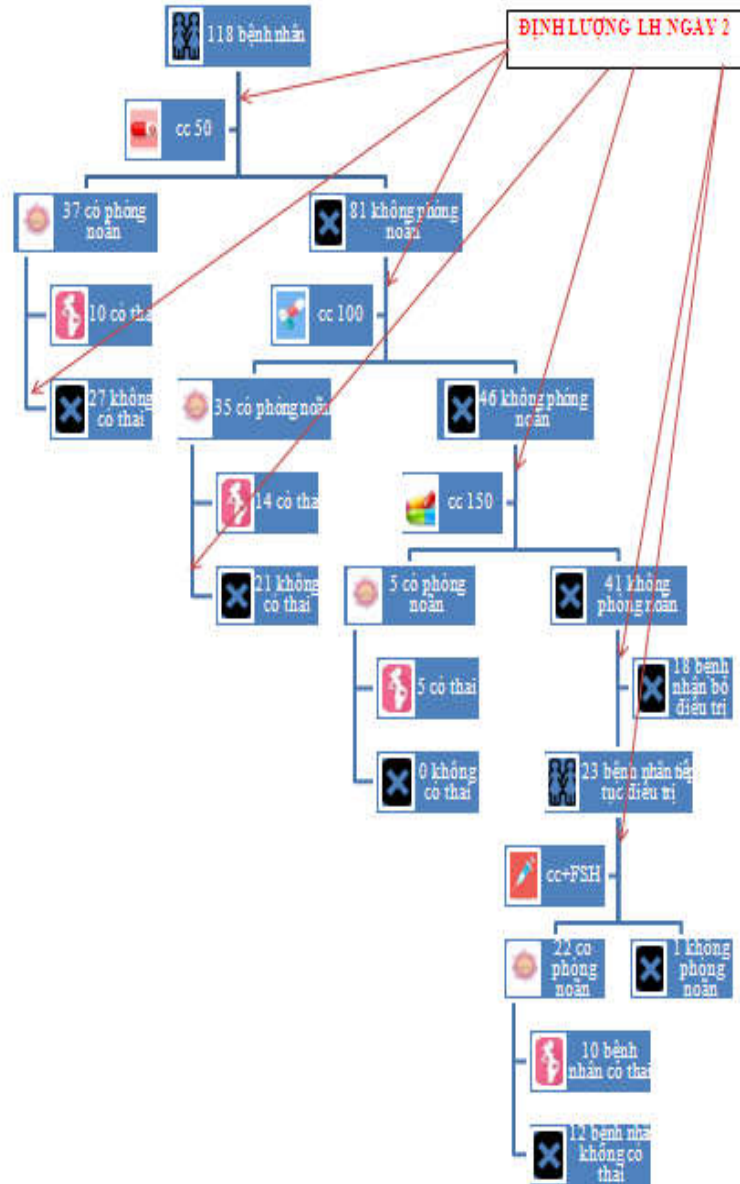
✚ Ghi nhận tổng liều điều trị FSH.

❖ Nhóm nghiên cứu: Chia thành hai nhóm:

✚ Nhóm đáp ứng với điều trị CC: Có nang noãn phát triển sau liều điều trị CC 50 or 100 or 150 mg/ngày.

✚ Nhóm không đáp ứng CC: không nang noãn phát triển sau 3 liều điều trị CC. Nhóm này sẽ tiếp tục điều trị CC + FSH.

2.3.4 Sơ đồ qui trình nghiên cứu



2.3.5. Biến số nghiên cứu

- Biến các đặc tính của đối tượng nghiên cứu: chỉ số BMI, loại vô sinh, đặc điểm vòng kinh, tuổi bắt đầu có kinh, thời gian mất kinh dài nhất, đặc điểm rụng trứng, trứng cá, biến số hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm, số nang noãn thứ cấp trung bình.

- Biến nồng độ hormone trước điều trị: Nồng độ trung bình LH, FSH, Oestrogen, testosterone, oestradiol, progesteron, tỷ số LH/FSH.

- Biến số nồng độ hormone sau điều trị: Nồng độ LH, FSH, Oestrogen, testosterone, oestradiol, progesteron, tỷ số LH/FSH.

- Biến số đáp ứng điều trị: Số nang noãn khi điều trị, có đáp ứng điều trị.

2.3.6 Xử lý số liệu

Phần mềm Epidata và phần mềm SPSS 16.0 sẽ được sử dụng trong nhập, xử lý và phân tích số liệu.

2.3.6.1. Thống kê mô tả

2.3.6.2. Phân tích hồi qui logistics đơn biến và đa biến

2.3.6.3. Đường cong ROC

Các biến số sử dụng đường cong ROC khi tiên lượng điều trị đáp ứng hay không đáp ứng với Clomiphene citrate: giá trị tuyệt đối LH, tỉ lệ LH/FSH.

2.3.6.4. Test X^2

2.3.6.5. T test

2.3.6.6 Fisher's Exact test

2.3.6.7. Paired – Sample T test

2.4 Đạo đức trong nghiên cứu

- Tiến hành nghiên cứu nghiêm túc, tuân thủ đúng qui trình nghiên cứu.
- Luôn đặt quyền lợi của bệnh nhân trên lợi ích nghiên cứu
- Phác đồ điều trị theo phác đồ sử dụng tại khoa Khám bệnh Bệnh viện Phụ sản Trung ương.
- Qui trình khám chữa vô sinh theo phác đồ điều trị của bệnh viện Phụ sản trung ương và thông tư hướng dẫn của Bộ Y tế.
- Thuốc sử dụng trong nghiên cứu là thuốc có giấy phép lưu hành tại Việt Nam và đang sử dụng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương trong thời

gian nghiên cứu.

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tỷ lệ không đáp ứng CC: 34,75%. Số bệnh nhân không đáp ứng CC trong nghiên cứu là 41 bệnh nhân. Nhưng chỉ có 23 bệnh nhân tham gia điều trị CC + FSH và bao gồm 30 chu kỳ điều trị.

Tỷ lệ phóng noãn 95,65 %, tỷ lệ có thai: 10/23 = 43,48%.

3.1. Nồng độ LH ở bệnh nhân vô sinh có BTĐN

Bảng 3.2: Nồng độ LH, FSH, LH/FSH trung bình

HORMON	Trung bình
LH	14,48 ± 5,32
FSH	6,06 ± 1,52
LH/FSH	2,49 ± 1,00

Nồng độ LH ≥ 10 chiếm tới 81,4%, nồng độ LH > 14 khoảng 52,6%.

- Phân bố chỉ số LH/FSH

Bảng 3.4: Phân bố chỉ số LH/FSH

LH/FSH	< 1,5	1,5 – 2,0	> 2	Tổng
N	16	26	76	118
%	13,56	22,03	64,40	100%

Trong đó 64,4% bệnh nhân có tỷ lệ này lớn hơn 2.

- So sánh nồng độ LH trung bình theo đặc điểm rậm lông:

- So sánh nồng độ LH trung bình theo đặc điểm mụn trứng cá:

Không có sự khác biệt về nồng độ LH khi so sánh theo đặc điểm từng nhóm.

- So sánh nồng độ LH trung bình của nhóm bệnh nhân vô sinh I và II: Bệnh nhân BTĐN có tỷ lệ vô sinh I chiếm đa số tới 84,75%. Nhận định ban đầu thấy nồng độ LH trung bình của nhóm vô sinh II cao hơn nhóm vô sinh I. Tuy nhiên, khi kiểm định bằng T-Test thấy không có sự khác biệt với p = 0,37.

- So sánh nồng độ LH trung bình của nhóm bệnh nhân có nồng độ testosterone nhỏ hơn và lớn hơn 1 ng/ml: nồng độ LH trung bình của nhóm testosterone < 1 là 13,94 thấp hơn nồng độ LH ở nhóm testosterone ≥ 1 là 14,8 nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p = 0,117.

- Nồng độ LH trung bình với đặc điểm kinh nguyệt: Rối loạn kinh nguyệt ở bệnh nhân buồng trứng đa nang trong nghiên cứu chiếm tới 94,9%, rất ít bệnh nhân kinh nguyệt bình thường và thường gặp là kinh thưa 83,90%. Các bệnh nhân kinh nguyệt đều có chỉ số LH trung bình

thấp hơn hẳn các nhóm khác nhưng do chỉ có 6 bệnh nhân nên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

- Có mối quan hệ tuyến tính giữa nồng độ LH và cân nặng: Cân nặng càng cao thì nồng độ LH càng giảm và ngược lại theo phương trình

$$LH = 22,83 - 0,167 \times \text{Cân nặng (kg)}$$

$$\text{Với } R = 0,223 \quad R^2 = 0,050$$

- So sánh nồng độ LH trung bình theo hình ảnh siêu âm buồng trứng đa nang: Có 69 bệnh nhân có đặc điểm siêu âm có hình ảnh buồng trứng đa nang trong tổng số 118 chiếm 58,47%. Phân tích và so sánh LH trung bình của hai nhóm bệnh nhân có và không có hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm bằng T-test thấy sự khác biệt về nồng độ LH trung bình có ý nghĩa thống kê với p = 0,0092. Như vậy, nhóm bệnh nhân có hình ảnh siêu âm buồng trứng đa nang có nồng độ LH trung bình (13,78UI/l) thấp hơn nhóm bệnh nhân siêu âm hình ảnh buồng trứng bình thường (15,45UI/l).

3.2. So sánh đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân đáp ứng với bệnh nhân không đáp ứng phác đồ clomiphene citrat đơn thuần và mô tả đặc điểm cận lâm sàng của nhóm không đáp ứng

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng

- Tuổi có kinh trung bình: 14,51 ± 1,75 (tuổi)

- Tuổi trung bình: 25,79 ± 5,2

- Số ngày mất kinh trung bình dài nhất: 139,48 ± 89 (ngày)

- Chỉ số BMI trung bình = 21,27 ± 3,31

Trong 118 bệnh nhân BTĐN của nghiên cứu chỉ có 4 bệnh nhân béo phì đều thuộc nhóm 41 bệnh nhân không đáp ứng với điều trị CC đơn thuần.

- Đặc điểm lâm sàng:

- Phân tích mối liên quan giữa triệu chứng rậm lông với nồng độ testosterone không thấy mối liên quan với p = 0,605 khi sử dụng Fisher's Exact test.

- Phân tích mối liên quan giữa hai đặc điểm lâm sàng là rậm lông và mụn trứng cá cũng không có ý nghĩa thống kê với Fisher's Exact test với p = 1.

3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.17: Nồng độ hormone trung bình của nhóm không đáp ứng với CC

HORMON	Trung bình
LH	14,79 ± 4,92

FSH	6,23 ± 1,57
LH/FSH	2,44 ± 0,78
Testosterone	1,41 ± 0,54
Estradiol	47,05 ± 19,45
Progesterone	1,71 ± 0,89

- Tỷ lệ siêu âm có hình ảnh buồng trứng đa nang: có 63,41% các bệnh nhân không đáp ứng điều trị với CC có hình ảnh siêu âm buồng trứng đa nang, 36,59% là hình ảnh buồng trứng bình thường.

