

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

---

**RADSAPHO BUA SAYKHAM**

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ  
HAI PHÁC ĐỒ KÍCH THÍCH BUỒNG TRÚNG  
Ở NHỮNG BỆNH NHÂN ĐÁP ỨNG KÉM  
TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG**

**Chuyên ngành: SẢN KHOA**

**Mã số: 62721301**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2013**

Công trình được hoàn thành tại:

**BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**1. PGS.TS. NGUYỄN VIỆT TIẾN**

**2. TS. PHẠM THỊ HOA HỒNG**

**Phản biện 1 : GS. TS. CAO NGỌC THÀNH**

**Phản biện 2 : GS. TS. TRỊNH BÌNH**

**Phản biện 3 : GS. TS. HOÀNG KIM HUYỀN**

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp

Trường tổ chức tại Trường Đại học Y Hà Nội

Vào hồi      giờ      phút, ngày      tháng      năm 2014

Có thể tìm hiểu luận án tại :

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Thông tin Y học Trung ương
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội
- Thư viện Bệnh viện Phụ Sản Trung ương.

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

1. **Radsapho Bua SayKham, Nguyễn Viết Tiến (2010)**, "*Nghiên cứu đánh giá tác dụng điều trị hỗ trợ sinh sản của estrol, estradiol, estriol trong những trường hợp kích thích buồng trứng bằng GnRH*", Tạp chí Y học thực hành, 798(12), tr. 23 - 25.
2. **Radsapho Bua SayKham, Nguyễn Viết Tiến (2011)**, "*Nghiên cứu đánh giá một số đặc điểm, hiệu quả của hai phác đồ kích thích buồng trứng ở những bệnh nhân đáp ứng kém tại bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 2009 - 12/2011*", Tạp chí Y học thực hành, 797(12), tr. 45 - 47.



## ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị vô sinh là một lĩnh vực chữa bệnh đặc biệt nhất trong Y học. Việc điều trị mang tính nhân văn và xã hội vì nó không chỉ mang lại hạnh phúc làm cha mẹ cho các cặp vợ chồng hiếm muộn mà còn tạo nên thế hệ các em bé góp phần vào duy trì giống nòi và nâng cao chất lượng dân số. Thụ tinh trong ống nghiệm là một trong các biện pháp điều trị vô sinh hiện đại nhất hiện nay.

Trong những năm qua có rất nhiều tiến bộ về các phác đồ kích thích buồng trứng nhằm không ngừng nâng cao hiệu quả điều trị vô sinh của phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm. Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng kém với kích thích buồng trứng vẫn còn cao. Tỷ lệ đáp ứng kém trong phác đồ dài là 22,6%. Ngay cả đối với bệnh nhân dưới 35 tuổi thì tỷ lệ đáp ứng kém là 19%-25,2%.

Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng thì sẽ thu được ít noãn hơn, số phôi ít hơn và tỷ lệ thai lâm sàng cũng thấp hơn so với nhóm đáp ứng tốt với kích thích buồng trứng. Tỷ lệ có thai ở nhóm đáp ứng kém là 9,9%, trong khi ở nhóm đáp ứng bình thường là 31,6%.

Hiện nay, các phác đồ kích thích buồng trứng đang được áp dụng tại trung tâm hỗ trợ sinh sản bao gồm phác đồ dài, phác đồ ngắn và phác đồ antagonist. Việc lựa chọn được phác đồ nào có hiệu quả để kích thích buồng trứng vẫn là một vấn đề khó và nhiều tranh luận trong thực hành thụ tinh trong ống nghiệm.

Cho tới nay tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về các phác đồ kích thích buồng trứng đối với các trường hợp đáp ứng kém với kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm. Do đó tôi tiến hành đề tài "**Đánh giá hiệu quả hai phác đồ kích thích buồng trứng ở những bệnh nhân đáp ứng kém tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương**" với hai mục tiêu sau:

- 1. Đánh giá kết quả thụ tinh trong ống nghiệm trên những bệnh nhân đáp ứng kém với phác đồ dài và phân tích một số yếu tố liên quan.**
- 2. Đánh giá kết quả thụ tinh trong ống nghiệm trên những**

**bệnh nhân đáp ứng kém với phác đồ ngắn và phân tích một số yếu tố liên quan.**

### **NHỮNG ĐIỂM MỚI CỦA LUẬN ÁN**

1. Đây là luận án đầu tiên ở Việt Nam nghiên cứu toàn diện về đáp ứng kém với phác đồ dài và phác đồ ngắn.
2. Nghiên cứu đã xác định được các tỷ lệ đáp ứng kém theo phác đồ dài và phác đồ ngắn dựa trên cỡ mẫu lớn có độ tin cậy cao. Luận án đầu tiên ở Việt Nam đã nghiên cứu về tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ thai lâm sàng của bệnh nhân đáp ứng kém với phác đồ dài và phác đồ ngắn.
3. Nghiên cứu đã chứng minh được các yếu tố liên quan đến đáp ứng kém với kích thích buồng trứng bao gồm các yếu tố về tuổi, số nang thứ cấp và nồng độ E2 ngày tiêm hCG.

### **BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN**

Luận án gồm 108 trang, trong đó đặt vấn đề: 3 trang, tổng quan: 34 trang, phương pháp nghiên cứu : 16 trang, kết quả nghiên cứu: 26 trang, bàn luận: 27 trang, kết luận: 2 trang, kiến nghị và những điểm mới của luận án: 1 trang. Đề nghiên cứu có 102 tài liệu tham khảo.

## **CHƯƠNG 1**

### **TỔNG QUAN**

#### **1.1. CÁC CHỈ ĐỊNH CỦA HỖ TRỢ SINH SẢN**

##### **1.1.1. Định nghĩa về hỗ trợ sinh sản**

Hỗ trợ sinh sản là các phương pháp điều trị bao gồm các thao tác trên noãn, tinh trùng và phôi ở ngoài cơ thể nhằm giúp các cặp vợ chồng vô sinh mang thai.

### **1.1.2. Các chỉ định hỗ trợ sinh sản**

Các chỉ định của hỗ trợ sinh sản bao gồm nguyên nhân do vòi tử cung, lạc nội mạc tử cung, vô sinh do chồng, do rối loạn phóng noãn, vô sinh không rõ nguyên nhân, do giảm dự trữ buồng trứng, cho nhận noãn, chẩn đoán di truyền trước làm tổ.

## **1.4. CÁC PHÁC ĐỒ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG TRONG THU TINH TRONG ống NGHIỆM**

### **1.4.1. Phác đồ clomiphen citrat + gonadotropins**

Phác đồ này thường có tỷ lệ xuất hiện đỉnh LH sớm cao và tỷ lệ thành công thấp. Do vậy, phác đồ này hiện nay không sử dụng trong IVF

### **1.4.2. Phác đồ gonadotropins đơn thuần**

Phác đồ này hiện ít dùng do không kiểm soát được sự xuất hiện của đỉnh LH sớm, có thể ảnh hưởng xấu đến hiệu quả kích thích buồng trứng.

### **1.4.3. Phác đồ GnRH agonist + gonadotropins**

Sử dụng FSH để kích thích sự phát triển của nang noãn. Sử dụng GnRH agonist để ngăn ngừa sự xuất hiện đỉnh LH sớm, hạn chế hoàn toàn hiện tượng phóng noãn và hoàng thể hóa sớm, làm tăng số noãn thu được trong một chu kỳ và tỷ lệ noãn trưởng thành cao.

### **1.4.4. Phác đồ GnRH antagonist + gonadotropins**

GnRH antagonist được sử dụng để kích thích buồng trứng trong hỗ trợ sinh sản. GnRH antagonist ngăn ngừa được đỉnh LH trong kích thích buồng trứng. Hiện nay phác đồ kích thích buồng trứng phổ biến đó là phác đồ GnRHα phối hợp với gonadotropins.

## **1.6. ĐÁP ỨNG CỦA BUỒNG TRỨNG**

### **1.7.1. Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng**

Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng thường xảy ra ở những phụ nữ lớn tuổi (trên 38 tuổi), hàm lượng FSH ngày 3 cao và

số nang thứ cấp ít, những người có phẫu thuật bóc u buồng trứng làm giảm thể tích mô lành của buồng trứng, những người dính tiêu khung nặng hoặc bị lạc nội mạc tử cung nặng.

### **1.7.2. Hội chứng quá kích buồng trứng**

Hội chứng quá kích buồng trứng là một biến chứng nghiêm trọng và có thể đe dọa tính mạng do kích thích buồng trứng gây nên. Tỷ lệ quá kích buồng trứng từ 8-23% đối với mức độ nhẹ, 0,005-7% đối với mức độ vừa và 0,008-2% đối với mức độ nặng.

## **1.8. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN ĐÁP ỨNG CỦA BUỒNG TRỨNG VÀ TỶ LỆ THÀNH CÔNG CỦA THỤ TINH TRONG ỒNG NGHIỆM**

- **Tuổi:** Tuổi cao làm giảm sự đáp ứng với gonadotropins, giảm số lượng noãn, chất lượng noãn, tỷ lệ thụ tinh và chất lượng phôi.
- **FSH ngày 3 chu kỳ:** là yếu tố tiên lượng hữu ích và quan trọng. Bởi vì FSH tăng lên cùng với tuổi, nếu FSH ngày 3 >12 IU/l nhưng đặc biệt là trên 20 IU/l thì đáp ứng kém với thụ tinh trong ống nghiệm.
- **Số lượng nang thứ cấp** đánh giá bằng siêu âm đầu dò âm đạo trong giai đoạn đầu của pha nang noãn. Bệnh nhân có số nang thứ cấp < 4 nang thì liên quan đến đáp ứng kém với kích thích buồng trứng và có tỷ lệ hủy bỏ chu kỳ cao hơn và tỷ lệ có thai thấp
- **Inhibin B:** Inhibin B do tế bào hạt sản xuất trong quá trình phát triển nang noãn. Inhibin B < 40 mg/ml tiên lượng đáp ứng kém với độ nhạy là 87% và độ đặc hiệu là 49 % [71].
- **Anti-Mullerian hormon (AMH):** AMH do tế bào hạt sản xuất AMH có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất ở ngưỡng AMH < 25 pg/l đối với đáp ứng của buồng trứng

## **CHƯƠNG 2**

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**



## **2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

Bao gồm những bệnh nhân điều trị vô sinh bằng phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ năm 2009-2011 phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ dưới đây và đồng thuận tham gia vào nghiên cứu.

### **2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:**

- Bao gồm tất cả các bệnh nhân được làm thụ tinh trong ống nghiệm kích thích buồng trứng bằng phác đồ dài và phác đồ ngắn.
- Tiêu chuẩn đáp ứng kém với kích thích buồng trứng khi số noãn  $\leq 3$ .
- Kích thích buồng trứng bằng FSH tái tổ hợp.

### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Các bệnh nhân kích thích buồng trứng bằng các phác đồ khác như phác đồ antagonist.
- Các trường hợp cho nhận noãn.
- Các trường hợp tinh trùng được lấy từ phương pháp chọc hút mào tinh.

## **2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Thiết kế nghiên cứu theo phương pháp tiến cứu mô tả. Đánh giá kết quả thụ tinh trong ống nghiệm trên đối tượng nghiên cứu được lựa chọn với tiêu chuẩn về đáp ứng kém được thực hiện bằng phác đồ dài và phác đồ ngắn.

### **2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu**

Số bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu được tính theo công thức:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p(1-p)}{(\epsilon p)^2}$$

n = Số trường hợp cần nghiên cứu

$Z_{(1-\alpha/2)}$  = 1,96 là hệ số tin cậy với độ tin cậy 95%

$\epsilon$  = 0,2 là sai số mong đợi tương đối.