3.2.3. So sánh các đặc điểm lâm sàng giữa nhóm đáp ứng điều trị với CC và nhóm không đáp ứng điều trị CC

Chỉ số BMI của 2 nhóm

Tuổi bắt đầu có kinh trung bình ở 2 nhóm:

Số ngày mất kinh trung bình ở 2 nhóm

Đặc điểm siêu âm có hình ảnh BTĐN

Không có sự khác biệt của các đặc điểm trên giữa hai nhóm đáp ứng và không đáp ứng điều trị CC.

3.3. Sự biến đổi nồng độ LH ở bệnh nhân có đáp ứng và không đáp ứng với phác đồ CC đơn thuần và phác đồ CC kết hợp FSH

3.3.1. Nồng độ LH và chỉ số LH/FSH trung bình trước điều trị của 2 nhóm

- LH trung bình trước điều trị: Kết quả cho thấy nồng độ LH trung bình của nhóm có đáp ứng với điều trị CC là 14,31 so với nồng độ LH trung bình của nhóm không đáp ứng với điều trị là 14,79 không có sự khác biệt về nồng độ LH trung bình của hai nhóm đáp ứng điều trị với CC và nhóm không đáp ứng điều trị với CC với $p = 0,628$ (test t độc lập).

- Chỉ số LH/FSH trung bình của 2 nhóm: không có sự khác biệt khi so sánh hai trung bình bằng test T độc lập với $p = 0,767$.

3.3.2. Phân tích sự phân bố nồng độ của LH ở hai nhóm điều trị

Sự phân bố tương tự nhau về nồng độ LH trước điều trị của nhóm đáp ứng và nhóm không đáp ứng điều trị.

3.3.3. Phân tích đường cong ROC

Qua phân tích, giá trị diện tích $< 0,6$ (0,520) không có ý nghĩa thống kê, không tìm thấy điểm cut-off của nồng độ LH có giá trị trong tiên lượng đáp ứng với điều trị CC.

Tiếp tục phân tích đường cong ROC với chỉ số LH/FSH, diện tích thu được 0,495 cũng nhỏ hơn 0,6, không tìm được ngưỡng cut – off có giá trị tiên lượng trong điều trị.

3.3.5 So sánh đáp ứng điều trị theo ngưỡng nồng độ LH

Vì thế, kiểm định X^2 không có sự khác biệt giữa các nhóm giá trị nồng độ LH với tỷ lệ đáp ứng điều trị CC ($p = 0,683$).

3.3.6. Phân tích hồi qui đơn biến mối liên quan của LH với các yếu tố:

Phân tích hồi qui đơn biến nhận thấy có mối quan hệ tuyến có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ LH và nồng độ FSH, oestrogen được biểu diễn theo các phương trình sau:

$$[LH] = 0,09 \times [\text{oestrogen}] + 10,06$$

$$[LH] = 1,35 \times [FSH] + 6,31$$

3.3.7. Phân tích hồi qui logistics:

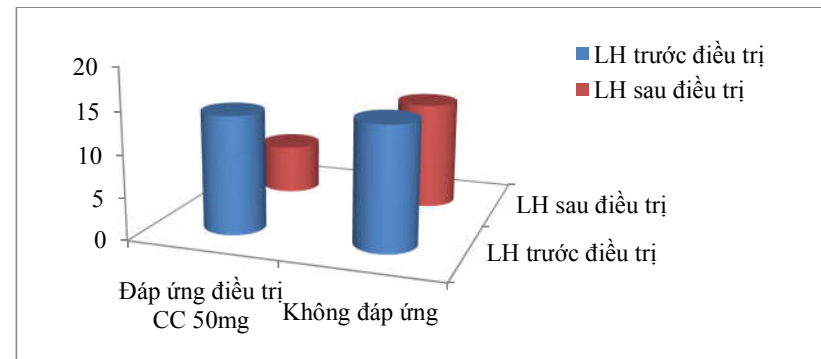
Có thể thấy có mối liên quan tuyến tính giữa nồng độ LH và xác suất không đáp ứng điều trị qua phương trình sau:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = -0,881 + 0,017 \times LH$$

$$\frac{p}{1-p} = e^{-0,881+0,017 \times LH} \text{ hay } \text{odd} = e^{-0,881+0,017 \times LH}$$

3.3.8. Sự biến đổi của nồng độ LH trong quá trình điều trị

Nồng độ LH trung bình ban đầu của hai nhóm trước điều trị là không có sự khác biệt. Sau liệu điều trị CC 50mg/24h, có 10 bệnh nhân có thai không định lượng tiếp hormone LH, các bệnh nhân còn lại được định lượng tiếp LH trong chu kỳ sau. Kiểm định bằng test Mann Whitney thấy sự khác biệt nồng độ LH của hai nhóm là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Tiếp tục phân tích T ghép cặp nồng độ LH trung bình của hai nhóm có đáp ứng, không đáp ứng với liệu CC 50mg trước và sau điều trị thấy sự biến đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Có sự giảm nồng độ LH (5,94UI/L) một cách rõ ràng nếu kỳ điều trị có phóng noãn.

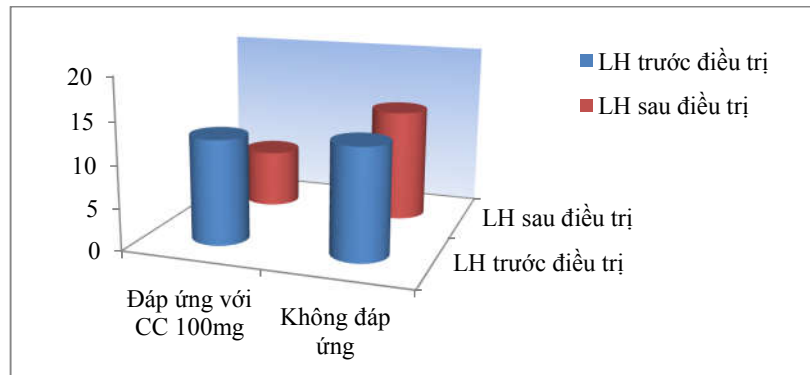


Biểu đồ 3.8: So sánh nồng độ trung bình LH trước và sau điều trị ở nhóm CC50

Với 81 bệnh nhân không đáp ứng sau liệu CC 50mg/24h được tiếp tục điều trị với liệu CC 100mg/24h có 35 bệnh nhân đáp ứng với điều trị và 46 bệnh nhân không đáp ứng với liệu này. Với liệu CC

100mg cũng không có sự khác biệt về nồng độ LH trước điều trị của hai nhóm (12,49 và 13,17UI/L)

Sau điều trị có 35 bệnh nhân có phóng noãn, trong đó có 14 bệnh nhân có thai nên tổng số bệnh nhân được định lượng nồng độ LH sau điều trị của nhóm có đáp ứng giảm còn 21 bệnh nhân. Khi định lượng LH nhận thấy sau điều trị nồng độ LH của nhóm đáp ứng với CC 100mg (6,91UI/l) thấp hơn rất nhiều so với nồng độ LH của nhóm không đáp ứng (13,39UI/l) cách có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.



Biểu đồ 3.9: So sánh nồng độ trung bình LH trước và sau điều trị ở nhóm CC100

Với 46 bệnh nhân không đáp ứng với liều điều trị CC100 mg được tiếp tục với liều điều trị CC150mg thu được 5 bệnh nhân có phóng noãn, 41 bệnh nhân không đáp ứng điều trị và 5 bệnh nhân này đều có thai nên không thu được kết quả LH sau điều trị của nhóm có đáp ứng điều trị với liều này để tiếp tục thực hiện so sánh.

Sau đó, 41 bệnh nhân không đáp ứng với ba đợt điều trị tăng liều dần được gọi là bệnh nhân không đáp ứng với CC chuyển sang điều trị CC + FSH có 22/23 bệnh nhân tham gia điều trị có phóng noãn, 10 bệnh nhân có thai.

Sau điều trị, có 10 bệnh nhân có thai, không có bệnh nhân nào không đáp ứng điều trị. 12 bệnh nhân chưa có thai được tiếp tục định lượng nồng độ LH thu được giá trị trung bình là: $6,51 \pm 3,34$ IU/l.

Nhận xét: Kiểm định T test cho thấy sự khác biệt của nồng độ LH trung bình sau điều trị ở nhóm có phóng noãn và nhóm không phóng noãn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Có sự giảm LH xuống mức bình thường khi có hiện tượng phóng noãn ở kỳ kinh trước.

Chương 4 BÀN LUẬN

4.1. Nồng độ LH ở bệnh nhân vô sinh có BTĐN

Giá trị trung bình của LH trong nghiên cứu của chúng tôi là 14,475 mUI/ml với nồng độ LH > 10 mUI/ml chiếm tới 81,4%. Theo Sinh lý học [40] nồng độ LH trung bình ngày 2 -3 của chu kỳ kinh ở người Việt Nam là 3,94 – 7,66 IU/L. Như vậy, nồng độ LH trung bình của nhóm bệnh nhân BTĐB cao hơn hẳn giá trị LH sinh lý ở người bình thường.

Khi so sánh nồng độ LH trung bình với các nghiên cứu khác thấy nồng độ LH trung bình đều cao hơn ngưỡng bình thường nhưng sự phân bố nồng độ LH không giống nhau trong các nghiên cứu tùy thuộc các đặc điểm lâm sàng khác có liên quan như BMI, thời gian mất kinh, tuổi, và các đặc điểm cận lâm sàng khác nữa.

LH tăng cao do ba nguyên nhân chính: sự tăng hoạt động của tuyến yên do kích thích từ GnRH tiết ra từ tuyến dưới đồi, do tác động điều hòa ngược dương tính từ nồng độ oestrogen cao mạn tính và do rối loạn chuyển hóa cùng béo phì làm thay đổi mô hình tiết LH. Người ta nhận thấy rằng GnRH không tăng tiết một cách rõ ràng mà có sự tăng nhạy cảm của tuyến yên với tuyến dưới đồi hoặc có sự thay đổi qui luật chế tiết GnRH. Như vậy, LH cao phản ánh mức độ rối loạn kéo dài của hệ thống trục dưới đồi, tuyến yên, buồng trứng do nhiều nguyên nhân khác nhau.

Giá trị FSH trung bình 6,06 mUI/ml. Thấp nhất là 3,2 mUI/ml và cao nhất là 9,8mUI/ml nằm trong giới hạn sinh lý bình thường của chỉ số này. Khi mang kết quả của nghiên cứu so sánh với các nghiên cứu khác ta thu được kết quả tương tự. Không có sự thay đổi đặc biệt về nồng độ FSH ở bệnh nhân BTĐN.

Chỉ số LH/FSH trung bình: Chỉ số tiêu chuẩn đã từng thống trị “chìa khóa vàng” chẩn đoán BTĐN tăng lên đáng kể trong nhóm bệnh nhân BTĐN của nghiên cứu. Nồng độ LH trung bình cao, FSH bình thường thì việc dẫn tới tăng chỉ số LH/FSH là tất yếu.