P1 = 22 % là tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng kém trong phác đồ dài theo nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan [3].

N1 = 340. Như vậy phác đồ dài cần tối thiểu 340 bệnh nhân đáp ứng kém.

P2 = 15% là tỷ lệ đáp ứng kém trong phác đồ ngắn theo Oudendijk [83].

N2 = 544. Như vậy phác đồ ngắn cần tối thiểu 544 bệnh nhân đáp ứng kém.

## 2.2.3. Các phương tiện và vật liệu nghiên cứu

### 2.2.3.1. Các thuốc được sử dụng trong nghiên cứu

- **GnRH đồng vận (GnRH agonist, viết tắt là GnRHa)**

GnRHa đa liều là triptorelin hàm lượng 0,1 mg. Đây là dạng phóng thích nhanh (short acting) được sử dụng cho phác đồ kích thích buồng trứng bằng GnRHa đa liều (nhóm đa liều). Liều sử dụng là 0,1 mg, tiêm dưới da hàng ngày.

- **FSH tái tổ hợp**

FSH tái tổ hợp được sử dụng là Gonal-f® (sản xuất bởi Laboratoires Serono S.A., Thụy Sĩ, phân phối tại Việt Nam bởi Merk-Serono ) hoặc Puregon® (sản xuất bởi Organon, Hà Lan, phân phối tại Việt Nam bởi MSD). Sử dụng bằng đường tiêm dưới da.

- **hCG**

hCG có biệt dược là Pregnyl® hàm lượng 5000 IU (sản xuất bởi công ty Organon, Hà Lan, phân phối tại Việt Nam bởi công ty MSD). Liều dùng từ 5000-10000 IU. Sử dụng bằng đường tiêm bắp.

- **Progesteron:** Utrogestan® hàm lượng là 100mg, 200 mg. Liều dùng 400 mg mỗi ngày. Sử dụng bằng đường đặt trong âm đạo để hỗ trợ pha hoàng thể.

## **2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu**

### **2.2.4.1. Khám lâm sàng và xét nghiệm**

Trước khi bắt đầu thực hiện các quy trình thụ tinh trong ống nghiệm, mỗi cặp vợ chồng đều được khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cơ bản.

### **2.2.4.2. Các phác đồ kích thích buồng trứng**

#### **Phác đồ dài**

- + Sử dụng GnRH agonist 0,1mg (Diphereline, Ipsen, Pháp) tiêm dưới da vào ngày 21 vòng kinh 1 ống/ngày trong 12 ngày.
- + Định lượng LH, E<sub>2</sub> sau khi sử dụng GnRH agonist.
- + Khi nồng độ LH < 5 IU/l và E<sub>2</sub> < 50 pg/ml thì bắt đầu KTBT với rFSH (Puregon hoặc Gonal-F) liều rFSH tùy theo từng bệnh nhân và GnRH agonist (Diphereline, Ipsen Pháp) giảm đi một nửa còn 0,05mg/ngày, duy trì đến ngày tiêm hCG (Pregnyl, Organon, Hà Lan).

#### **Phác đồ ngắn**

- + Bắt đầu tiêm dưới da GnRH agonist 0,1mg (Diphereline, Ipsen, Pháp) 1 ống/ngày vào ngày 2 vòng kinh. Ngày 3 vòng kinh tiêm rFSH (Puregon hoặc Gonal-F) liều rFSH tùy theo từng bệnh nhân và GnRH agonist (Diphereline, Ipsen, Pháp) giảm đi một nửa còn 0,05mg/ngày, duy trì đến ngày tiêm hCG (Pregnyl, Organon, Hà Lan).

### **2.2.4.3. Theo dõi sự phát triển của nang noãn**

Theo dõi sự phát triển của nang noãn bằng siêu âm đường âm đạo và các xét nghiệm nội tiết E<sub>2</sub>, LH, progesteron. Khi có ít nhất

một nang noãn có đường kính  $\geq 18$  mm trên siêu âm thì tiêm bắp hCG 5000-10000 IU để trưởng thành noãn.

**2.2.4.4. Hút noãn:** Tiến hành sau khi tiêm hCG 34-36 giờ.

**2.2.4.5. Chuẩn bị tinh trùng:** Tinh trùng được lọc rửa theo phương pháp thang nồng độ sau đó sẽ thụ tinh với noãn.

#### **2.2.4.6. Phương pháp thụ tinh**

- Đối với các trường hợp vô sinh do vòi tử cung thì sử dụng phương pháp thụ tinh thường quy (IVF). Noãn được cấy trong 1 ml môi trường chứa 1 triệu tinh trùng và để trong tủ nuôi cấy.
- Đối với các trường hợp vô sinh không rõ nguyên nhân và do chồng thì chỉ định phương pháp thụ tinh bằng cách tiêm tinh trùng vào bào tương của noãn (ICSI).

**2.2.4.7. Chuyển phôi vào buồng tử cung:** Chuyển phôi vào buồng tử cung vào ngày 2 hoặc ngày 3 sau khi hút noãn dưới sự hướng dẫn của siêu âm đường bụng.

**2.2.4.8. Hỗ trợ pha hoàng thể:** Hỗ trợ pha hoàng thể bằng Utrogestan đặt âm đạo với liều mỗi ngày 400 mg và bắt đầu ngay sau hút noãn.

**2.2.4.9. Xác định có thai:** Định lượng  $\beta$  HCG 14 ngày sau chuyển phôi. Nếu có thai thì siêu âm xác định túi thai 4 tuần sau chuyển phôi. Xác định số túi thai và sự hoạt động của tim thai.

#### **2.2.5. Các tiêu chuẩn đánh giá liên quan đến nghiên cứu**

- Tiêu chuẩn xác định độ dày NMTC: Siêu âm đầu dò âm đạo để xác định NMTC ở mặt cắt dọc giữa của tử cung. Cố định hình ảnh siêu âm và đo độ dày NMTC ở khoảng cách lớn nhất tính từ ranh giới giữa NMTC và cơ tử cung.
- Đánh giá sự thụ tinh: 18-20 giờ sau khi cho tinh trùng thụ

ting với noãn hoặc ICSI, noãn đã thụ tinh là khi có 2 tiền nhân quan sát dưới kính hiển vi đảo ngược.

- Xác định tỷ lệ thụ tinh = số noãn thụ tinh/tổng số noãn
- Xác định tỷ lệ làm tổ: Tỷ lệ làm tổ = tổng số túi ối/tổng số phôi chuyển vào buồng tử cung
- Xác định có thai sinh hóa: Định lượng  $\beta$ HCG trong máu 2 tuần sau chuyển phôi, nếu  $\beta$ HCG dưới 5 IU/L là không có thai. Thai sinh hóa là khi có thai xác định bằng  $\beta$ HCG  $\geq$  5 IU/L nhưng không phát triển thành thai lâm sàng.
- Xác định có thai lâm sàng: Thai lâm sàng được xác định khi có hình ảnh túi ối trên siêu âm đường âm đạo sau chuyển phôi 4 tuần.
- Tỷ lệ thai lâm sàng/chu kỳ = số trường hợp có thai lâm sàng/số trường hợp chọc hút.
- Tỷ lệ thai lâm sàng/chuyển phôi = số trường hợp có thai lâm sàng/số trường hợp chuyển phôi.
- Tỷ lệ đa thai = số trường hợp  $\geq$  2 thai có hoạt động tim thai/số trường hợp có thai lâm sàng có hoạt động tim thai.

### CHƯƠNG 3

#### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

##### **3.1. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ THỤ TINH TRONG ỒNG NGHIỆM TRÊN NHỮNG BỆNH NHÂN ĐÁP ỨNG KÉM VỚI KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG BẰNG PHÁC ĐỒ DÀI VÀ PHÂN TÍCH MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN**

###### **3.1.1. Tỷ lệ đáp ứng kém trong phác đồ dài**

Nghiên cứu 3329 trường hợp thụ tinh trong ống nghiệm bằng phác đồ dài tại trung tâm Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Phụ sản Trung ương, có 372 trường hợp đáp ứng kém với số noãn  $\leq$  3.

Tỷ lệ đáp ứng kém trong phác đồ dài là: 11,2%.

### **3.1.2. Đặc điểm bệnh nhân đáp ứng kém trong phác đồ dài**

#### **3.1.2.1. Phân bố về tuổi ở phác đồ dài**

Nhóm tuổi từ 34-39 chiếm tỷ lệ cao nhất (39,8%). Tuổi trung bình là  $33,25 \pm 4,53$ , tuổi cao nhất là 44 và thấp nhất là 19 tuổi.

#### **3.1.2.2. Phân bố về nồng độ FSH cơ bản ở phác đồ dài**

Nồng độ FSH ngày 3 dưới 10 chiếm tỷ lệ cao nhất 89,9%, thấp nhất là nhóm có FSH trên 12 chiếm tỷ lệ là 1,6%. Nồng độ FSH cơ bản trung bình là  $7,53 \pm 2,19$ , cao nhất là 14 IU/ml và thấp nhất là 1,2 IU/ml.

#### **3.1.2.3. Phân bố về số nang thứ cấp ở phác đồ dài**

Số nang thứ cấp từ 5-10 chiếm tỷ lệ cao nhất là 59,2%, với số nang thấp nhất là 1 và cao nhất là 24. Số nang thứ cấp trung bình là  $7,8 \pm 3,8$

### **3.1.3. Kết quả kích thích buồng trứng của bệnh nhân ở phác đồ dài**

#### **3.1.3.1. Tổng liều FSH và số ngày tiêm FSH ở phác đồ dài**

Số ngày tiêm FSH trung bình là  $10,23 \pm 1,63$ , dài nhất là 16 ngày và ngắn nhất là 9 ngày. Tổng liều FSH trung bình là  $2697,19 \pm 754$  cao nhất tới 4954 đơn vị FSH.

#### **3.1.3.4. Kết quả về độ dày của niêm mạc tử cung và số noãn ở phác đồ dài**

Khi bệnh nhân đang trong chu kỳ kích thích buồng trứng theo dõi độ dày niêm mạc tử cung cho thấy chỉ số trung bình là  $11,57 \pm 2,36$ . Số noãn trung bình thu được là  $2,36 \pm 0,67$ .

#### **3.1.3.5. Phân bố về số noãn ở phác đồ dài**

Số bệnh nhân có số noãn chọc hút ra từ 2 đến 3 noãn chiếm tỷ lệ là 89%. Số noãn trung bình là  $2,36 \pm 0,67$ .

### 3.1.4. Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm trên bệnh nhân đáp ứng kém ở phác đồ dài

#### 3.1.4.1. Kết quả thụ tinh và số phôi trung bình ở phác đồ dài

Ở phác đồ dài, số noãn thụ tinh trung bình là  $1,96 \pm 0,83$ . Số phôi trung bình là  $1,89 \pm 0,85$ . Trong số 347 bệnh nhân có phôi chuyển, số phôi chuyển trung bình là  $1,87 \pm 0,87$ .

#### 3.1.4.3. Tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai lâm sàng ở phác đồ dài

**Bảng 3.14. Tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai lâm sàng ở phác đồ dài**

	<b>Tổng số noãn</b>	<b>Tổng số noãn thụ tinh</b>	<b>Tỷ lệ thụ tinh</b>
Phác đồ dài	879	729	82,94%
	<b>Tổng số túi ối</b>	<b>Tổng số phôi chuyển</b>	<b>Tỷ lệ làm tổ</b>
	83	694	11,96%
	<b>Không có thai lâm sàng</b>	<b>Có thai lâm sàng</b>	<b>Tỷ lệ có thai lâm sàng</b>
267	80	29,96%	

Trong 372 bệnh nhân đáp ứng kém của phác đồ dài, có 347 bệnh nhân có phôi chuyển. Tỷ lệ thụ tinh là 82,94%, tỷ lệ làm tổ là 11,96%, tỷ lệ thai lâm sàng là 29,96%.

#### 3.1.4.4. Tỷ lệ có thai lâm sàng theo số phôi chuyển ở phác đồ dài

Tỷ lệ có thai lâm sàng ở phác đồ dài khi chuyển  $\geq 2$  phôi cao gấp 2,83 lần so với chuyển 1 phôi.

#### 3.1.4.5. Tỷ lệ đa thai ở phác đồ dài

Trong những trường hợp có thai lâm sàng, phát hiện trên siêu âm một thai chiếm tỷ lệ cao nhất với 96,25% ở phác đồ dài. Tỷ lệ đa

thai ở phác đồ dài chỉ chiếm 3,75%.

### 3.1.5. Phân tích các yếu tố liên quan đến đáp ứng kém ở phác đồ dài

**Bảng 3.17. Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố liên quan với đáp ứng kém của buồng trứng ở phác đồ dài**

Các yếu tố liên quan		Đáp ứng kém	
		OR	95% CI
Tuổi	< 40	1	2,75-4,98
	≥ 40	3,70	
AFC	> 4	1	2,43-4,17
	≤ 4	3,18	
FSH ngày 3 (IU/l)	≤ 10	1	2,18-4,73
	> 10	3,21	
E2 ngày 7 (pg/ml)	> 300	1	1,02-2,28
	≤ 300	1,52	
E2 ngày hCG (pg/ml)	> 1000	1	6,37-15,91
	≤ 1000	10,07	

Ở phác đồ dài, theo bảng phân tích hồi quy đa biến thì nhóm tuổi trên 40 có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 3,70 lần so với nhóm tuổi dưới 40 có ý nghĩa thống kê (95%CI, 2,75-4,89). Bệnh nhân có nang thứ cấp nhỏ hơn 4 thì có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 3,18 lần so với nhóm có nang thứ cấp lớn hơn 4 (95% CI, 2,43-4,17). E2 ngày 7 nhỏ hơn 300 pg/ml có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 1,522 lần so với nhóm lớn hơn 300 pg/ml, đặc biệt E2 ngày hCG nếu nhỏ hơn 1000 pg/ml thì nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 10,07 lần so với nhóm lớn hơn 1000 pg/ml (95%CI, 6,37-15,91).

### 3.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM TRÊN NHỮNG BỆNH NHÂN ĐÁP ỨNG KÉM VỚI PHÁC ĐỒ NGẮN VÀ PHÂN TÍCH MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN



### **3.2.1. Tỷ lệ đáp ứng kém trong phác đồ ngắn**

Nghiên cứu 1846 trường hợp thụ tinh trong ống nghiệm bằng phác đồ ngắn tại trung tâm Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Phụ sản Trung ương, có 578 trường hợp đáp ứng kém với số noãn  $\leq 3$ .

Tỷ lệ đáp ứng kém trong phác đồ ngắn là: 31,3%.

### **3.2.2. Đặc điểm bệnh nhân đáp ứng kém ở phác đồ ngắn**

#### **3.2.2.1. Phân bố về tuổi ở phác đồ ngắn**

Nhóm tuổi từ 35-39 chiếm tỷ lệ cao nhất (38,8%). Không có bệnh nhân nào dưới 19 tuổi. Tuổi trung bình là  $36,85 \pm 4,95$ , cao nhất là 48 tuổi và trẻ nhất là 20 tuổi.

#### **3.2.2.2. Phân bố về nồng độ FSH cơ bản ở phác đồ ngắn**

Nồng độ FSH ngày 3 dưới 10 chiếm tỷ lệ cao nhất 79,6%, thấp nhất là nhóm có FSH trên 12 chiếm tỷ lệ là 9,4%. Nồng độ FSH cơ bản trung bình là  $7,83 \pm 2,86$ , thấp nhất là 1,2 và cao nhất là 15,5 IU/ml.

#### **3.2.2.3. Phân bố về số nang thứ cấp (AFC) ở phác đồ ngắn**

Số nang thứ cấp từ 5-10 chiếm tỷ lệ cao nhất là 56,5%, tiếp theo đó là số nang thứ cấp nhỏ hơn 4 chiếm tỷ lệ 36,6%. Thấp nhất là số nang lớn hơn 10 chiếm 6,8%. Số nang thứ cấp trung bình đếm được là  $5,81 \pm 3,08$ , số nang nhiều nhất đếm được là 20 và ít nhất đếm được là 1 nang.

### **3.2.3. Kết quả kích thích buồng trứng ở phác đồ ngắn**

#### **3.2.3.1. Tổng liều FSH và số ngày tiêm FSH ở phác đồ ngắn**

Số ngày tiêm FSH trung bình là  $9,37 \pm 1,06$ , dài nhất là 15 ngày và ngắn nhất là 8 ngày. Tổng liều FSH trung bình là  $3063,14 \pm 803,13$ , cao nhất tới 5400 IU FSH.

#### **3.2.3.2. Kết quả về độ dày của niêm mạc tử cung và số noãn ở phác đồ ngắn**

Độ dày niêm mạc tử cung cho thấy chỉ số trung bình là  $10,91 \pm$

2,75 ở phác đồ ngắn. Số noãn trung bình thu được của phác đồ ngắn là  $2,22 \pm 0,73$ .

### 3.2.3.3. Phân bố về số noãn ở phác đồ ngắn

Số bệnh nhân có số noãn chọc hút ra từ 2 đến 3 noãn chiếm tỷ lệ là hơn 80%.

### 3.2.4. Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm trên bệnh nhân đáp ứng kém ở phác đồ ngắn

#### 3.2.4.1. Kết quả số noãn thụ tinh, số phôi và số phôi chuyển trung bình ở phác đồ ngắn

Số noãn thụ tinh trung bình là  $1,81 \pm 0,86$ , số phôi trung bình là  $1,77 \pm 0,92$ . Số phôi chuyển trung bình là  $1,74 \pm 0,89$ .

#### 3.1.4.3. Tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai lâm sàng ở phác đồ ngắn

**Bảng 3.31. Tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai lâm sàng ở phác đồ ngắn**

	Tổng số noãn	Tổng số noãn thụ tinh	Tỷ lệ thụ tinh
Phác đồ ngắn	1276	1041	81,58%
	<b>Tổng số túi ối</b>	<b>Tổng số phôi chuyển</b>	<b>Tỷ lệ làm tổ</b>
	92	1001	9,19%
	<b>Không có thai lâm sàng</b>	<b>Có thai lâm sàng</b>	<b>Tỷ lệ có thai lâm sàng</b>
	441	87	19,72%

Trong phác đồ ngắn, 578 bệnh nhân đáp ứng kém có 441 trường hợp có phôi chuyển. Tỷ lệ thụ tinh là 81,58%, tỷ lệ làm tổ là 9,19% và tỷ lệ có thai lâm sàng là 19,72%.

#### 3.2.4.4. Tỷ lệ có thai lâm sàng theo số phôi chuyển ở phác đồ ngắn

Ở phác đồ ngắn, tỷ lệ có thai khi chuyển  $\geq 2$  phôi cao gấp 2,6 lần so với chuyển 1 phôi.

### 3.2.4.5. Tỷ lệ đa thai ở phác đồ ngắn

Trong những trường hợp có thai lâm sàng, phát hiện trên siêu âm một thai chiếm tỷ lệ cao nhất với 95,4% ở phác đồ ngắn. Tỷ lệ đa thai ở phác đồ dài chỉ chiếm 4,6%.

### 3.2.5. Phân tích các yếu tố liên quan đến đáp ứng kém ở phác đồ ngắn

**Bảng 3.34. Phân tích hồi quy đa biến liên quan với đáp ứng kém của buồng trứng ở phác đồ ngắn**

Các yếu tố liên quan		Đáp ứng kém	
		OR	Khoảng tin cậy 95% (CI)
Tuổi	< 40	1	1,81-3,58
	$\geq 40$	2,54	
AFC	> 4	1	1,77-4,94
	$\leq 4$	2,96	
FSH ngày 3(IU/l)	$\leq 10$	1	0,33-1,38
	> 10	0,67	
E2 ngày 7(pg/ml)	> 300	1	1,78-3,57
	$\leq 300$	2,52	
E2 ngày CG(pg/ml)	> 1000	1	4,18-24,84
	$\leq 1000$	10,19	

Ở phác đồ ngắn, theo bảng phân tích hồi quy đa biến thì nhóm tuổi trên 40 có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 2,54 lần so với nhóm tuổi dưới 40 có ý nghĩa thống kê (95%CI, 1,81-3,58). Bệnh nhân có nang thứ cấp nhỏ hơn 4 thì có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 2,96 lần so với nhóm có nang thứ cấp lớn hơn 4 (95% CI, 1,77-4,94). E2 ngày 7 nhỏ hơn 300 pg/ml có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 2,52 lần so với nhóm lớn hơn 300 pg/ml, đặc biệt E2 ngày hCG nếu nhỏ hơn 1000 pg/ml thì nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 10,19 lần so với nhóm lớn

hơn 1000 pg/ml (95%CI, 4,18-24,84).

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM TRÊN NHỮNG BỆNH NHÂN ĐÁP ỨNG KÉM VỚI PHÁC ĐỒ DÀI VÀ PHÂN TÍCH MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN

##### 4.1.1. Tiêu chuẩn về đáp ứng kém và tỷ lệ đáp ứng kém trong phác đồ dài

Hầu hết các trung tâm và các tác giả sử dụng số nang noãn và số noãn làm tiêu chuẩn đáp ứng kém với số nang noãn ngày tiêm hCG là từ 3 đến 6 nang noãn, hoặc số noãn từ dưới 3 noãn đến 5 noãn. Tiêu chuẩn này được sử dụng phổ biến nhất. Một số tác giả khác sử dụng nồng độ E2 ngày tiêm hCG làm tiêu chuẩn đáp ứng kém là từ 300-500 pg/ml.

Tỷ lệ đáp ứng kém trong y văn ở mức từ 5,6-35,1% tùy thuộc vào các định nghĩa khác nhau về đáp ứng kém [102]. Một số tác giả lấy tỷ lệ đáp ứng kém từ 9 đến 24% là dựa vào những nghiên cứu được công bố trước đây.

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 3329 trường hợp thụ tinh trong ống nghiệm bằng phác đồ dài tại trung tâm hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Phụ sản Trung ương, có 372 trường hợp đáp ứng kém với số noãn  $\leq 3$ . Đây là tiêu chuẩn đang được áp dụng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. Tỷ lệ đáp ứng kém trong phác đồ dài là 11,2%.

##### 4.1.2. Đặc điểm bệnh nhân đáp ứng kém trong phác đồ dài

###### 4.1.2.1. Tuổi ở phác đồ dài

Bảng 3.1 cho thấy nhóm tuổi từ 34-39 chiếm tỷ lệ cao nhất (39,8%). Tuổi **trung bình là**  $33,25 \pm 4,53$ , tuổi cao nhất là 44 và thấp nhất là 19 tuổi. Như vậy tỷ lệ đáp ứng kém dưới 35 tuổi chiếm 60,2%. Theo nghiên cứu của Bùi Quốc Hùng năm 2009 [95] thì trong số các bệnh nhân đáp ứng kém, nhóm tuổi dưới 35 tuổi chiếm tỷ lệ là

51,3%.

Theo nghiên cứu của Zhen [92] với 472 bệnh nhân đáp ứng kém tiêu chuẩn dưới 4 noãn và 472 bệnh nhân đáp ứng bình thường cho thầy tuổi của nhóm đáp ứng kém ( $36,6 \pm 4,2$ ) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đáp ứng bình thường ( $33,3 \pm 4,0$ ).