Chỉ số LH/FSH trung bình là 2,49. Trong đó 64,4% bệnh nhân có tỷ lệ này lớn hơn 2 và 86,43 % có tỷ lệ lớn hơn 1,5. LH trung bình là 14,47 tương tự các nghiên cứu của Việt nam và có cao hơn một vài nghiên cứu của nước ngoài nhưng tương tự nghiên cứu của Shilpi Dasgupta trên phụ nữ Nam Ấn Độ là $15,9 \pm 1,86$ FSH hầu như không có biến đổi gì đặc biệt và khá đồng nhất trong các nghiên cứu nên tỉ lệ LH/FSH tăng khá cao trong nghiên cứu là hoàn toàn phù hợp [61]. Tương tự với nghiên cứu của Phải chăng người Việt Nam và chủng tộc Châu Á với hội chứng BTĐN có nồng độ LH cao hơn của các chủng tộc khác?

Các đặc điểm lâm sàng khác của bệnh nhân BTĐN có liên quan hay không tới nồng độ LH vẫn còn nhiều tranh cãi. Với tỷ lệ 78% bệnh nhân có đặc điểm rậm lông, 94,9% có rối loạn kinh nguyệt, 78,81% có nồng độ testosterone lớn hơn 1 là những rối loạn lâm sàng và cận lâm sàng tương ứng với tình trạng cường androgen khá tương đồng với các nghiên cứu khác ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, khi phân tích tìm mối tương quan giữa nồng độ LH với các đặc điểm bất thường này thì chúng tôi không tìm được mối tương quan nào. Ngược lại, với chỉ số BMI chỉ có 20,33% bất thường với 3,39% béo phì. Đây là điểm khác biệt trong nghiên cứu và khác với hình ảnh bệnh nhân BTĐN truyền thống và khi phân tích sâu hơn chúng tôi nhận thấy có mối quan hệ tuyến tính tỷ lệ nghịch giữa nồng độ LH và cân nặng của bệnh nhân BTĐN theo phương trình:

$$LH = 22,83 - 0,167x \text{ cân nặng (kg)}$$

Bệnh sinh BTĐN liên quan tới hai cơ chế chính là do tăng nồng độ LH hoặc cơ chế kháng insulin. Sự phân bố khác biệt về cân nặng, gần 80% cân nặng của bệnh nhân trong nghiên cứu bình thường và phần lớn cân nặng bất thường là gầy, chỉ số BMI trong nghiên cứu 20,86 cho thấy cơ chế bệnh sinh chính trong nhóm nghiên cứu đồng nhất không liên quan đến kháng insulin mà do sự tăng cao của nồng độ LH là lời giải thích cho việc nồng độ LH trung bình trong nghiên cứu cao hơn hẳn các nghiên cứu khác. Phải chăng đây là đặc điểm khác biệt của bệnh nhân BTĐN ở Việt Nam hay nói rằng đặc điểm chủng tộc khác nhau trong cơ chế bệnh sinh của BTĐN. Như vậy LH tăng cao là một trong các đặc điểm chính và khác biệt của nhóm bệnh nhân BTĐN của Việt nam. Phân tích nghiên cứu của chúng tôi muốn khẳng định vai trò thực tế của LH trong tiên lượng bệnh nhân BTĐN, một đặc điểm khác biệt của bệnh nhân BTĐN của Việt nam. Nghiên cứu của Moran C và cộng sự năm 2014 đã khẳng định có sự tăng cao LH ở bệnh nhân BTĐN của nhóm BMI dưới 25 hơn so với nhóm BMI trên 25 và rất nhiều nghiên cứu khác

khẳng định không có mối liên hệ giữa sự tăng LH với tăng insulin. Nghiên cứu của Pagan YL và cộng (2006) cũng nhận thấy mối liên quan âm tính giữa BMI và nồng độ LH, tỷ lệ LH/FSH bằng cách tăng GnRh trên bệnh nhân PCOS, LH bị ức chế không tăng nồng độ ở những bệnh nhân có BMI cao [124]. Tương tự mối liên quan tuyến tính giữa cân nặng và nồng độ LH chúng tôi đưa ra về tỷ lệ nghịch giữa nồng độ LH với cân nặng bệnh nhân BTĐN, Batista MC và cộng sự 2014 phát hiện gen: rs 1800447/rs34349826 mã hóa đột biến TRP28Arg/Ile35Thr của LB có liên quan tới tăng LH trong bệnh sinh BTĐN và tỷ lệ nồng độ LH thấp hơn ở nhóm BMI cao.

4.2. Lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân không đáp ứng với phác đồ điều trị CC đơn thuần

Tuổi bắt đầu có kinh trung bình của nhóm không đáp ứng với điều trị CC là $14,51 \pm 1,75$ nhỏ nhất là 11 tuổi và lớn nhất là 18 tuổi. Theo nghiên cứu của Olga Karapanou (2010) tuổi có kinh trung bình của các nước trên thế giới từ 12 – 13,5. Như vậy, tuổi có kinh trung bình của nhóm BTĐN cao hơn thông kê tuổi có kinh trung bình của trẻ gái. Theo nghiên cứu của Jessica Carrol (2012) thấy rằng với các bệnh nhân BTĐN tuổi bắt đầu ra kinh luôn cao hơn khi so sánh với nhóm chứng có cùng BMI. Vì thế, điều này minh chứng những rối loạn đầu tiên của BTĐN xuất hiện và biểu hiện từ rất sớm. Các tác giả còn đưa ra kết luận về mối liên quan giữa tuổi bắt đầu có kinh với chỉ số BMI. Theo đó, các gen tương tác với BMI quyết định tuổi bắt đầu có kinh của bệnh nhân BTĐN, gen tương tác với BMI cao thì tuổi bắt đầu ra kinh sớm hơn gen tương tác với BMI thấp. Điều này hoàn toàn tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số BMI thấp và bình thường chiếm đa số nên tuổi ra kinh muộn hơn các nghiên cứu khác với chỉ số BMI cao. Liệu có phải gen chi phối tuổi ra kinh của các bệnh nhân BTĐN của Việt Nam là tổ hợp CC thì cần phải có các nghiên cứu chuyên sâu kết hợp với các nhà di truyền học.

Theo thống kê của Tổng cục điều tra dân số năm 2009 ở Việt Nam tuổi kết hôn lần đầu trung bình ở nữ là 25,4. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi về độ tuổi trung bình của các bệnh nhân: 25,54 là không có sự khác biệt với cộng đồng. Một đặc điểm của bệnh nhân BTĐN là rối loạn kinh nguyệt chiếm tới 90%, đây là một trong các triệu chứng lâm sàng người phụ nữ dễ nhận biết để đi kiểm tra sức khỏe sinh sản sớm nên tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu gần với độ tuổi kết hôn. Đặc điểm kinh thưa là dấu hiệu gợi ý khiến người phụ nữ quan tâm tới việc thăm khám tìm nguyên nhân nhưng cũng là dấu hiệu làm lạc xu hướng điều trị, việc điều trị tập trung vào việc điều trị triệu chứng tạo vòng kinh theo

nhu cầu bệnh nhân thường không giải quyết được vấn đề liên quan đến sinh sản và phóng noãn.

Các đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân BTĐN chủ yếu do cơ chế cường androgen. Nồng độ testosterone trung bình là $1,405 \pm 0,54$ và tỷ lệ 80,49% nồng độ nay ≥ 1 nmol/l là lời giải thích giá trị cho các biểu hiện lâm sàng cường androgen cao của bệnh nhân không đáp ứng với CC.

Đặc điểm rậm lông của bệnh nhân của chúng tôi thường tập trung ở vùng mu, rốn, mép, chân và cánh tay, hầu như không có rậm lông vùng ngực, lưng, mông và cằm. Một đặc điểm dễ nhận thấy là chỉ số BMI ở các chủng tộc mà chúng tôi vừa nói tới rất khác nhau trong cộng đồng chung và trong quần thể bệnh nhân BTĐN nói riêng khi bệnh có BMI cao, sự tăng tiết testosterone do sự kháng insulin làm tăng các biểu hiện trên lâm sàng liên quan tới cường androgen như rậm lông, trứng cá. Điều này giải thích sự khác biệt trong các tỷ lệ phân bố thu được trong nghiên cứu của chúng tôi.

Tiếp tục với chỉ số BMI khi so sánh BMI của nhóm bệnh nhân không đáp ứng điều trị CC trong nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu trong và ngoài nước chúng tôi thấy có sự khác biệt nổi trội. Bệnh nhân BTĐN của các nước khác luôn có một chỉ số BMI cao khác hẳn với Việt Nam, trong đó nếu so sánh thấy chỉ số này thay đổi theo vùng trên thế giới, rất cao ở Châu Âu, thấp hơn ở Châu Á. Nghiên cứu của chúng tôi trong nhóm không đáp ứng điều trị CC chỉ có 4/41 bệnh nhân có BMI > 25 tương đương với 9,75% và nhóm BMI $< 18,5$ chiếm tới 9,75 % tương tự trong nghiên cứu của tác giả Vương Thị Ngọc Lan (2009) [34] là 6,6% và 14,8% nhưng khác hẳn so với tỷ lệ tương tự trong nghiên cứu của Majedah Al-Azemi (2004) là 55,9% và 0,7% [59]. Tỷ lệ BMI trên 25 rất thấp và nhỏ hơn 18,5 rất cao là đặc điểm khác biệt lớn nhất so với các nước khác. Nghiên cứu của Partel K và cộng sự trên các bệnh nhân BTĐN có BMI trung bình 35 bằng cách gây tăng nồng độ glucose và insulin trong máu có kiểm soát và theo dõi nhận thấy nồng LH không thay đổi [48]. Như vậy, cơ chế bệnh học BTĐN ở bệnh nhân BMI cao là cơ chế không liên quan tới nồng độ LH.

Nồng độ testosterone trung bình của nhóm không đáp ứng với CC là 1,48 nmol/l, có tới 78,81% bệnh nhân có lượng testosterone cao hơn hoặc bằng 1nmol/l. Ở nữ giới, testosterone được sản xuất ra từ buồng trứng dưới tác động của LH lên tế bào vỏ Theca và một lượng rất nhỏ từ tuyến thượng thận. Trong cơ thể, testosterone được gắn với SHBG và testosterone tự do sẽ tạo ra hoạt tính sinh học của nó. Như vậy, với tỉ lệ 81,4% nồng độ LH trên 10mUI/ml kéo theo

78,81% bệnh nhân có nồng độ testosterone trên 1 nmol/l là phù hợp. Tuy nhiên, khi cố gắng phân tích tìm mối liên quan giữa sự tăng nồng độ LH và nồng độ testosterone thì chúng tôi không thấy có sự khác biệt về nồng độ LH ở nhóm tesposterone trên 1 và dưới 1. Tương tự như vậy khi phân tích hồi qui đơn biến không thấy mối liên quan về nồng độ LH với nồng độ testosterone.