#### **4.1.2.2. Nồng độ FSH cơ bản ở phác đồ dài**

Theo nghiên cứu của Bùi Quốc Hùng năm 2009 [95] thì trong số các bệnh nhân đáp ứng kém, nhóm bệnh nhân có FSH dưới 10 IU/l chiếm tỷ lệ là 79,4%. Như vậy, nồng độ FSH ở mức dưới 10 IU/l vẫn coi là giá trị ở mức bình thường nhưng thực tế đáp ứng kém với kích thích buồng trứng vẫn gặp ở những bệnh nhân có FSH ở ngưỡng bình thường.

Theo nghiên cứu của Oudendijk, khi so sánh tỷ lệ có thai của bệnh nhân đáp ứng kém tính theo nồng độ FSH, phân tích 163 bệnh nhân đáp ứng kém, tỷ lệ có thai của nhóm đáp ứng kém có FSH tăng cao  $> 12\text{IU/l}$  thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đáp ứng kém có FSH bình thường (4% so với 14,8%) [83].

#### **4.1.2.3. Số nang thứ cấp ở phác đồ dài**

Trong nghiên cứu này số nang thứ cấp từ 5-10 chiếm lệ cao nhất là 59,2%. Số nang thứ cấp trung bình là  $7,8 \pm 3,8$  cao hơn so với nhóm đáp ứng kém theo tác giả Zhen.

Theo nghiên cứu của Zhen [92] số nang thứ cấp của nhóm đáp ứng kém thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đáp ứng bình thường ( $4,09 \pm 2,5$  so với  $10,1 \pm 7,2$ ). Tuy vậy, theo tác giả thì một phần ba các trường hợp có nang thứ cấp thấp vẫn có đáp ứng bình thường với kích thích buồng trứng.

### **4.1.3. Kết quả kích thích buồng trứng của bệnh nhân ở phác đồ dài**

#### **4.1.3.3. Kết quả về độ dày của niêm mạc tử cung và số noãn ở phác đồ dài**

Khi bệnh nhân đang trong chu kỳ kích thích buồng trứng theo

đôi độ dày niêm mạc tử cung cho thấy chỉ số trung bình là  $11,57 \pm 2,36$ .

Số noãn trung bình thu được là  $2,36 \pm 0,67$ , cao nhất là 3 và thấp nhất là 1 noãn. Nghiên cứu của Bùi Quốc Hùng năm 2009 [95] thì trong số các bệnh nhân đáp ứng kém niêm mạc tử cung trung bình là  $10,05 \pm 0,16$  và số noãn ở nhóm tuổi dưới 35 là  $2,7 \pm 1,1$ . Mặc dù tiêu chuẩn đáp ứng kém khác với nghiên cứu này nhưng số noãn thu được cũng dưới 3 noãn.

Đối với bệnh nhân đáp ứng kém thì số noãn có liên quan và có vai trò tiên lượng khả năng có thai. Theo nghiên cứu tổng hợp của Oudendijk về tỷ lệ có thai của bệnh nhân đáp ứng kém cho thấy tỷ lệ có thai khi có 1 noãn 2,3%, hai noãn là 4,3%, ba noãn là 11,5% và 4 noãn là 15,9%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Theo nghiên cứu của Gaast thì tỷ lệ có thai khi có 1 noãn là 7%, hai noãn là 11,7%, ba noãn là 15,6%, bốn noãn là 18,6% và 5 noãn là 21,7%.

#### **4.1.4. Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm trên bệnh nhân đáp ứng kém ở phác đồ dài**

##### **4.1.4.1. Kết quả thụ tinh và số phôi trung bình ở phác đồ dài**

Ở phác đồ dài, số noãn thụ tinh trung bình là  $1,96 \pm 0,83$ . Số phôi trung bình là  $1,89 \pm 0,85$ . Trong số 347 bệnh nhân có phôi chuyển, số phôi chuyển trung bình là  $1,87 \pm 0,87$ . Có 25 trường hợp không có phôi chuyển, do không thụ tinh và không phát triển thành phôi.

Nghiên cứu của Vũ Minh Ngọc về phác đồ dài thì số noãn thụ tinh trung bình là  $7,1 \pm 4,3$  và số phôi trung bình là  $6,7 \pm 3,9$  và số phôi chuyển trung bình là  $3,8 \pm 1,1$ .

Số phôi chuyển trên những bệnh nhân đáp ứng kém trong nghiên cứu này thấp hơn so với số phôi chuyển trong phác đồ dài của Vũ

Minh Ngọc. Điều này là do số noãn và số phôi thu được ít và tất cả các bệnh nhân sẽ được chuyển hết số phôi có được.

#### **4.1.4.2. Tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai lâm sàng ở phác đồ dài**

Mặc dù số noãn của các bệnh nhân đáp ứng kém từ 1-3 noãn nhưng tỷ lệ thụ tinh cũng đạt khá cao ở mức 82,94%. Nghiên cứu của Phạm Như Thảo tính tỷ lệ thụ tinh trung bình trong phác đồ dài là  $82,2 \pm 23,9\%$ .

Nghiên cứu của Zhen [92] năm 2008, tỷ lệ thai lâm sàng của bệnh nhân đáp ứng kém với tiêu chuẩn  $\leq 3$  noãn là 14,8% còn ở nhóm đáp ứng bình thường tỷ lệ có thai là 36,7%.

Tỷ lệ làm tổ trong nghiên cứu này là 11,96% thấp hơn trong nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hợi [97] trên các bệnh nhân trẻ dưới 35 tuổi và tiên lượng đáp ứng buồng trứng bình thường với FSH dưới 10 IU/l thì kết quả về tỷ lệ làm tổ là 15,4%.

#### **4.1.5. Phân tích các yếu tố liên quan đến đáp ứng kém ở phác đồ dài**

**Tuổi:** Ở phác đồ dài, theo bảng phân tích hồi quy đa biến thì nhóm tuổi trên 40 có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 3,70 lần so với nhóm tuổi dưới 40 có ý nghĩa thống kê (95%CI, 2,75-4,89).

Nghiên cứu của Zhen [92] trên nhóm đáp ứng kém cho thấy tỷ lệ có thai ở bệnh nhân  $> 40$  tuổi là 2,8% thấp hơn so với những bệnh nhân  $\leq 40$  tuổi (18,5%)  $P < 0,001$ .

**Nang thứ cấp:** Bệnh nhân có nang thứ cấp nhỏ hơn 4 thì có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 3,18 lần so với nhóm có nang thứ cấp lớn hơn 4 (95% CI, 2,43-4,17). Bệnh nhân có số nang thứ cấp  $< 4$  nang thì liên quan đến đáp ứng kém với kích thích buồng trứng [16] và có tỷ lệ hủy bỏ chu kỳ cao hơn so với những bệnh nhân có trên 4 nang thứ cấp (41% so với 6,4%) , tỷ lệ có thai thấp hơn (24% so với

58%) trong thụ tinh trong ống nghiệm. Tuy nhiên số lượng nang thứ cấp không tiên lượng được khả năng có thai bởi vì số nang noãn thứ cấp chỉ xác định được số lượng noãn trong khi đó khả năng có thai phụ thuộc vào cả số lượng noãn và chất lượng noãn.

**Hàm lượng FSH ngày 3:** FSH ngày 3 > 10 IU/l làm tăng nguy cơ đáp ứng kém lên 3,21 lần so với FSH ≤ 10IU/l. Theo nghiên cứu của Pearlstone và cộng sự, nếu FSH ngày 3 ≥ 25 IU/l hoặc người phụ nữ trên 44 tuổi thì cơ hội có thai gần bằng không khi kích thích buồng trứng hoặc hỗ trợ sinh sản.

Tuy nhiên các nghiên cứu gần đây của Nahum [68], Ng [69], Hsieh cho thấy số lượng nang noãn thứ cấp có giá trị tiên lượng đáp ứng kém của buồng trứng tốt hơn so với tuổi và FSH ngày 3 và số nang thứ cấp có mối liên quan với số noãn hút được.

**Hàm lượng E2:** E2 ngày 7 nhỏ hơn 300 pg/ml có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 1,52 lần so với nhóm lớn hơn 300 pg/ml, đặc biệt E2 ngày hCG nếu nhỏ hơn 1000 pg/ml thì nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 10,07 lần so với nhóm lớn hơn 1000 pg/ml (95%CI, 6,37-15,91). Kết quả của nghiên cứu cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hợi. Như vậy, trong phác đồ dài, các yếu tố như tuổi trên 40, nang thứ cấp dưới 4, và E2 ngày 7 dưới 300 pg/ml và E2 ngày tiêm hCG dưới 1000 pg/ml liên quan đến đáp ứng kém với kích thích buồng trứng.

## **4.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM TRÊN NHỮNG BỆNH NHÂN ĐÁP ỨNG KÉM VỚI PHÁC ĐỒ NGẮN VÀ PHÂN TÍCH MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN.**

### **4.2.1. Tỷ lệ đáp ứng kém trong phác đồ ngắn**

Nghiên cứu 1846 trường hợp thụ tinh trong ống nghiệm bằng phác đồ ngắn tại trung tâm Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Phụ sản Trung ương, có 578 trường hợp đáp ứng kém với số noãn ≤ 3. Tỷ lệ đáp ứng kém trong phác đồ ngắn là: 31,3%.



Phác đồ ngắn là phác đồ sử dụng GnRHa ở pha nang noãn và bắt đầu cùng với FSH. Có hai giả thuyết về lợi ích của phác đồ ngắn đó là buồng trứng không bị ức chế quá mức và kích thích sản xuất gonadotropin nội sinh là tăng hiệu quả của gonadotropin ngoại sinh. Do vậy phác đồ ngắn là phác đồ thường được áp dụng cho bệnh nhân tiền lượng đáp ứng kém.

#### **4.2.2. Đặc điểm bệnh nhân đáp ứng kém ở phác đồ ngắn**

##### **4.2.2.1. Phân bố về tuổi ở phác đồ ngắn**

Tuổi trung bình là  $36,85 \pm 4,95$  trong phác đồ ngắn cao hơn so với phác đồ dài tuổi trung bình là  $33,25 \pm 4,53$ . Vì tuổi cũng là một yếu tố tiên lượng sự đáp ứng của buồng trứng do vậy phác đồ ngắn thường áp dụng cho các bệnh nhân có tuổi cao hơn so với phác đồ dài. Theo nghiên cứu của Bùi Quốc Hùng năm 2009 thì trong số các bệnh nhân đáp ứng kém, tuổi trung bình cho cả phác đồ ngắn và phác đồ dài là  $35,5 \pm 5,5$ .

##### **4.2.2.2. Phân bố về nồng độ FSH cơ bản ở phác đồ ngắn**

Nồng độ FSH cơ bản trung bình trong phác đồ ngắn là  $7,83 \pm 2,86$  cao hơn so với nồng độ FSH cơ bản trong phác đồ dài ( $7,53 \pm 2,19$ ). Tỷ lệ FSH > 12 IU/l chiếm 9,4% trong phác đồ ngắn trong khi đó ở phác đồ dài tỷ lệ này chỉ là 1,6% (Bảng 3.2 và bảng 3.22). Nồng độ FSH trong nghiên cứu của Phạm Như Thảo trong phác đồ ngắn là  $6,87 \pm 1,9$  và phác đồ dài là  $7,02 \pm 1,93$  Điều khác biệt này là do sự lựa chọn bệnh nhân khác nhau của các nghiên cứu.

##### **4.2.2.3. Phân bố về số nang thứ cấp (AFC) ở phác đồ ngắn**

Đếm số nang thứ cấp ở hai bên buồng trứng cũng là một yếu tố quan trọng để tiên lượng sự đáp ứng của buồng trứng. Số nang thứ cấp nhỏ hơn 4 chiếm tỷ lệ 36,6% ở phác đồ ngắn trong khi ở phác đồ dài tỷ lệ này là 20,4%.

Nguyễn Xuân Hợi [82] năm 2009 nghiên cứu một số yếu tố tiên lượng đáp ứng của buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm đối với phác đồ dài cho thấy: số noãn thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân có  $AFC \leq 4$  so với nhóm bệnh nhân có  $AFC > 4$  ( $5,18$  so

với 8,11,  $p < 0,05$ ).

### **4.2.3. Kết quả kích thích buồng trứng của bệnh nhân ở phác đồ ngắn**

#### **4.2.3.3. Kết quả về độ dày của niêm mạc tử cung và số noãn ở phác đồ ngắn**

Độ dày niêm mạc tử cung trung bình là  $10,91 \pm 2,75$  ở phác đồ ngắn. Số noãn trung bình thu được của phác đồ ngắn là  $2,22 \pm 0,73$ . Độ dày niêm mạc tử cung trung bình và số noãn cũng tương đương trong phác đồ dài. Mặc dù nhóm nghiên cứu gồm các bệnh nhân đáp ứng kém với số noãn thấp hơn trong nhóm đáp ứng bình thường nhưng độ dày của niêm mạc tử cung vẫn đạt mức tương đương với nghiên cứu của Phạm Như Thảo niêm mạc tử cung trung bình ở phác đồ ngắn là  $10,5 \pm 1,8$  và ở phác đồ dài là  $10,6 \pm 1,8$ .

Số noãn trung bình thu được của phác đồ ngắn là  $2,22 \pm 0,73$ . Số noãn trung bình thu ở phác đồ dài là  $2,36 \pm 0,67$ . Bởi lẽ hai phác đồ này đều tính trong nhóm đáp ứng kém có dưới 3 noãn nhưng thực tế thì phác đồ dài bao giờ cũng cho nhiều noãn hơn. Theo nghiên cứu của Phạm Như Thảo, số noãn trung bình là  $5,8 \pm 3,5$  trong phác đồ ngắn thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ dài là  $6,5 \pm 3,8$ .

### **4.2.4. Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm trên bệnh nhân đáp ứng kém ở phác đồ ngắn**

#### **4.2.4.1. Kết quả thụ tinh và số phôi chuyển trung bình ở phác đồ ngắn**

Phác đồ ngắn có số noãn thụ tinh trung bình là  $1,81 \pm 0,86$ , số phôi trung bình là  $1,77 \pm 0,92$  và số phôi chuyển trung bình là  $1,74 \pm 0,89$ . Do số noãn ít trong nhóm đáp ứng kém do vậy số phôi chuyển cũng rất thấp so với số phôi chuyển trung bình trong các nghiên cứu về thụ tinh trong ống nghiệm trước đây với số phôi chuyển trung bình là  $3,8 \pm 1,1$ .

#### **4.1.4.2. Tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai lâm sàng ở phác đồ ngắn**

Bảng 3.31 cho thấy tỷ lệ thụ tinh trong phác đồ ngắn của nhóm đáp ứng kém là 81,58% thấp hơn theo nghiên cứu của Phạm Như Thảo [96] trong phác đồ ngắn gồm các đối tượng khác nhau thì tỷ lệ thụ tinh là 83,5%. Trong nghiên cứu này trên các đối tượng đáp ứng kém thì tỷ lệ thụ tinh của phác đồ ngắn cũng thấp hơn so với phác đồ dài (82,94%, bảng 3.13).

Về tỷ lệ làm tổ, bảng 3.31 cho thấy tỷ lệ làm tổ là 9,19%. Thông thường tỷ lệ làm tổ thấp thì tỷ lệ có thai sẽ thấp. Cho tới nay không nhiều các nghiên cứu trong nước đánh giá về tỷ lệ làm tổ của phôi. Trong nghiên cứu này tỷ lệ làm tổ của nhóm đáp ứng kém thấp hơn rất nhiều so với các nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hợi nghiên cứu trên nhóm tuổi dưới 35 không có nguy cơ đáp ứng kém với tỷ lệ làm tổ là 15,4% .

Về tỷ lệ thai lâm sàng, bảng 3.31 cho thấy tỷ lệ thai lâm sàng trong nhóm đáp ứng kém rất thấp chỉ đạt 19,72%. Bảng 3.1.3 cho thấy tỷ lệ có thai lâm sàng trong phác đồ dài trên bệnh nhân đáp ứng kém là 29,96% cao hơn so với tỷ lệ thai lâm sàng trong phác đồ ngắn. Theo nghiên cứu của Phạm Như Thảo [96] tỷ lệ có thai lâm sàng của phác đồ dài cũng cao hơn so với phác đồ ngắn (40% so với 28,8%). Thực tế, các bệnh nhân được chỉ định kích thích buồng trứng bằng phác đồ ngắn là những trường hợp giảm dự trữ buồng trứng và đã có những yếu tố nguy cơ với đáp ứng kém với kích thích buồng trứng do đó kết quả có thai của nhóm đáp ứng kém bằng phác đồ ngắn cũng rất thấp.

#### **4.2.5. Phân tích các yếu tố liên quan đến đáp ứng kém ở phác đồ ngắn**

So với phác đồ dài , các yếu tố về tuổi trên 40, số nang thứ cấp dưới 4, E2 ngày 7 dưới 300 pg/ml và E2 ngày tiêm hCG dưới 1000 pg/ml cũng đều là các yếu tố nguy cơ tiên lượng đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. Như vậy luận án này đã chứng minh được các yếu tố về tuổi trên 40 và số nang noãn thứ cấp dưới 4 có liên quan chặt chẽ với đáp ứng kém trong cả phác đồ dài và phác đồ ngắn.

Nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hợi [81] cũng chứng minh được

rằng E2 ngày 7 sau khi tiêm FSH và E2 ngày tiêm hCG cũng là hai yếu tố quan trọng tiên lượng đáp ứng kém với kích thích buồng trứng.

Nghiên cứu của Zhen [92] còn chứng minh được những bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật ở buồng trứng trước khi làm IVF thì tỷ lệ đáp ứng kém cao hơn có ý nghĩa thống kê ( 13,6% so với 2,8%).

## KẾT LUẬN

### **1. Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm trên những bệnh nhân đáp ứng kém với phác đồ dài và phân tích một số yếu tố liên quan**

#### ***1.1. Tỷ lệ đáp ứng kém trong phác đồ dài***

Nghiên cứu 3329 trường hợp thụ tinh trong ống nghiệm bằng phác đồ dài tại trung tâm Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Phụ sản Trung ương, có 372 trường hợp đáp ứng kém với số noãn  $\leq 3$ . Tỷ lệ đáp ứng kém trong phác đồ dài là 11,2%.

#### ***1.2. Đặc điểm bệnh nhân đáp ứng kém trong phác đồ dài***

- Tuổi trung bình là  $33,25 \pm 4,53$ . Nồng độ FSH cơ bản trung bình là  $7,53 \pm 2,19$ . Số nang thứ cấp trung bình là  $7,8 \pm 3,8$

#### ***1.3. Kết quả kích thích buồng trứng của bệnh nhân đáp ứng kém ở phác đồ dài***

- Nồng độ E2 ngày hCG trung bình  $1435,33 \pm 1046,59$ . Độ dày niêm mạc tử cung trung bình là  $11,57 \pm 2,36$ . Số noãn trung bình thu được là  $2,36 \pm 0,67$ .

#### ***1.4. Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm trên bệnh nhân đáp ứng kém ở phác đồ dài***

- Tỷ lệ thụ tinh là 82,94%. Tỷ lệ làm tổ là 11,96%. Tỷ lệ thai lâm sàng là 29,96%.

#### ***1.5. Phân tích các yếu tố liên quan đến đáp ứng kém ở phác đồ dài***

- Tuổi trên 40 có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 3,70 lần so với nhóm tuổi dưới 40 có ý nghĩa thống kê (95% CI: 2,75-4,89).
- Bệnh nhân có nang thứ cấp nhỏ hơn 4 thì có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 3,18 lần so với nhóm có nang thứ cấp lớn hơn 4 (95% CI: 2,43-4,17).
- E2 ngày hCG nếu nhỏ hơn 1000 pg/ml thì nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 10,07 lần so với nhóm lớn hơn 1000 pg/ml (95% CI: 6,37-15,91).

## **2. Đánh giá kết quả thụ tinh trong ống nghiệm trên những bệnh nhân đáp ứng kém với phác đồ ngắn và phân tích một số yếu tố liên quan**

### **2.1. Tỷ lệ đáp ứng kém trong phác đồ ngắn**

Nghiên cứu 1846 trường hợp thụ tinh trong ống nghiệm bằng phác đồ ngắn tại trung tâm Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Phụ sản Trung ương, có 578 trường hợp đáp ứng kém với số noãn  $\leq 3$ . Tỷ lệ đáp ứng kém trong phác đồ ngắn là: 31,3%.

### **2.2. Đặc điểm bệnh nhân đáp ứng kém ở phác đồ ngắn**

- Tuổi trung bình là  $36,85 \pm 4,95$ . Nồng độ FSH cơ bản trung bình là  $7,83 \pm 2,86$ . Số nang thứ cấp trung bình là  $5,81 \pm 3,08$ .

### **2.3. Kết quả kích thích buồng trứng ở phác đồ ngắn**

- Nồng độ E2 trung bình ngày tiêm hCG là  $2058 \pm 1590$ . Độ dày niêm mạc tử cung trung bình là  $10,91 \pm 2,75$ . Số noãn trung bình thu được của phác đồ ngắn là  $2,22 \pm 0,73$ .

### **2.4. Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm trên bệnh nhân đáp ứng kém ở phác đồ ngắn**

- Tỷ lệ thụ tinh là 81,58%. Tỷ lệ làm tổ là 9,19%. Tỷ lệ có thai lâm sàng là 19,72%.

### **2.5. Phân tích các yếu tố liên quan đến đáp ứng kém ở phác đồ ngắn**

- Tuổi trên 40 có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 2,54 lần so với

nhóm tuổi dưới 40 có ý nghĩa thống kê (95%CI, 1,81-3,58).

- Bệnh nhân có nang thứ cấp nhỏ hơn 4 thì có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 2,96 lần so với nhóm có nang thứ cấp lớn hơn 4 (95% CI, 1,77-4,94).
- E2 ngày hCG nếu nhỏ hơn 1000 pg/ml thì nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 10,19 lần so với nhóm lớn hơn 1000 pg/ml (95%CI, 4,18-24,84).

## **KIẾN NGHỊ**

1. Nên sử dụng các yếu tố về tuổi, số nang thứ cấp, E2 ngày hCG làm các yếu tố tiên lượng đáp ứng kém trước và trong khi kích thích buồng trứng.
2. Cần có các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng so sánh nhằm tìm các phác đồ điều trị phù hợp với nhóm bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng.

**MINISTRY  
OF EDUCATION AND TRAINING**

**MINISTRY  
OF HEALTH**

**HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

---

**RADSAPHO BUA SAYKHAM**

**TO EVALUATE THE EFFECTIVENESS OF THE TWO OVARIAN  
STIMULATION PROTOCOLS IN WOMEN WITH POOR RESPONSE  
TO OVARIAN STIMULATION UNDERGOING IVF  
AT NATIONAL HOSPITAL FOR OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

**Specialty: OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

**Code No.: 62721301**

**MEDICAL DOCTORAL THESIS**

**HA NOI - 2013**

This research was carried out at:

**NATIONAL HOSPITAL OF OBSTETRICS AND  
GYNECOLOGY**

**Research guide:**

- 1. ASSISTANT PRO.PHD. NGUYEN VIET TIEN**
- 2. PHD. PHAM THI HOA HONG**

**Reviewer/Critic 1 : PRO. PHD. CAO NGOC THANH**

**Reviewer/Critic 2 : PRO. PHD. TRINH BINH**

**Reviewer/Critic 3 : PRO. PHD. HOANG KIM HUYEN**

The thesis will be uphold under the criticism of Hanoi Medical University's Thesis Censor Council at Hanoi Medical University

Date and time:.....