Khi nồng độ LH tăng cao kích thích tế bào vỏ sản xuất androstenedione để chuyển thành oestrogen gây ra tình trạng tăng oestrogen mạn tính. Mặt khác, nồng độ testosterone tăng gây tăng tổng hợp oestrogen theo con đường ngoại biên. Tác dụng feedback của oestrogen lại gây tăng LH. Vòng xoắn bệnh lý của BTĐN gây tình trạng ức chế phóng noãn kéo dài. Đối với nồng độ estradiol chúng tôi tìm thấy mối quan hệ tuyến tính với nồng độ LH biểu diễn theo phương trình:

$$LH = 0,09x [\text{estradiol}] + 10,06$$

Trong hội chứng BTĐN, nồng độ estradiol thường không khác biệt với người bình thường, mà sự khác biệt là tỷ lệ nồng độ oestrone: estradiol (E1:E2) cao hơn tỷ lệ này ở người bình thường. Cụ thể, nồng độ E1 bình thường nhỏ hơn E2, trong HC BTĐN thì E1 lại lớn hơn E2 do cơ chế tổng hợp ngoại biên tăng lên tương xứng với sự tăng nồng độ testosterone. Như vậy xét nghiệm E2 thường không thể hiện được sự bất bình thường này đặc biệt trong các trường hợp BMI bình thường.

- Hình ảnh BTĐN trên siêu âm: Có 55,1% các bệnh nhân BTĐN có hình ảnh BTĐN trên siêu âm, số nang trung bình trên bề mặt buồng trứng là 10,44 nang. Tuy vậy, khi phân tích mối liên quan giữa bệnh nhân có hình ảnh siêu âm BTĐN với khả năng đáp ứng với điều trị CC thì tỷ lệ này là như nhau.

4.3. Sự biến đổi nồng độ LH ở bệnh nhân có đáp ứng và không đáp ứng với phác đồ CC đơn thuần và phác đồ CC kết hợp FSH

Quá trình theo dõi và ghi nhận nồng độ LH lần lượt qua từng giai đoạn từ khi bắt đầu thu nhận bệnh nhân, kích thích phóng noãn liều CC 50mg, 100mg, 150 mg và điều trị kết hợp CC và FSH chúng tôi nhận thấy khi không có sự phóng noãn hay gọi là không đáp ứng điều trị thì nồng độ LH có sự thay đổi rất ít sau khi dùng thuốc với nồng độ LH lần

lượt 14,IU/l , 13,17IU/l, 13,43IU/l. Đối với nhóm có phóng noãn hay có đáp ứng với điều trị thì có sự giảm nồng độ LH một cách có ý nghĩa thống kê: Với nồng độ điều trị CC 50mg: nồng độ LH trước điều trị 14,10IU/l sau giảm xuống còn 5,94IU/l, với liều CC100mg nồng độ LH trước điều trị 12,49IU/l sau giảm xuống 6,91IU/l, tương tự với điều trị kết hợp FSH và CC tương ứng là: 13,43IU/l và 6,51IU/l.

Bảng 4.16: So sánh biến đổi LH với các nghiên cứu khác

Tác giả	Điều trị	Nhóm	N	LH trước điều trị	LH sau điều trị
Gustavo (2011) [137]	Met	PN	30	11,06 ± 5,1	7,07 ± 3,42
		K	23	8,83 ± 4,17	10,9 ± 5,96
Bùi Minh Tiến (2011) [33]	CC 100	Chung	54	11,35 ± 6,75	10,54 ± 6,4
Lisa (2011) [31]	Châm cứu	Chung	38	10,2	7,0
TTT Hạnh (2017)	CC 50	PN	37	14,10±5,06	5,94±2,50
		K	81	14,64±5,46	12,87±5,46
	CC100	PN	35	12,49 ± 5,43	6,91 ± 3,37
		K	46	13,17 ± 5,52	13,39±4,71

Kiểm định T test cho thấy sự khác biệt của nồng độ LH trung bình sau điều trị ở nhóm có phóng noãn và nhóm không phóng noãn có ý nghĩa thống kê trong nghiên cứu của chúng tôi với $p < 0,05$. Theo chu trình hai tế bào, thời gian bán hủy của LH là 20 phút, khi kích thích buồng trứng, nang noãn chuyển sang giai đoạn nang noãn trưởng thành (loại 6), tăng tiết oestrogen tăng dần tác dụng feedback tăng tiết LH đạt đỉnh dẫn tới hiện tượng phóng noãn, giai đoạn hoàng thể xuất hiện không làm tăng tiết LH [138]. Vì vậy, xét nghiệm nồng độ LH khi kích thích có phóng noãn giảm rõ ràng có ý nghĩa. Phải chăng đây là nguyên nhân xét nghiệm LH của bệnh nhân BTĐN thu được bình thường khi chúng ta xét nghiệm nội tiết vô tình ngay sau một chu kỳ kinh có phóng noãn tự nhiên.

Trong kết quả phân tích về sự phân bố nồng độ LH ở nhóm đáp ứng với điều trị và không đáp ứng với điều trị CC chúng tôi không thấy sự khác biệt mà hai nhóm phân bố như nhau về nồng độ LH.

KẾT LUẬN

1. Nồng độ LH ở bệnh nhân vô sinh có BTĐN:

- Nồng độ LH trung bình : 14,48 ± 5,32

- Nồng độ LH ≥ 10 chiếm 81,4%
- Không tìm thấy mối tương quan giữa nồng độ LH với các đặc điểm lâm sàng cường androgen.
- Nồng độ LH trung bình của nhóm bệnh nhân có hình ảnh siêu âm buồng trứng đa nang (13,78 ± 5,76) thấp hơn nồng độ LH trung bình của nhóm có hình ảnh siêu âm buồng trứng bình thường (15,45 ± 4,5).
- Có mối liên quan tỷ lệ nghịch giữa nồng độ LH và cân nặng:
 $LH = 22,83 - 0,167 \times \text{cân nặng (kg)}$ $R = 0,223$ $R^2 = 0,050$

2. So sánh đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân đã ứng với bệnh nhân không đáp ứng clomiphene citrate đơn thuần và mô tả đặc điểm cận lâm sàng của nhóm không đáp ứng

- Không tìm thấy sự khác biệt về các đặc điểm lâm sàng ở hai nhóm bệnh nhân đáp ứng và không đáp ứng với kích thích buồng trứng bằng CC đơn thuần với các giá trị như sau:
 - Tuổi có kinh trung bình: 14,51 ± 1,75 (tuổi)
 - Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu: 25,79 ± 5,2 (tuổi)
 - Số ngày mất kinh dài nhất: 139 ± 89 (ngày)
 - Chỉ số BMI trung bình: 21,27 ± 3,31
 - Đặc điểm lâm sàng có rối loạn kinh nguyệt, có rụng lông, có trứng cá chiếm tỷ lệ lần lượt là: 92,68%, 82,93%, 35,59%.
- Nồng độ hormone trung bình của nhóm không đáp ứng CC
 - ✓ LH trung bình = 14,79 ± 4,92
 - ✓ FSH trung bình = 6,23 ± 1,57
 - ✓ Tỷ lệ LH/FSH trung bình = 2,44 ± 0,78
 - ✓ Testosterone trung bình = 1,41 ± 0,54
 - ✓ Estradiol trung bình = 47,05 ± 19,45
 - ✓ Progesterone trung bình = 1,71 ± 0,89

3. Sự biến đổi LH ở bệnh nhân BTĐN có và không đáp ứng với phác đồ CC đơn thuần hoặc kết hợp:

- Phân tích hồi qui đơn biến nhận thấy có mối quan hệ tuyến có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ LH và nồng độ FSH, oestrogen được biểu diễn theo các phương trình sau:

$$[LH] = 0,09 \times [\text{oestrogen}] + 10,06$$

$$[LH] = 1,35 \times [FSH] + 6,31$$
- Có mối liên quan tuyến tính giữa nồng độ LH và xác suất không đáp ứng điều trị qua phương trình sau:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = -0,881 + 0,017 \times \text{LH}$$

$$\frac{p}{1-p} = e^{-0,881+0,017 \times \text{LH}} \quad \text{hay} \quad \text{odds} = e^{-0,881+0,017 \times \text{LH}}$$

Theo đó, cứ tăng LH thêm 1 đơn vị thì xác suất không đáp ứng với điều trị tăng lên 1,017 lần hay cứ tăng LH thêm 10 đơn vị thì nguy cơ không đáp ứng với điều trị tăng 10,17 lần.

- Có sự giảm nồng độ LH một cách có ý nghĩa thống kê khi bệnh nhân có đáp ứng với điều trị kích thích phóng noãn (có phóng noãn).
- Ngược lại, nếu không đáp ứng điều trị thì nồng độ LH hầu như không thay đổi trước và sau điều trị.

2. INTRODUCTION

Infertility is defined as inability to conceive after 12 months of unprotected sex. Infertility is a major social problem, a complex disease in gynecological diseases, for many reasons. Polycystic ovary syndrome is one of the causes of ovarian induction infertility as classified by the World Health Organization. The prevalence of Polycystic ovary syndrome is from 6% to 10% of all women in childbearing age under the NIH standard and about 15% under the Rosterdam standard 2003.

Polycystic ovary syndrome is manifested by a variety of clinical symptoms and laboratory findings. Among them, high LH is always described as a common symptom and is valuable in the diagnosis and prognosis of treatment. Fauser (1994) reported a 60% increase in LH elevations in polycystic ovaries.

According to the WHO, the 2012 ESHRE conference report addresses the major disorders of Polycystic ovary syndrome: Inability to induce abnormal LH levels in response to changes in estrogen, LH receptor blockers, LH / FSH imbalance, relative lack of FSH, no ovulation, and inappropriate increase of LH. Among these disorders, most disorders are related to LH.

The first treatment for Polycystic ovary syndrome is clomiphene citrate alone. However, about 30% of patients did not respond to this therapy with time to determine whether it was 3 months of continuous treatment with an increased dose. It is a long time with infertile patients, greatly affecting the psychological and treatment effect next. According to an analytical study by Susanne et al. (2012), a total of 28 studies found that 52-76% of patients with COPD experienced psychological or depression problems when they knew they had COPD. treatment.

Therefore, the search for identifying prognostic factors shortening treatment time and improving therapeutic efficacy are always of interest to researchers and clinicians.