The thesis is available at:

- National Library
- Central Library of Medical Information
- Library of Hanoi Medical University
- Library of National Hospital of Obstetrics and Gynecology.



**LIST OF AUTHOR'S PUBLISHED STUDIES WHICH ARE  
RELATED TO THE THESIS**

1. **Radsapho Bua SayKham, Nguyễn Việt Tiên (2010)**, "*Study on reproductive assisting treatment effectiveness of estrol, estradiol, estriol in patients who have ovarian stimulation with GnRH*", Journal of Medical practice, 798(12), p. 23 - 25.
2. **Radsapho Bua SayKham, Nguyễn Việt Tiên (2011)**, "*Study on to evaluate characteristics, effectiveness of the two ovarian stimulation protocols in patients with poor response in National Hospital of Obstetrics and Gynecolog , from 2009 to 12/2011*", Journal of Medical practice, 797(12), p. 45 - 47.



## INTRODUCTION

Infertility treatment is the most distinguished/distinguishing practice in medicine. The treatment has its humanitarian and social effect as it not only brings out the happiness of being parents to the infertile couples but also **creates** generations of children to contribute to maintaining the race and to improving quality of population. IVF is currently one of the most modern methods of infertile treatment.

Over the past few years, there have been **breakthroughs/advances/progresses** in ovarian stimulation protocols which have improved the effectiveness of IVF in infertile treatment. However, the rate of poor response to ovarian stimulation is still high. The rate is 22,6% in women stimulated by standard-long protocol. In women with ages under 35, the poor ovarian response rate is 19%-25,2%.

The number of oocytes retrieved, number of embryos and the clinical pregnancy rate in women with poor response to ovarian stimulation is lower than that of women with normal response. The pregnancy rate in poor response group is 9,9%, while the rate is 31,6% in normal group.

There are three ovarian stimulation protocols used in clinical practice at National Center for Assisted Reproductive Technology, including standard-long protocol, short protocol and Antagonist protocol. In IVF practice, to find out the most effective protocol in ovarian stimulation remains challenge to clinicians.

Up to now, there have been no studies in Vietnam about ovarian stimulation protocols in women undergoing IVF treatment with poor response. That is the reason why we carried out the study "***To evaluate the effectiveness of the two ovarian stimulation protocols in women with poor response to ovarian stimulation undergoing IVF at National Hospital for Obstetrics and Gynecology***" with two following objectives:

- 1. To evaluate IVF outcomes in patients with poor ovarian response to long-protocol stimulation and analyze some correlative factors of poor ovarian response.**
- 2. To evaluate IVF outcomes in patients with poor ovarian response to short-protocol stimulation and analyze some correlative factors of poor ovarian response.**

## **THE UNPRECEDENTED POINTS IN THE THESIS**

1. This is the first thesis in Vietnam which give the comprehensive view about poor ovarian response to short protocol and long protocol.
2. The research has identified the poor response rate in each protocol based on a large and reliable sample size. This is also the first thesis in Vietnam which study about the implantation rate and clinical pregnancy rate in women with poor ovarian response to short protocol and long protocol.
3. The research has proved the factors which are related to poor ovarian response, including age, AFC and E2 level on hCG day.

## **THE THESIS LAY-OUT**

The thesis consists of 108 pages with 3 pages of introduction, 34 pages of background, 16 pages of materials and method, 26 pages of results, 27 pages of discussion, 2 pages of recommendations and one page for new points. There are 102 references used in this thesis.

## **CHAPTER 1**

### **BACKGROUND**

#### **1.1. INDICATIONS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TREATMENT**

##### **1.1.1. Definition of Assisted Reproductive Technology**

Assisted reproductive Technology is the treatment involving in manipulations on oocytes, sperm and embryos outside the infertile couple's bodies to help them to achieve pregnancy.

##### **1.1.2. Indications of assisted reproductive treatment**

Indications of assisted reproductive treatment include fallopian tube obstruction, endometriosis, male infertility, anovulatory infertility, unknown-cause/unexplained infertility, reduced ovarian reserve, egg-donor, Pre-implantation Genetic Diagnosis.

## **1.4. OVARIAN STIMULATION PROTOCOLS USED IN IVF**

### **1.4.1. Clomiphen citrat + gonadotropins protocol**

This protocol has a high rate of premature LH surge and the low IVF success rate. Therefore, it is not used anymore in IVF.

### **1.4.2. Gonadotropins protocol**

The protocol is now rarely used as it's hard for clinicians to control the occurrence of early LH surge which could affect negatively the effectiveness of ovarian stimulation.

### **1.4.3. GnRH agonist + gonadotropins Protocol**

FSH is used to stimulate oocytes. GnRH agonist is used to prevent the premature LH surge, inhibit immature ovulation and immature luteinizing, increase the number of oocytes retrieved in one controlled ovarian stimulation cycle and rate of mature oocytes.

### **1.4.4. GnRH antagonist + gonadotropins protocol**

GnRH antagonist is used to prevent premature LH surge in controlled ovarian stimulation. The most common controlled ovarian stimulation protocol is the GnRHa plus gonadotropins protocol.

## **1.6. OVARIAN RESPONSE TO STIMULATION**

### **1.7.1. Poor response to ovarian stimulation**

Poor response to ovarian stimulation usually happens in women with advanced age (over 38 years old), high level of FSH on day 3 and low AFC, women with history of ovarian surgery which reduces the normal ovarian tissue, women with severe pelvic adhesion or with endometriosis.

### **1.7.2. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)**

OHSS due to ovarian stimulation is a severe complication which can lead to death. The rate of OHSS is 8-23% for mild degree, 0,005-7% for moderate degree and 0,008-2% for severe degree.

## **1.8. FACTORS AFFECTING OVARIAN RESPONSE AND IVF SUCCESS RATE**

- **Age:** Advanced age correlative factors of decreased ovarian response to gonadotropins, decreased number of antral follicles and retrieved oocytes, decreased oocyte quality, low rate of fertilization and low embryo quality.

- **Day 3 FSH level:** is a useful prognosis factor for ovarian response. FSH level increases in advanced age women. It is proved that poor response to ovarian stimulation will happen in women with Day 3 FSH level over 12 IU/l, especially over 20 IU/l.
- **Number of Antral Follicles:** counted by using transvaginal ultrasound in the early follicular stage. Women with AFC less than 4 are related to poor response to ovarian stimulation and have high rate of cycle cancellation and low clinical pregnancy rate.
- **Inhibin B:** Inhibin B is produced granular cells in the follicular phase. Inhibin B < 40 mg/ml have the prognostic value with the sensibility of 87% and the specific of 49 %.
- **Anti-Mullerian hormon (AMH):** AMH is secreted granular cells. AMH has the highest sensitive value and specific value at level < 25 pg/l in prognosis of ovarian response.

## CHAPTER 2

### MATERIALS AND METHODS

#### 2.1. MATERIALS

We included women undergoing IVF/ICSI at National Center for Assisted Reproductive Technology from 2009 to 2011 who met the selection criteria and exclusion criteria.

##### 2.1.1. Selection criteria:

- Including all women undergoing IVF/ICSI had ovarian stimulation with short protocol or long protocol.
- Poor response to ovarian stimulation is defined by number of oocytes retrieved  $\leq 3$ .
- Using rFSH for ovarian stimulation.

##### 2.1.2. Exclusion criteria:

- Women who received other ovarian stimulation protocols such as antagonist protocol...

- Egg-donation cases.
- Women undergoing IVF with her male sperms collected by PESA.

## 2.2. METHODS

### 2.2.1. Research design

We used prospective descriptive study. We used poor response criteria to select the patients who had ovarian stimulation with long or short protocol and evaluated their IVF outcomes.

### 2.2.2. Sample size

The number of patients included in the study is calculated by using the formula:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p(1-p)}{(\varepsilon p)^2}$$

n = number of included patients

$Z_{(1-\alpha/2)}$  = 1,96 is the confidence coefficient with 95% CI

$\varepsilon$  = 0,2 is the relatively expected error.

P1 = 22 % is the rate of poor response cases in the long protocol group according to Vương Thị Ngọc Lan's research [3].

N1 = 340. There must be at least 340 patients in the long protocol group.

P2 = 15% is the rate of poor response case in the short protocol group according to Oudendijk's research [83].

N2 = 544. There must be at least 544 patients in the short protocol group.

### 2.2.3. Materials and means used in the research

#### 2.2.3.1. Drugs used in the research

- **GnRH agonist (GnRHa)**

We used triptorelin 0,1 mg for GnRHa multiple dose protocol. It is the short acting GnRHa used for patients in the multiple-dose group. Patients received a dose of 0,1 mg triptorelin daily.

- **Recombinant FSH (rFSH)**

rFSH used is Gonal-f® (produced by Laboratoires Serono S.A., Switzerland, distributed in Vietnam by Merk-Serono ) or Puregon® (produced by Organon, The Netherlands, distributed in Vietnam by MSD). Patients received daily subcutaneous injection.

- **hCG**

hCG used is Pregnyl® with its content of 5000 IU (produced by Organon Company, the Netherlands, distributed in Vietnam by MSD company). Patients received a muscular injection dose of 5000-10000 IU.

- **Progesteron:** Utrogestan® with its contents of 100mg, 200 mg. The dose 400 mg for daily intravaginal use to support luteal phase.

## 2.2.4. Research process

### 2.2.4.1. Clinical examination and tests

Each infertile couple received clinical examination and tests before they underwent IVF.

### 2.2.4.2. Ovarian Stimulation protocols

#### *Long protocol*

- + From the day 21st of the menstrual cycle, each woman in the group received daily subcutaneous injection of 0,1mg GnRHa in 12 days continuously (Diphereline, Ipsen, France)
- + Tests of LH, E<sub>2</sub> concentrations after using GnRH agonist.
- + rFSH (Puregon or Gonal-F) will be administered to patients when LH level is under 5 IU/l and E<sub>2</sub> < 50 pg/ml with dose suitable for each patient and the dose of GnRH agonist (Diphereline, Ipsen France) is reduced to ½ of the start dose to 0,05mg/day and remained to the day of hCG (Pregnyl, Organon, The Netherlands).

#### *Short protocol*

- + GnRH agonist 0,1mg (Diphereline, Ipsen, France) is given with dose of one ampule/day on day 2. rFSH (Puregon hoặc Gonal-F) is administered on day 3 with a individual based-dose. GnRH agonist (Diphereline, Ipsen, France) is reduced to half of the start dose (0,05mg/d). Both GnRH agonist and rFSH are administered until the day of hCG administration



(Pregnyl, Organon, The Netherlands).

#### **2.2.4.3. Oocyte development monitoring**

Oocyte development is monitored via transvaginal ultrasound and tests of E2, LH, progesteron. 5000-10000 IU of hCG will be administered when there is at least one oocyte with its diameter  $\geq 18$  mm seen on transvaginal ultrasound.

**2.2.4.4. Oocyte Puncture:** is carried out 34-36h after hCG administration.

**2.2.4.5. Semen preperation:** Semen sperms are collected by gradient-level method. Male sperms are then enable to fertilize with oocytes.

#### **2.2.4.6. Fertilization types:**

- Women whose infertile cause is fallopian tube obstruction is given IVF thường quy(IVF). Oocyte is grown in 1ml of culture medium with 1.000.000 sperms, the tube contains oocyte and sperm was placed in a cabinet.
- Couples whose infertile causes are unknown or with male infertile cause were administered with Intracystomic Sperm Injection (ICSI).