Increased LH is both a cause and a pathological consequence. Research on LH levels, its effects have always been of concern and controversial for many years. In the Vietnamese studies, it was found that in the group of patients with hyperthyroidism, LH elevations were higher than those of foreign patients in foreign studies. Therefore, we conducted a study entitled "Study on the variability, value of LH levels in the prognosis of patients induced ovarian polycystic ovary syndrome by clomiphene citrate alone and combined with FSH" with the detail objectives:

1. *To describing of LH levels, LH / FSH ratio in infertile patients with polycystic ovary syndrome.*
2. *To compare clinical and subclinical characteristics in patients not responding to clomiphene citrate alone in these patients.*
3. *To describing changes in LH levels in patients with and without clomiphene citrate monotherapy and clomiphene citrate combination with FSH.*

2. Timeliness of the thesis

Ovarian cysts have been studied by scientists around the world for nearly 80 years on the diagnosis, treatment, pathogenesis and pathogenesis. Only with the keyword "PCOS" on the PubMed electronic library has resulted in 9151 related scientific research and this number varies day by day, in part expressing great interest in this syndrome. Complex and multi-factorial complications make management and counseling difficult for patients. The latest research by Rowlands et al. (2016) with 11,238 young Australian women in the three years (2012 - 2014) found that up to 60% had mild to severe traumatic brain injury. As such, it is a burden on society in general and the health sector in particular. Studies in Vietnam focus primarily on the results of treatment methods. The levels of LH released as in Vietnam are associated with elevated LH levels and low BMI levels in many studies. Some of the comments in the studies mentioned the link between LH levels, LH / FSH rates and treatment efficacy, but were not discrete. Therefore, studies of general neuroscience and our own research in particular are always necessary to help clinicians gain new insights into management and prognosis when approaching patients with the Ovarian cysts syndrome.

3. The scientific contributions of the thesis

The thesis reaffirms the role of LH in the prognosis of ovarian hyperstimulation in patients with polycystic ovary as well as changes in LH during treatment. In addition, the thesis also offers different characteristics of patients with bronchial asthma in Vietnam than in other continents. This helps create a new perspective on access to treatment for patients with in Polycystic ovary syndrome Vietnam.

4. Structure of thesis

The dissertation consists of 106 pages (excluding annexes and references) including 2-page introduction, 36-page literature review, 10 pages of research methodology, 25-page study results, 30 pages of discussion, 2 pages summary and 1 page recommendation.

Chapter 1 LITERATURE REVIEW

1.1. Diagnosis of polycystic ovaries

1.1.1. Clinical symptoms:

- *Menstrual irregularities*

Ovarian dysfunction is the cause of infertility in patients with polycystic ovary syndrome, dysmenorrhea is the most characteristic feature of this group of patients.

- *Shaggy hair, acne:*

Shaggy hair is an overgrowth of facial hair or body hair that can appear on the face, chest, lower abdomen, back, arms, and legs. The hairs in many parts of the body turn into adult hairs, causing hair loss. In addition to causing hair loss, the increase in testosterone results in increased DHT (Dihydro-Testosterone). The effect of 5 α -reductase stimulates the proliferation of follicular horn cells, which narrows the sebaceous glands into the skin and increases the secretion of the sebaceous gland leading to plaque deposition, which facilitates the growth of acne.

- *Overweight*

According to WHO (1995), obesity is an excessive and abnormal accumulation of fat in one body or whole body that affects health. Obesity prevalence accounts for 30-50% of polycystic ovary women. But in the course of the study, the authors found a difference between the BMI of the patients in Europe and Asia. In Vietnam, the average BMI in the study of Bui Minh Tien (2010) was 20.4 and Vuong Thi Ngoc Lan (2009) found that only 6.6% of patients with BMI had a large BMI more than 25.

1.1.2. Subclinical symptoms:

- *Endocrine measurement*

Studies show that rates of LH increase are seen in 44-82% of people with ASD. Likewise, an increase in LH / FSH rates occurs in 50-68% of cases. Limit values are given when it comes to the androgen-specific criteria included:

LH > 10mUI/ml LH/FSH > 2 Testosterone > 1.5 ng/ml

- *Multiple follicular ovaries on ultrasound:*

The criteria for determining multiple follicular ultrasound images are as follows: There are over 12 capsules in size from 2 to 9 mm, or an ovary volume greater than 10 cm³, without need for follicular distribution or ovarian tissue density and the above characteristics expressed in at least one ovary.

- *Insulin resistance or glucose tolerance disorder.*

Insulin resistance is an increase in insulin levels or a decrease in insulin sensitivity to the target organ. Insulin resistance rates vary between 25 and 70% among ethnic and diagnostic methods in patients with polycystic ovaries.

1.1.3 Diagnostic standards:

Worldwide, there are 3 NIH / NICHD diagnostic criteria for diagnosis, ESHRE / ASRM and Androgen Excesse and PCOS Society. Clinicians use the standard in the Rotterdam Consensus (2003).

Patients were diagnosed with two-thirds of the symptoms

- Menstrual irregularities: amenorrhea or dysmenorrhea.
- Androgens: manifested in clinical or subclinical symptoms.
- Ultrasound: picture of polycystic ovary.

1.2. Mechanism of disease

The mechanism of normal hormonal activity is shown in the following diagram:

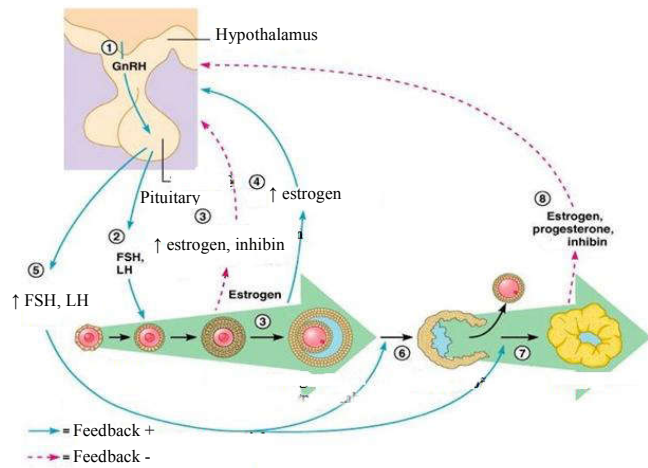


Figure 1.3. Mechanism of activity down the hill - pituitary - ovary
(Source: Internet)

Thus, the increase in LH levels will depend on the increase in GnRH. The hypothalamus receives information increasing GnRH through increased estrogen and progesterone levels. LH and FSH increase leading to follicular development, estrogen increase, and feedback to the hypothalamus to form peak. LH induces ovulation when matured. It has been shown that there is neurological dysfunction in polycystic ovaries due to a number of causes leading to increased LH. In polycystic ovary syndrome, LH increases in 44-82% of patients with polycystic ovary syndrome. LH increases the production of androgens by the ovarian cortex of the ovaries and stimulates the ovaries to produce estrogen, testosterone that produces tumor changes in the ovaries. This leads to the clinical manifestations of polycystic ovaries.

In addition to the causes of hyperlipidemia, there are other causes that do not respond to insulin (obesity, diabetes mellitus ...) and other causes of androgen hyperplasia (renal disease). However, the role of LH in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome is still to be seen.

1.3. Treatment of infertility in patients with polycystic ovary syndrome

1.3.1 Weight loss and exercise

1.3.2. Clomiphene citrate

It began to be used in 1961 after the publication of Greenblatt. In 1967 the US FDA approved the use. The drug by taking estrogen in place in the hypothalamic estradiol receptors leading to estrogen receptors in the hypothalamic-hypopnegative pituitary gland should increase the GnRH secretion leading to increased gonadotropin secretion.

Simple CC treatment: Use the 2nd to 6th day of the menstrual period. Doses of 50 - 150 mg / 24h. The initial dose is 50mg / 24h. If not met the next cycle will use 100mg / 24h to 150mg / 24h. According to the 2004 NICE standard, when the maximum dose of 150 mg / 24h was not developed follicle was diagnosed not responding clomiphene citrate.

In the absence of CC, there are a number of further treatments for continued use of CC: Simple dosing regimens or increased duration of use or combination regimens with Prednisone, Vit E, Metformin or additional FSH from the 6th day of the menstrual cycle at a dose of 50UI / day continuously until maturation.

Co-ordinate regimen: The first 5 days from day 2 to day 7 of the menstrual cycle followed by the addition of FSH from the 6th day of the menstrual period at a dose of 50UI / day continuously until matured.

1.4. Study on the relationship between LH and treatment in polycystic ovary

1.4.1. Vietnam

Studies in Vietnam focus on treatment outcomes and treatment options. LH levels are given as a diagnostic criterion in the studies. One characteristic of the group of PW patients in Vietnam is related to high levels of LH and low BMI in many studies. Some of the comments in the studies mentioned the link between LH levels, LH / FSH rates and the therapeutic efficacy but not spontaneous.

1.4.2. Worldwide

Polycystic ovary syndrome has been studied by scientists around the world for nearly 80 years on the criteria of diagnosis, treatment, pathogenesis and pathogenesis. However, the two major mechanisms underlying the cause of bronchial asthma are due to increased LH and no insulin response. Gradually, the trend for researchers to separate the patients with polycystic ovary syndrome is two-fold with discriminating boundary-related BMI.

Analysis of the values of symptoms in the diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome. The researchers conducted separate studies that

considered important symptoms such as LH and high LH / FSH ratio, obesity, polycystic ovary picture, insulin resistance, testosterone. Based on the symptomatic value, researchers try to find the best predictors for treatment ability and prognosis. Notably, the study by Babak Imani et al. (2002) provides a round-robin predictor of success in CC:

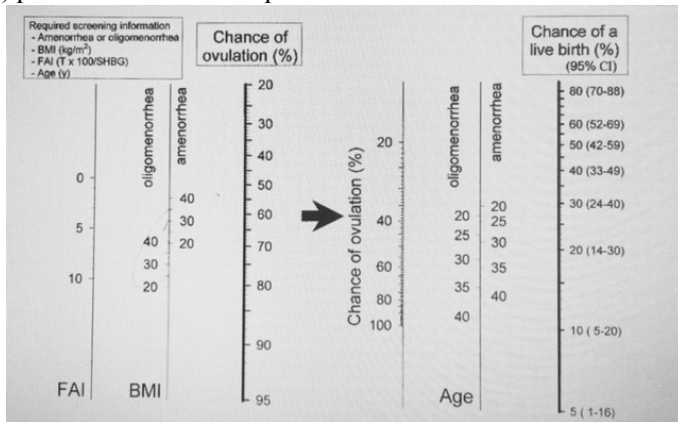


Figure 1.10: The rotation predicts the chances of success when treating polycystic ovaries by CC

Source: Babak Imani, M.D, Marinus J.C Eijkemans, and all. (2002). Anomogram to predict the probability of live birth after CC induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *Fertility and sterility*. Vol 77. No 1. 91-98.

Similarly, Johannes Ott et al. (2009) analyzed over 100 patients who found a threshold value of LH = 12.1 UI / l for treatment of polycystic ovaries by means of ovarian firing with sensitivity 88.7%, specificity 75.9%, positive diagnosis 90%, negative diagnosis 73.3%. In addition, too high or too low LH levels have been shown to affect ovulation quality, which reduces fertility and increases the risk of miscarriage. Although there are many opposite views, clinicians hope to find a "window" value LH to achieve the highest efficiency in the regulation of reproduction.

Chapter 2 SUBJECTS AND METHODOLOGY

2.1. Location and time of study

- Location: Department of Obstetrics - Central Obstetric Hospital.
- Time: October 2011 to October 2015.