**2.2.4.7. Embryo Transfer:** Embryos day 2 or day 3 were transfered into uterine cavity guided by abdominal ultrasound.

**2.2.4.8. Luteal phase support:** 400mg Utrogestan was used via vaginal canal daily to support luteal phase right after oocyte puncture.

**2.2.4.9. Pregnancy diagnosis test:** Concentration/level of  $\beta$  HCG were determined on day 14 after embryo transfer. If the test revealed pregnancy then transvaginal ultrasound would be taken on day 28 after embryo transfer to find out the number of gestational sacs and assess the fetal heart activity.

#### **2.2.5. Research's assessment criteria**

- Criteria for assessment of endometrial thickness: Transvaginal ultrasound was taken to reveal the middle longitudinal section of uterus. Image is fixed and endometrial thickness was measured between the two uterine muscle-endometrium border lines.
- Criteria for fertilization assessment: Fertilization is assessed

after 18-20 hours since the time oocyte and sperms were put into culture medium or since the time ICSI was performed. Fertilization was proved if 2 pre-nucleuses were viewed by using inverted microscope.

- Fertilization rate = number of fertilized oocytes/total number of oocytes
- Implantation rate = number of gestational sacs/number of transferred embryos.
- Assessment criteria of biochemical pregnancy:  $\beta$ HCG level was measured on day 14 after embryo transfer.  $\beta$ HCG level under 5 IU/L reveals no pregnancy. Biochemical pregnancy was confirmed if  $\beta$ HCG level  $\geq 5$  IU/L but no gestational sac could be seen on ultrasound.
- Clinical pregnancy: Clinical pregnancy was determined when images of gestational sacs were seen on transvaginal ultrasound 4 weeks after embryo transfer.
- Clinical pregnancy/cycle rate = number of women with clinical pregnancy/number of women underwent **oocyte puncture**.
- Clinical pregnancy/embryo transfer rate = number of women with clinical pregnancy/number of women underwent embryo transfer.
- Multiple pregnancy rate = number of women who had at least 2 gestational sacs with fetal heart activities/number of women who had gestational sacs with fetal heart activities.

## CHAPTER 3

### RESULTS

#### 3.1. EVALUATING THE IVF OUTCOMES IN PATIENTS POOR OVARIAN RESPONSE TO LONG PTOTOCOL STIMULATION AND

##### 3.1.1. Poor response rate in long protocol group

Of 3329 women underwent IVF/ICSI with long protocol ovarian stimulation, there are 372 women who are poor response with

number of oocytes retrieved  $\leq 3$ .

The poor response rate in this group is: 11,2%.

### **3.1.2. Characteristics/features of poor response patient in long protocol group**

#### ***3.1.2.1. Age features:***

Number of women with age of 34-39 accounts for the highest percentage (39,8%). Mean age is  $33,25 \pm 4,53$ , max-age is 44 and min-age is 19.

#### ***3.1.2.2. Basal FSH level distribution***

Women with basal FSH level day 3  $< 10$  IU/l accounts for the highest percentage (89,9%), those with basal FSH level  $>12$  take a percentage of 1,6%. Mean basal FSH level is  $7,53 \pm 2,19$ , the highest is 14 IU/ml and the lowest is 1,2 IU/ml.

#### ***3.1.2.3. AFC distribution in long protocol group***

Patients whose AFC is 5-10 accounts for the highest percentage (59,2%). The smallest number of AFC is 1 and the highest is 24. The mean AFC is  $7,8 \pm 3,8$

### **3.1.3. Ovarian stimulation results in long protocol group**

#### ***3.1.3.1. Total dose of FSH and total number of FSH administration days***

Mean number of FSH administration days is  $10,23 \pm 1,63$ , with the longest FSH administration duration is 16 days and the shortest is 9 days. Mean total dose of FSH is  $2697,19 \pm 754$  with the highest is 4954 IU.

#### ***3.1.3.4. Endometrial thickness and number of oocytes retrieved***

Mean value of Endometrial thickness is  $11,57 \pm 2,36$ . Mean value of number of oocytes retrieved is  $2,36 \pm 0,67$ .

#### ***3.1.3.5. Distribution of number of oocytes***

Number of patients with 2-3 retrieved oocytes accounts for 89%.

Mean value of number of retrieved oocytes is  $2,36 \pm 0,67$ .

### **3.1.4. IVF/ICSI outcomes in women with poor ovarian response to long protocol**

#### ***3.1.4.1. Fertilization and mean value of number of embryo in long protocol group***

Mean value of number of fertilized oocytes is  $1,96 \pm 0,83$ . Mean value of number of embryos is  $1,89 \pm 0,85$ . Of 347 embryo -ransferred patients, the mean value of number of transferred embryos is  $1,87 \pm 0,87$ .

#### ***3.1.4.3. Fertilization rate, implantation rate and clinical pregnancy rate in long protocol group***

**Table 3.14. Fertilization rate, implantation rate and clinical pregnancy rate in long protocol group**

	<b>Total number of oocytes</b>	<b>Total number of fertilized oocytes</b>	<b>Fertilization rate</b>
Long protocol group	879	729	82,94%
	<b>Total number of gestational sacs</b>	<b>Total number of transferred embryos</b>	<b>Implantation rate</b>
	83	694	11,96%
	<b>Non-clinical Pregnancy</b>	<b>Clinical pregnancy</b>	<b>Clinical pregnancy rate</b>
	267	80	29,96%

Of 372 poor responders in long-protocol group, there were 347 women who had embryos transferred. Fertilization rate is 82,94%, implantation rate is 11,96%, clinical pregnancy rate is 29,96%.

#### ***3.1.4.4. Clinical pregnancy rate in total number of transferred embryos in long protocol group***

Clinical pregnancy rate in women with  $\geq 2$  embryos transferred is multiplied 2,83 than that of women with only 1 embryo transferred.

#### ***3.1.4.5. Multiple pregnancy rate in long protocol group***

Of the clinical pregnancies, Women with singleton account for the highest percentage of 96,25%. Multiple pregnancies is only 3,75%.

### 3.1.5. Analysis of correlative factors of poor ovarian response in long protocol group

**Table 3.17. Multiple variables regression logistic analysis of correlative factors of poor ovarian response in long protocol group**

Correlative factors		Poor ovarian response	
		OR	95% CI
Age	< 40	1	2,75-4,98
	≥ 40	3,70	
AFC	> 4	1	2,43-4,17
	≤ 4	3,18	
FSH day 3 (IU/l)	≤ 10	1	2,18-4,73
	> 10	3,21	
E2 day 7 (pg/ml)	> 300	1	1,02-2,28
	≤ 300	1,52	
E2 on hCG day (pg/ml)	> 1000	1	6,37-15,91
	≤ 1000	10,07	

In this long protocol group, multiple variables regression logistic analysis table shows that women with age over 40 have an significantly increased risk of poor ovarian response of 3,70 folds higher than that of women with age < 40 (95%CI, 2,75-4,89). Women with AFC < 4 have an increased risk of poor response of 3,18 times higher than that of women with AFC ≥ 4 significantly (95% CI, 2,43-4,17). Risk of poor ovarian response will increase 1,522 times if E2 level on day 7 < 300 pg/ml in comparison to that of group with E2 level > 300 pg/ml. Women with E2 level on day hCG

< 1000 pg/ml have an increased risk of poor ovarian response of 10,07 times higher than that of women with E2 level on day hCG > 1000 pg/ml (95% CI, 6,37-15,91).

### **3.2. IVF OUTCOMES IN WOMEN WITH POOR OVARIAN RESPONSE TO SHORT PROTOCOL AND SOME CORRELATIVE FACTORS TO POOR OVARIAN RESPONSE IN THIS GROUP.**

#### **3.2.1. Rate of poor ovarian response in short protocol group**

Of 1846 women in short protocol group, there are 578 poor ovarian responders (31,3%) with number of oocytes retrieved.

#### **3.2.2. Characteristics of poor ovarian response patients in short protocol group**

##### ***3.2.2.1. Age distribution***

Women with age of 35-39 take the highest percentage (38,8%). There are no patient with age < 19. Mean age is  $6,85 \pm 4,95$ , with max-age is 48 and min-age is 20.

##### ***3.2.2.2. Basal FSH level in the short-protocol group***

Women with basal FSH level on day 3 < 10 IU/ml account for the highest percentage (79,6%). Women with FSH level day 3 > 12 take the lowest percentage of 9,4%. Mean basal FSH level is  $7,83 \pm 2,86$ , with min-level is 1,2 IU/ml and max-level is 15,5 IU/ml.

##### ***3.2.2.3. AFC distribution in short-protocol group***

Women with AFC of 5-10 take the highest percentage (56,5%). Coming in second place is group of women with AFC < 4 (36,6%). Group with AFC > 10 account for the lowest percentage, with only 6,8%. Mean AFC is  $5,81 \pm 3,08$ , max-AFC is 20 and min-AFC is 1.

#### **3.2.3. Ovarian stimulation results in short-protocol group**

##### ***3.2.3.1. Total dose of FSH and number of FSH injection days***

Mean FSH injection day is  $9,37 \pm 1,06$ , Max-duration is 15 days and min-duration is 8 days. Mean total dose of FSH is  $3063,14 \pm 803,13$ , with the highest total dose is 5400 IU.

### ***3.2.3.2. Endometrial thickness and number of oocytes retrieved***

Mean endometrial thickness value is  $10,91 \pm 2,75$ . Mean number of oocyte retrieved value is  $2,22 \pm 0,73$ .

### ***3.2.3.3. Distribution of number of oocytes retrieved***

Patients who have 2-3 retrieved oocytes account for over 80% in the short-protocol group.

### **3.2.4. IVF outcomes in poor ovarian responders in short protocol group**

#### ***3.2.4.1. Mean value of number of fertilized oocytes, mean value of number of embryos, and mean value of number of transferred embryos***

Mean value of number of fertilized oocytes is  $1,81 \pm 0,86$ , mean value of number of embryos is  $1,77 \pm 0,92$  and mean value of number of transferred embryos is  $1,74 \pm 0,89$ .

#### ***3.1.4.3. Fertilization rate, implantation rate and clinical pregnancy rate in patients in short-protocol group***

**Bảng 3.31. Rate of fertilization, rate of implantation and rate of clinical pregnancy in short-protocol group**

	<b>Total number of retrieved oocytes</b>	<b>Total number of fertilized oocytes</b>	<b>Fertilization rate</b>
Short-protocol	1276	1041	81,58%
	<b>Total number of gestational sacs</b>	<b>Total number of transferred embryos</b>	<b>Implantation rate</b>
	92	1001	9,19%
	<b>Number of non-clinical pregnancies</b>	<b>Number of clinical pregnancies</b>	<b>Clinical pregnancy rate</b>
	441	87	19,72%

Of 578 poor ovarian responders in this group, there are 441 patients who have embryos transferred. Fertilization rate is 81,58%, implantation rate is 9,19% and clinical pregnancy rate is 19,72%.

#### **3.2.4.4. Clinical pregnancy rate in transferred-embryo group**

Clinical pregnancy rate in women with 2 or more than 2 embryos transferred is 2,6 times higher than that of women with only 1 embryo transferred.

#### **3.2.4.5. Multiple pregnancy rate**

Among clinical pregnancies, singleton pregnancies account for the highest percentage of 95,4% and the rest are multiple clinical pregnancies (4,6%).