2.2. Subjects

2.2.1. Criteria selection

- Females, infertility, age of 19 – 35.
- To be diagnosed with HCS at the Rotterdam Consensus Meeting (2003)
- FSH < 10 UI/l
- Pelvic hysterectomy: normal uterus, two catheter tubes, Cotte (+)
- Patients with normal semen collection in 1999 or 2010 of the World Health Organization.

2.2.2. Exclusion criteria

- Infertility patients do not meet the criteria of choice.
- A history of combined oral contraceptives or estrogen, metformin in the last three months.
- History of treatment to stimulate ovulation, IUI, IVF.
- History of infertility endoscopic surgery.
- A history of allergy to the drug used in the study.
- Other internal and external diseases.
- Patients did not follow the treatment protocol of the study.

2.3. Methodology

2.3.1. Study design

- Our study is longitudinal study

2.3.2. Sample size

- Formula for calculating sample size:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{s^2}{(\bar{X} \cdot \varepsilon)^2}$$

n : sample size

s : standard deviation

α : Level of statistical significance

\bar{X} : Average value from previous research or trial study

ε : The relative deviation between sample and population parameters.

$Z_{\alpha/2}$: The value Z obtained from the Z table for the selected value.

According to Mohamad S Abdellah (2011) mean LH levels in the

polycystic ovary group did not respond to clomiphene citrate: $\bar{X} = 14,1$

We used $\alpha = 0.05 \rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ $S = 5,2$ $\varepsilon = 0,07$

n = 107 bệnh nhân.

During the study period we obtained 118 patients.

2.3.3 Research process

Patients undergo follow-up procedures under Circular No. 12/2012 / TT-BYT on the examination and diagnosis of infertility for each infertility couple.

❖ Treatment of clomiphene citrate

- Starting Conditions:
 - Patient satisfaction criteria selection criteria.
 - At day 2 ultrasonography does not have residual cysts.
- Use of the drug from day 2 to the 6th day of the menstrual period with increasing dosage regimen.
- Use Progynova from day 7 to 11 period
- Ultrasound of the vaginal probe on the 10th day of period
- The next ultrasound changes depending on the size of the follicle at the previous ultrasonography.
- Use Gonadotropin 5000UI, intramuscularly when mature follicle size (≥ 18 mm).
- IUD or natural Gonadotropin 36 hours after injection
- Get back in 2 weeks.
- Record the results of treatment:
 - ✚ Response to treatment: when the follicle develops to size ≥ 18 mm
 - ✚ Does not respond to treatment: no dominant cysts appear on the 16th day of period
 - ✚ Pregnancy: hCG beta test ≥ 100 mUI/ml.
- Treatment dose:
 - ✚ Start: 50mg/ ngày
 - ✚ Dose of 100mg / day if treatment period 50mg / day does not respond to treatment.
 - ✚ Dosage 150 mg / day if treatment period with 100mg / day

not meet.

❖ Combination of CC and FSH:

- Indications: If the patient does not respond to treatment with CC after 3 consecutive cycles of therapy, the dose is increased.

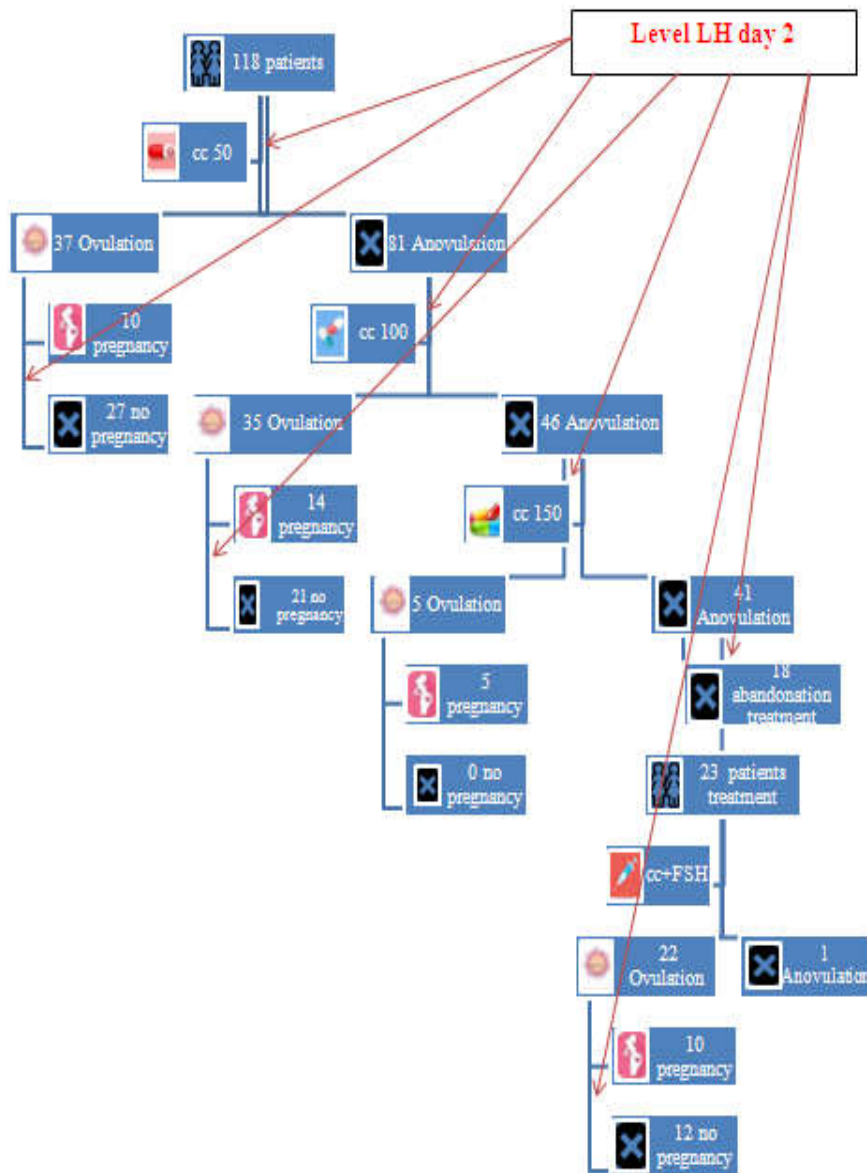
- Procedure:

- ✚ Take CC from 2 to 6 months with a dose of 100mg / day.
- ✚ Inject FSH (Puregon) at 50 UI / day from day 7 or 8 onward until the date of maturation. After 7 days of maintenance, the dose of unchanged follicles will increase to 75 UI / 24h.
- ✚ Follicle tracking up to size 18 mm, Gonadotropin 5000UI injection. Guideline or designation of IUI after 36 hours of injections.
 - ✚ See patients again in 2 weeks
 - ✚ Record the same treatment results.
 - ✚ Response to treatment: when the follicle develops and grows
 - ✚ Does not respond to treatment: no dominant cysts appear
 - ✚ Pregnancy: hCG beta test ≥ 100 mUI / ml after IUI for 2 weeks
 - ✚ Record total days of treatment
 - ✚ Record the total dose of FSH.

Study subjects: Divided into two groups:

- ✚ Group responds to CC treatment: Follicles develop after doses of CC 50 or 100 or 150 mg / day.
- ✚ Group does not respond CC: no follicle develops after 3 doses of CC. This group will continue to treat CC + FSH.

2.3.4 Flowchart of the study



2.3.5. Variables

- Characteristics of subjects: BMI, infertility, menstrual cycle, menstrual period, longest menstrual period, hairy, acne, ovarian follicular ultrasonography, average number of follicles.
- Pre-treatment hormone levels: Average concentration of LH, FSH, estrogen, testosterone, oestradiol, progesterone, LH / FSH ratio.
- Hormone levels after treatment: LH, FSH, estrogen, testosterone, oestradiol, progesterone, LH / FSH ratio.
- Variable treatment response: oocyte number on treatment, response to treatment.

2.3.6 Data analysis

Epidata software and SPSS 16.0 software were used in data entry, processing and analysis.

- Descriptive statistics
- Logistic regression analysis is variable and multivariate
- ROC curve

The variables using the ROC curve when treatment prophylaxis met or not responded to Clomiphene citrate: absolute value for LH, LH / FSH ratio.

- We used: *Test X^2 , T test, Fisher's Exact test, Paired – Sample T test*

2.4 Ethical issues

- Carry out rigorous research, strictly follow the research process.
- Always put the patient's interests on the research interests
- The regimen used in the clinic of the Central Obstetric Hospital.
- Procedures for examination and treatment of infertility according to the circulars and guidance of the Ministry of Health.
- Drugs used in the study are drugs that have been licensed for circulation in Vietnam and are being used at the National Obstetric Hospital during the study period.

Chapter 3 RESULTS

Rate of non-response CC: 34.75%. Patients who did not respond to CC in the study were 41 patients. But only 23 patients participated in CC + FSH treatment and included 30 treatment cycles.

Rate of ovulation 95,65%, pregnancy rate: $10/23 = 43.48\%$.

3.1. LH levels in infertile patients have polycystic ovaries

Table 3.2: Concentration of LH, FSH, LH / FSH on average

HORMON	Average
LH	14,48 ± 5,32
FSH	6,06 ± 1,52
LH/FSH	2,49 ± 1,00

Concentrations of LH ≥ 10 accounted for 81.4%, LH > 14 concentrations of 52.6%.

- Distribution of LH / FSH

Table 3.4: Distribution of LH / FSH

LH/FSH	< 1,5	1,5 – 2,0	> 2	Tổng
N	16	26	76	118
%	13,56	22,03	64,40	100%

Of these, 64.4% had more than 2.

- Comparison of mean LH concentrations according to hair growth:
- Comparison of average LH levels according to acne characteristics: There was no difference in LH levels when compared to each group.
- Comparison of mean LH levels of patients with infertility I and II:

The patients with the rate of infertility I occupied the majority to 84.75%. Initial findings showed that the mean LH level of the infertile group was higher than the inferiority group I. However, the T-test was not significantly different from $p = 0.37$.

Comparison of mean LH levels for patients with a testosterone concentration less than or greater than 1 ng / mL: The mean LH level of the testosterone group < 1 was 13.94 lower than the LH level in the testosterone group ≥ 1 was 14.8 but the difference was not statistically significant with $p = 0.117$.

- Mean LH level with menstrual characteristics: The menstrual disorders in patients with polycystic ovaries in the study were 94.9%, very few normal menstrual women and the common menstrual period

was 83.90%. Menstruating patients had lower mean LH than the other groups, but only six patients had a statistically significant difference.

- There is a linear relationship between LH concentration and weight: The higher the weight, the lower the LH concentration and vice versa by the equation

$$\text{LH} = 22,83 - 0,167 \times \text{weight (kg)}$$

$$R = 0,223 \quad R^2 = 0,050$$

- Comparison of mean LH concentrations in polycystic ovary ultrasonography: 69 patients with polycystic ovaries showed 58.47% of polycystic ovaries. Analysis and comparison of mean LH for two groups of patients with and without polycystic ovary syndrome on T-test showed statistically significant differences in mean LH for $p = 0,0092$. Thus, the group of patients with polycystic ovaries showed an average LH level (13.78 UI / l) lower than that of patients with normal ovarian ultrasonography (15.45UI / l).

3.2. Clinical and subclinical patients do not respond to CC alone

3.2.1. Clinical characteristics

- Average menstrual period: 14.51 ± 1.75 (age)
- Average age: 25.79 ± 5.2
- The longest day of economic loss: 139.48 ± 89 (day)
- Average BMI = 21.27 ± 3.31

In the 118 study participants, only four obese patients were included in the 41 patients who did not respond to CC alone.

- Clinical features:

- Analyzes of the relationship between hairy hens and testosterone levels were not associated with $p = 0.605$ using Fisher's Exact test.
- The relationship between the two clinical characteristics of hair and acne was not statistically significant with Fisher's Exact test with $p = 1$.

3.2.2. Subclinical characteristics

Table 3.17: The average hormone level of the group does not respond to CC

HORMON	Average
LH	14,79 ± 4,92
FSH	6,23 ± 1,57
LH/FSH	2,44 ± 0,78
Testosterone	1,41 ± 0,54
Estradiol	47,05 ± 19,45
Progesterone	1,71 ± 0,89

- Ultrasonography showed polycystic ovaries: 63.41% of patients who did not respond to CC showed polycystic ovarian ultrasonography, 36.59% were normal ovary picture.

3.2.3. Comparison of clinical characteristics between treatment response group and CC and non CC response group

BMI of 2 groups

Age at onset of menstrual periods was moderate in both groups:

Average number of menopause days in 2 groups

Ultrasound features a BTN image

There was no difference in the characteristics between the two groups and did not respond to CC.

3.3. Changes in LH levels in patients responding to and not responding to CC alone and combination therapy with FSH

3.3.1. LH levels and LH/FSH mean before treatment of the two groups

- Average LH before treatment: The results showed that the mean LH of the group responding to CC was 14.31 compared to the mean LH for the nonresponding group of 14.79. There was a difference in mean LH levels between the two treatment groups with CC and those without CC with $p = 0.628$ (independent test).

- The mean LH / FSH index of the two groups was not different when comparing the two meanings with the independent T test with $p = 0.767$.

3.3.2. Analysis of the distribution of LH levels in the two treatment groups

The same distribution of LH levels before treatment of the responding group and the group did not respond to treatment.

3.3.3. Analyze the ROC curve

Based on the analysis, the area value <0.6 (0.520) was not statistically significant, no cut-off point of LH concentration was found in the prognosis response to CC.

Continuing analysis of the ROC curve with the LH / FSH index, the area obtained with 0.495 was also less than 0.6, and the cutoff value was not found in the treatment.

3.3.5 Comparison of treatment response according to LH threshold

Vì thế, kiểm định X^2 không có sự khác biệt giữa các nhóm giá trị nồng độ LH với tỷ lệ đáp ứng điều trị CC ($p = 0,683$).

3.3.6. Linear regression analysis of LH interrelations with factors:

Single-regression analysis revealed a statistically significant relationship between LH levels and FSH levels, estrogen expressed in the following equations:

$$[LH] = 0,09 \times [\text{oestrogen}] + 10,06$$

$$[LH] = 1,35 \times [FSH] + 6,31$$

3.3.7. Logistic regression analysis:

There is a linear relationship between LH levels and the probability of not responding to treatment through the following equation:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = -0,881 + 0,017 \times LH$$

$$\frac{p}{1-p} = e^{-0,881+0,017 \times LH} \text{ hay odd} = e^{-0,881+0,017 \times LH}$$

3.3.8. Changes in LH levels during treatment

The mean initial LH level of the two treatment groups was not significantly different. After the CC dose of 50mg / 24h, there are 10 patients with non-quantitative LH pregnancy LH, the remaining patients are measured LH next cycle. Mann Whitney test showed that the difference in LH levels between the two groups was statistically significant at $p < 0.01$. Continuous T-peptide pairing of the mean LH concentrations of the two response groups, unresponsive to the CC 50 mg dose before and after treatment showed statistically significant differences with $p < 0.01$. There is a clear reduction in LH (5.94 UI / L) levels if the ovulation period is clear.

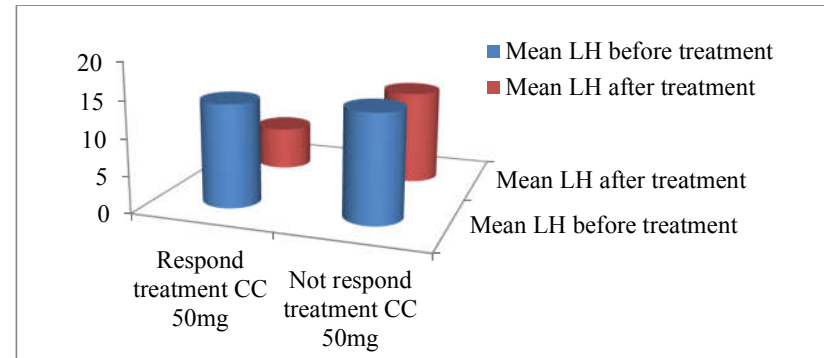


Figure 3.8: Comparison of mean LH before and after treatment in the CC50 group

In 81 patients who did not respond to CC 50 mg / 24h, continued treatment with CC 100 mg / 24 had 35 patients responding to treatment and 46 patients not responding to this dose. At 100 mg of CC, there was no difference in LH levels between treatment groups (12.49 and 13.17UI/L).

After treatment, there were 35 patients with ovulation, of which 14 were pregnant, so the total number of patients treated with LH after treatment was reduced to 21 patients. When the amount of LH detected after treatment of the LH level of the group responding to CC 100mg (6.91UI / l) was significantly lower than the LH level of the unresponsive group (13.39UI / l) Statistical significance with $p < 0.01$.

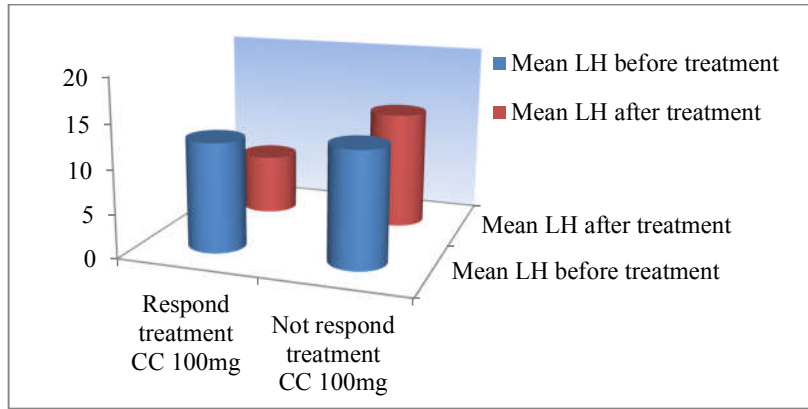


Figure 3.9: Comparison of mean LH before and after treatment in the CC100 group

46 patients who did not respond to the CC100 mg treatment course were treated with CC150mg for 5 patients with ovulation, 41 for non-responders and 5 for pregnant women. The post-treatment response of the treatment group to this dose to continue the comparison.

After that, 41 patients who did not respond to three courses of incremental therapy were referred to patients who did not respond to CC and switched to CC + FSH treatment with 22/23 patients treated with olanzapine treatment, 10 patients pregnant women.

After treatment, 10 patients were pregnant, no patients did not respond to treatment. Twelve patients with undiagnosed pregnancies were further quantified with LH values of 6.51 ± 3.34 IU / l.

Remarks: T test showed that the difference in mean LH level after treatment in the ovarian and ovulatory group was statistically significant at $p < 0.05$. There was a reduction in LH to the normal level when ovulation occurred in the previous period.

Chapter 4 DISCUSSION

4.1. LH levels in infertile patients have polycystic ovaries

The mean value of LH in our study was 14,475 mUI / ml with a LH > 10 mUI/ml concentration of 81.4%. According to physiology, the mean daily blood glucose concentration in day 2 - 3 in the Vietnamese population is 3.94 - 7.66 IU / L. Thus, the average LH level of the group of patients with polycystic ovaries is higher than that of normal human LH.

By comparing the mean LH levels with other studies, the mean LH level was higher than the normal range, but the distribution of LH levels was not the same in the studies depending on the other clinical features involved. such as BMI, duration of disability, age, and other clinical features.

LH is elevated due to three major causes: an increase in the activity of the pituitary gland due to stimulation from GnRH secreted by the hypothalamus, due to the inverse harmonic regulation from high levels of chronic estrogen and metabolic disorders. Obesity changes the LH pattern. It was found that GnRH did not significantly increase the secretion with increased pituitary sensitivity to the hypothalamus or a change in GnRH secretion. Thus, high LH reflects the degree of prolonged disturbance of the hypothalamic, pituitary and ovarian systems due to various causes.

The mean FSH value was 6.06 mUI / ml. The lowest is 3.2 mUI / ml and the highest is 9.8 mUI / ml within the normal physiological limits of this indicator. Results of comparative studies with other studies yielded similar results. There is no specific change in FSH levels in patients with polycystic ovaries.

Average LH / FSH index: The standard index that once dominated the "golden key" diagnosed polycystic ovaries significantly increased in the group of patients with polycystic ovary. High LH levels, normal FSH, lead to an increase in LH / FSH indices.

The average LH / FSH ratio is 2.49. Of these, 64.4% had a rate greater than 2 and 86.43% had a prevalence greater than 1.5. Mean LH was 14.47, similar to those of Vietnam and higher in some foreign studies, but similar to that of Shilpi Dasgupta in South Indian women was 15.9 ± 1.86 FSH. As there was no specific and consistent variation in the studies, a high rate of LH / FSH in the study was well established. Similar to studies of Asian and Asian people with polycystic ovary syndrome have higher LH levels than those of other races?

The other clinical features of polycystic ovarian cancer related patients are still controversial. At 78% of patients with hairy features, 94.9% had menstrual disorders, 78.81% had testosterone levels greater than 1, and clinical and subclinical disorders were associated with hyperparathyroidism. Androgens are quite similar to other studies in our research group. However, when analyzing the correlation between LH levels and abnormalities, we found no correlation. In contrast, with BMI only 20.33% abnormal with 3.39% obesity. This is different in the study and different from the traditional polycystic ovary picture and when analyzed further we found a linear relationship between inverse LH and patient weight polycystic ovaries by equations:

$$\text{LH} = 22,83 - 0,167 \times \text{weight (kg)}$$

Polycystic ovary syndrome is associated with two major mechanisms of increased LH levels or insulin resistance. The difference in weight distribution, nearly 80% of the weight of the patients in the normal study and most of the weight was abnormal, the BMI in study 20.86 showed the major pathogenic mechanisms in the group. The unrelated study was not related to insulin resistance, but because of elevated LH levels, the explanation for the mean LH level in the study was higher than for other studies. Is this a different feature of polycystic ovarian cancer patients in Vietnam or that different racial traits in the pathogenesis of polycystic ovaries. Thus, elevated LH is one of the main and distinct characteristics of the group of patients with polycystic ovary in Vietnam. Our analysis confirms the role of LH in the prognosis of polycystic ovariectomy patients, a distinctive feature of Vietnamese

polycystic ovary patients. The study by Moran C and colleagues in 2014 confirmed that elevated LH in patients with polycystic ovaries of the BMI group was less than 25 than in the BMI group above 25 and many other studies confirmed no association. Between LH increases with increased insulin. Pagan YL et al (2006) also found a negative association between BMI and LH levels, LH / FSH ratio by increasing GnRh in PCOS patients, and LH inhibition Get high BMI. Similar linear correlations between weights and LH concentrations were given for the inverse relationship between LH levels and the weight of polycystic ovary patients, Batista MC et al., 2014. Gene detection: rs 1800447 / rs34349826 LTB TRP28Arg / LL35Thr mutation coding was associated with increased LH in polycystic ovarian disease and lower LH levels in the high BMI group.

4.2. Clinical and subclinical patients do not respond to CC alone

The median age for non-response to CC was 14.51 ± 1.75 , the smallest was 11 years and the largest was 18 years. According to the study of Olga Karapanou (2010), the average age of menstruating of countries in the world from 12 to 13.5. Thus, the median age of the polycystic ovary group was higher than the median age of the girls. According to a study by Jessica Carrol (2012), it was found that patients with ovarian cysts who had begun to experience ovarian hyperstimulation were higher in comparison to the control group with the same BMI. Thus, this proves that the first disorders of polycystic ovaries appear and manifest very early. The authors conclude that there is a link between the age at onset of menstruation and the BMI. Accordingly, genes interacting with BMI that determine the onset of menstrual periods of polycystic ovarian cancer patients, the gene that interacts with a high BMI, is associated with an earlier onset of menstruation than the low BMI. This is in line with our study. The BMI, which is low and normal, is the most common cause of late menstrual bleeding and other studies with high BMI. Is it necessary to have in-depth studies in conjunction with geneticists to determine whether the genes regulating the age of menopausal women in Vietnam's polycystic ovaries?

According to the 2009 Census in Vietnam, the average age at first marriage for women is 25.4. So our study of the average age of patients: 25.54 was no difference to the community. One feature of polycystic ovary syndrome is that 90% of menstrual disorders, one of the most prominent diagnoses for early reproductive health, are the average age for The statue is close to the age of marriage. Chronic symptoms suggest that women are interested in finding the cause but also a sign of distracting treatment trends, the treatment focused on the treatment of symptoms of cycloplegia Patients often do not solve problems related to reproduction and ovulation.

Clinical features in patients with polycystic ovary syndrome are primarily due to an androgenic mechanism. Mean serum testosterone levels of 1.405 ± 0.54 and a rate of 80.49% of this concentration ≥ 1 nmol / l is a valuable explanation for the high clinical manifestation of hyperosmotic androgen in patients not responding to CC.

Our hairy hips typically focus on the hips, navel, shoulders, legs and arms, almost without shagging on the chest, back, buttocks and chin. It is easy to see that the BMI of the races we have mentioned is very different in the general community and in the population of polycystic ovaries in particular in high BMI, increased testosterone secretion Insulin resistance increases the clinical manifestations associated with hyperandrogen such as hair growth, acne. This explains the difference in the distribution rates obtained in our study.

Continuing with BMI when comparing BMI of patients who did not respond to CC treatment in our study with domestic and international studies, we found a significant difference. Ovarian polycystic ovaries of other countries always have a BMI that is very different from that of Vietnam, in which case the index varies across regions of the world, very high in Europe, lower in Europe ASIAN. Our study in the CC group did not respond to only 4/41 patients with BMI > 25 or 9.75%, and the BMI <18.5 group accounted for 9.75% similar in the study. Vuong Thi Ngoc Lan (2009) is 6.6% and 14.8%, but is significantly different from the similar proportion in the Majedah Al-Azemi (2004) study of 55.9% and

0,7%. A very low and very low BMI of 18.5 is the biggest difference in comparison to other countries. The study of Partel K et al. In patients with polycystic ovaries had an average BMI of 35 by causing elevated glucose and insulin levels in the control and monitoring blood to detect LH levels unchanged. Thus, the mechanism of polycystic ovary disease in high BMI patients is unrelated to LH levels.

The average testosterone level of the non-responding CC group was 1.48 nmol / l, up to 78.81% of patients had testosterone levels higher than or equal to 1 nmol / l. In women, testosterone is produced from the LH's ovaries to the skin of Theca cells and a very small amount from the adrenal glands. In the body, testosterone is bound to SHBG and free testosterone will produce its biological activity. Thus, with 81.4% of LH levels above 10mUI / ml, 78.81% of patients with testosterone levels above 1 nmol / l were appropriate. However, when attempting to analyze the relationship between elevated LH levels and testosterone levels, we did not find any difference in LH levels in the testosterone group above 1 and 1. Similarly, Single regression showed no association with LH levels with testosterone levels.

When elevated LH levels stimulate the skin cells to produce androstenedione to convert to estrogen, resulting in chronic estrogen deficiency. On the other hand, increased testosterone levels increase estrogen synthesis by peripheral pathways. The feedback effect of estrogen increases LH. The pathological twist of polycystic ovaries results in prolonged suppression of ovulation. For estradiol concentrations we found a linear relationship with the LH concentration expressed by the equation:

$$LH = 0,09x [\text{estradiol}] + 10,06$$

In polycystic ovary syndrome, estradiol levels are not significantly different from normal people, but the difference is that oestradiol levels (estradiol (E1): E2) are higher than those in normal people. In particular, the normal E1 concentration is less than E2, in the polycystic ovary syndrome, E1 is greater than E2 as the peripheral synaptic mechanism

increases with increasing levels of testosterone. The E2 test usually does not show this abnormality, especially in normal BMI cases.

- Fetal ovary picture: There were 55.1% of patients with polycystic ovaries with polycystic ovaries on ultrasound, the average number of cysts on the ovary surface was 10.44. However, when analyzing the relationship between patients with polycystic ovaries and their response to CC, the incidence was the same..

4.3. Changes in LH levels in patients responding to and not responding to CC alone and combination therapy with FSH

The process of monitoring and recording LH levels in successive stages from the beginning of the patient intake, stimulation of the dose of CC 50mg, 100mg, 150 mg and combination therapy CC and FSH we realized when no ovulation or non-response to treatment, the LH level changed little after the drug with LH levels of 14, IU / l, 13.17IU / l, 13.43IU / l. For ovulatory or treatment-responsive groups, there was a statistically significant reduction in LH: With the CC dose of 50 mg: the LH level before treatment was 14.10 IU / l after reduction to 5.94 IU / l, with a CC100mg dose of LH before treatment of 12.49IU / l after reduction to 6.91IU / l, similar to combination therapy with FSH and CC, respectively: 13.43IU / L and 6,51IU / l.

Table 4.16: Compare LH changes with other studies

Authors	Treatment	Group	N	LH before treatment	LH after treatment
Gustavo (2011)	Met	PN	30	11,06 ± 5,1	7,07 ± 3,42
		K	23	8,83 ± 4,17	10,9 ± 5,96
Bùi Minh Tiến (2011)	CC 100	Chung	54	11,35 ± 6,75	10,54 ± 6,4
Lisa (2011)	Châm cứu	Chung	38	10,2	7,0
TTT Hạnh (2017)	CC 50	PN	37	14,10±5,06	5,94±2,50
		K	81	14,64±5,46	12,87±5,46
	CC100	PN	35	12,49 ± 5,43	6,91 ± 3,37
		K	46	13,17 ± 5,52	13,39±4,71

T test showed that the difference in mean LH level after treatment in the ovulatory and ovulatory groups was statistically significant in our study with $p < 0.05$. At the two-cell cycle, the half life of LH is 20 minutes, when stimulating the ovary, the ovarian follicles move to the mature follicular phase (type 6), the increased estrogen secretion increases the LH secretion response. Peak leading to ovulation, the luteal phase does not increase LH secretion. Therefore, the test for LH levels when stimulated with ovulation decreased markedly. Does this cause the LH test of polycystic ovarian cancer patients to be normal when we end up inadvertently endocrine testing after a natural ovulation cycle?

In the analysis of the distribution of LH levels in the treatment response group and not responding to CC treatment, we found no difference in the two groups' distribution in LH.

CONCLUSION

4. LH levels in infertile patients have polycystic ovaries:

- Average LH concentration: 14.48 ± 5.32
- LH concentration ≥ 10 accounted for 81.4%
- There was no correlation between LH levels and clinical features of androgens.
- The mean LH level of the group of patients with polycystic ovaries (13.78 ± 5.76) was lower than that of the normal ovary group ($15,45 \pm 4.5$).
- There is a inverse relationship between LH and weight:
 $LH = 22,83 - 0,167 \times \text{weight (kg)}$ $R = 0,223$ $R^2 = 0,050$

5. Comparison clinical characteristics of patients not responding to olanthetal excitation therapy alone and describing subclinical characteristics of patients not responding.

- ✓ Average age of menstruation: 14.51 ± 1.75 (age)

- ✓ Mean age of study group: 25.79 ± 5.2 (age)
- ✓ Longest missed period: 139 ± 89 (day)
- ✓ Average BMI: 21.27 ± 3.31
- ✓ The clinical characteristics of menstrual disorders, hairy, acne are 92,68%, 82,93%, 35,59%.
- ✓ The average hormone level of the group does not meet CCLH = $14,79 \pm 4,92$
- ✓ Mean of FSH = $6,23 \pm 1,57$
- ✓ Mean of LH/FSH rate = $2,44 \pm 0,78$
- ✓ Mean of Testosterone = $1,41 \pm 0,54$
- ✓ Mean of Estradiol = $47,05 \pm 19,45$
- ✓ Mean of Progesterone = $1,71 \pm 0,89$

6. LH changes in patients with IBD with or without CC response alone or in combination:

- Single-variable regression revealed a statistically significant association between LH levels and FSH levels, estrogen expressed in the following equations:

$$[\text{LH}] = 0,09 \times [\text{oestrogen}] + 10,06$$

$$[\text{LH}] = 1,35 \times [\text{FSH}] + 6,31$$

- There is a linear relationship between LH levels and the probability of not responding to treatment through the following equation:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = -0,881 + 0,017 \times \text{LH}$$

$$\frac{p}{1-p} = e^{-0,881+0,017 \times \text{LH}} \quad \text{hay} \quad \text{odd} = e^{-0,881+0,017 \times \text{LH}}$$

Accordingly, the increase in LH 1 unit, the probability not responding to treatment increased to 1,017 times or increase the LH by 10 units, the risk of non response to treatment increased by 10,17 times.

- There is a statistically significant decrease in LH when patients respond to ovulatory stimulation (with ovulation).
- In contrast, if treatment is not satisfactory, LH levels are almost

unchanged before and after treatment.