### **3.2.5. Correlative factors of poor ovarian response in short-protocol group**

#### **Bảng 3.34. Multiple variables regression logistic analysis of correlative factors of poor ovarian response in short-protocol group**

Correlative factors		Poor ovarian response	
		OR	Confidence interval 95% (CI)
Age	< 40	1	1,81-3,58
	≥ 40	2,54	
AFC	> 4	1	1,77-4,94
	≤ 4	2,96	
FSH level on day 3(IU/l)	≤ 10	1	0,33-1,38
	> 10	0,67	
E2 level on day 7(pg/ml)	> 300	1	1,78-3,57
	≤ 300	2,52	
E2 level on day hCG(pg/ml)	> 1000	1	4,18-24,84
	≤ 1000	10,19	

According to the table above, women with age  $\geq 40$  have an significantly increased risk of poor ovarian response of 2,54 times higher than that of women with age  $< 40$  (95%CI, 1,81-3,58). Women with AFC  $< 4$  have an increased risk of poor ovarian response of 2,96 times higher than that of women with AFC  $\geq 4$  (95%



*CI, 1,77-4,94). Women with E2 level on day 7 < 300 pg/ml have an increased risk of poor ovarian response of 2,52 times higher than that of women with E2 level on day 7 > 300 pg/ml. Women with E2 level on hCG day < 1000 pg/ml will increase risk of poor ovarian response to 10,19 times higher than that of women with E2 level on day hCG > 1000pg/ml (95%CI, 4,18-24,84).*

## **CHAPTER 4 DISCUSSION**

### **4.1. DISCUSSION ABOUT IVF RESULTS IN PATIENTS WITH POOR OVARIAN RESPONSE TO LONG-PROTOCOL STIMULATION AND ANALYSIS OF SOME POOR OVARIAN RESPONSE RELATED FACTORS.**

#### **4.1.1. Criteria for poor ovarian response and rate of poor ovarian response in long-protocol group**

Almost researchers used number of oocytes and number of oocytes retrieved to be criteria for assessing poor ovarian response, with number of oocytes on hCG day is under 3-6, or number of oocytes retrieved is under 3-5. This standard has been used widely. Some other authors preferred to use E2 level on hCG day of 300-500pg/ml as poor ovarian response criterion.

Poor ovarian response rate mentioned in medical literature is 5,6-35,1% according to different definition of poor response [102]. Other authors accepted poor ovarian response rate of 9-24% which was quoted from previous published studies.

Our research includes 3329 women with ovarian stimulation by long-protocol for IVF/ICSI at National Center for Assisted Reproductive Technology, National Hospital for Obstetrics and Gynecology. Of these, there are 372 women considered as poor responders by using number of oocytes retrieved  $\leq 3$ -the criterion is being used at the Center. Poor response rate in long protocol group is 11,2%.

#### **4.1.2.Characteristics of women with poor response to ovarian stimulation in long-protocol group**

#### **4.1.2.1. Age**

Table 3.1 shows women with age of 34-39 accounting for the highest percentage (39,8%). Mean age is  $33,25 \pm 4,53$ , max-age is 44 and min-age is 19. This research showed rate of women who have poor ovarian response with their ages  $< 35$  is 60,2%. According to Bùi Quốc Hùng's research in 2009, among poor responders, women with ages  $< 35$  account for 51,3% [95].

Zhen studied 472 poor ovarian responders (less than 4 oocytes retrieved) and 472 normal ovarian responders, the author showed that mean age of the poor response group ( $36,6 \pm 4,2$ ) [92] is significantly higher than that of normal response group ( $33.3 \pm 4,0$ ).

#### **4.1.2.2. Basal FSH level in long-protocol group**

According to Bùi Quốc Hùng's research (2009), of the poor ovarian responders, women with basal FSH level  $< 10\text{IU/L}$  accounts for 79,4% [95]. Basal FSH level  $< 10\text{IU/l}$  has been mentioned in most of studies as normal threshold, however we still see poor ovarian response patients with normal basal FSH level.

In Oudendijk's studies, the author studied the clinical pregnancy rate of 163 women with poor response to ovarian stimulation. The women are classified by their basal FSH level into 2 groups (FSH level  $> 12\text{IU/l}$  and FSH level  $\leq 12\text{IU/l}$ ). The author noted that women with high basal FSH level ( $> 12\text{IU/l}$ ) had a significant lower clinical pregnancy rate than that of women with normal basal FSH level ( $\leq 12\text{IU/l}$ ) (4% versus 14,8%) [83].

#### **4.1.2.3. AFC**

In our study, women with AFC of 5-10 accounts for the highest percentage (59,2%). Mean value of AFC of poor ovarian responders in our study ( $7,8 \pm 3,8$ ) is higher than that of poor ovarian responders in Zhen's study.

In Zhen's study, Mean value of AFC of poor ovarian responders is significantly lower than that of normal ovarian responders ( $4,09 \pm 2,5$  versus  $10,1 \pm 7,2$ ) [92]. However, the author also showed that, one third of women with low value of AFC still had normal ovarian response.

#### **4.1.3. Results of ovarian stimulation in long protocol group**

##### **4.1.3.3. Endometrial thickness and number of oocytes retrieved**

### ***inlong protocol group***

Mean value of endometrial thickness is  $11,57 \pm 2,36$ .

Mean value of number of oocytes retrieved is  $2,36 \pm 0,67$ , max-number is 3 and min-number is 1. According to Bùi Quốc Hùng's study (2009) [95], among poor ovarian responders, mean value of endometrial thickness is  $10,05 \pm 0,16$  and mean value of retrieved oocytes in patients with their age  $< 35$  is  $2,7 \pm 1,1$ . Although the author used different criteria for poor response, the number of oocytes retrieved is similar to that of our study ( $< 3$  oocytes).

In poor ovarian responders, we found out that number of oocytes had role in prognosis of clinical pregnancy. Oudendijk studied clinical pregnancy rate of poor ovarian responders, he showed that clinical pregnancy rate of the women who have 1, 2, 3, 4 oocytes retrieved is 2,3%, 4,3%, 11,5% and 15,9%, respectively ( $p < 0,05$ ).

Among poor ovarian responders in his study, Gaast show that the clinical pregnancy rate of women who have 1, 2, 3, 4 and 5 oocytes retrieved is 7%, 11,7%, 15,6%, 18,6% and 21,7%, respectively.

#### **4.1.4. IVF/ICSI outcomes in women with poor response to long-protocol ovarian stimulation**

##### ***4.1.4.1. IVF outcomes and number of oocytes retrieved in long-protocol group***

Mean value of number of oocytes retrieved is  $1,96 \pm 0,83$ . Mean value of number of embryos transferred is  $1,89 \pm 0,85$ . Of 347 women who had embryos transferred, mean value of number of embryos transferred is  $1,87 \pm 0,87$ . There were 25 women with no embryos transferred because of failure of fertilization or fertilized oocytes could not develop into embryo stage.

In Vũ Minh Ngọc's study of women who had ovaries stimulated by long-protocol, she showed that mean value of number of fertilized oocytes is  $7,1 \pm 4,3$ , mean value of number of embryos is  $6,7 \pm 3,9$  and mean value of number of embryos transferred is  $3,8 \pm 1,1$ .

In our study, mean value of number of embryos transferred in long-protocol group is lower than that in Vũ Minh Ngọc' study due to lower number of oocytes retrieved and embryos.

#### ***4.1.4.2. Fertilization rate, implantation rate and clinical pregnancy rate in long-protocol group***

Although the women had low number of oocytes retrieved (1-3 oocytes), they had a relatively high fertilization rate of 82,94%. Phạm Như Thảo saw mean value of fertilization rate in long protocol group is  $82,2 \pm 23,9\%$ .

Zhen (2008) [92] gave the clinical pregnancy rate of poor ovarian responders with number of oocytes retrieved  $\leq 3$  is 14,8% in comparison to that of normal ovarian responders is 36,7%.

In our study, women with their age  $< 35$  and with normal basal FSH level  $< 10$  IU/l, the implantation rate is 1,96%, lower than that in Nguyễn Xuân Hợi's study (15,4%) [97].

#### **4.1.5. Factor related to poor ovarian response in long-protocol group**

**Age:** In long protocol group, multiple variables regression logistic analysis table shows that women with age  $> 40$  have a significantly increased risk of poor response of 3,70 times higher than that of women with age  $\leq 40$  (95% CI, 2,75-4,89).

Zhen's study showed that clinical pregnancy rate of poor ovarian response women with age  $> 40$  in long protocol group (2,8%) is significantly lower than that of women with age  $\leq 40$  (18,5%) ( $p < 0,001$ )[92].

**AFC:** Women with less than 4 antral follicles had a significant increased risk of poor ovarian response of 3,18 times higher than that of women with 4 or more antral follicles (95% CI, 2,43-4,17). Women with AFC  $< 4$  are related to poor ovarian response [16] and had a higher rate of cycle cancellation than that of women with AFC  $\geq 4$  (41% versa 6,4%) , lower clinical pregnancy rate (24% versa 58%). However, AFC is not pregnancy prognosis factor as it defined

number of oocytes only while pregnancy depends on both quantity and quality of oocytes.

**Basal FSH level on day:** *Women with FSH day 3 > 10 IU/l have an increased risk of poor ovarian response of 3,21 times higher than that of women with FSH day 3 ≤ 10IU/l. Pearson et al saw that women with FSH day 3 ≥ 25 IU/l or women over 44 years old nearly had no chance of getting pregnancy when they underwent assisted reproductive technology.*

However, Nahum [68], Ng Hsieh [69], proved that AFC had a better prognosis value for poor ovarian response than age and FSH level on day 3 and AFC had a relation to number of oocytes retrieved.

**E2 level:** *Women with E2 level on day 7 < 300 pg/ml had an increased risk of poor ovarian response of 1,52 times than that of women with E2 level on day 7 > 300pg/ml. In particular, women with E2 level on day hCG < 1000pg/ml had an increased risk of poor ovarian response of 10,07 times higher than that of women with E2 level on day hCG > 1000pg/ml (95%CI, 6,37-15,91). These are similar to Nguyen Xuan Hoi findings. In conclusion, age. 40, AFC < 4 and E2 on day 7 < 300pg/ml and E2 on day hCG < 1000 pg/ml is related to poor ovarian response in long-protocol group.*

## **4.2. IVF OUTCOMES IN WOMEN WITH POOR OVARIAN RESPONSE AND SOME CORRELATIVE FACTORS OF POOR OVARIAN RESPONSE IN SHORT-PROTOCOL GROUP**

### **4.2.1. Poor ovarian response rate in short-protocol group**

In 1846 women undergoing IVF in National Center for Assisted Reproductive Technology who had ovarian stimulation with short-protocol, there are 578 poor ovarian responders with number of oocytes retrieved < 3. Rate of poor ovarian response in short protocol group is 31,3%.

In short-protocol, GnRHa is administered in follicular phase at the same time with FSH use. The most important advantage of short-protocol is that the ovaries are not over-suppressed and they are

stimulated to secrete endogenous gonadotropin which improves the effectiveness of exogenous gonadotropin. Therefore, short-protocol is usually used for women with high risk of poor ovarian response.

#### **4.2.2. Characteristics of women in short-protocol group**

##### ***4.2.2.1. Age distribution***

Mean age is  $36,85 \pm 4,95$  which is higher than that in long protocol group ( mean age is  $33,25 \pm 4,53$ ). Short-protocol is usually used for advanced women as age is a prognosis factor for poor ovarian response. In Bui Quoc Hung's study (2009), mean age of poor responders in the whole group of short-protocol and long-protocol is  $35,5 \pm 5,5$ .

##### ***4.2.2.2. Basal FSH level distribution in short protocol group***

Mean value of basal FSH level in short-protocol group is  $7,83 \pm 2,86$  and is higher than that in long-protocol group ( $7,53 \pm 2,19$ ). Women with basal FSH level  $> 12$  IU/l accounts for 9,4% in short-protocol group, which is higher than that of women in long-protocol group (1,6%) (Table 3.2 and table 3.22). According to Pham Nhu Thao's study, basal FSH level in short-protocol group is  $6,87 \pm 1,9$  and in long-protocol group is  $7,02 \pm 1,93$ . These differences is due to different criteria for patient selection in these studies

##### ***4.2.2.3. AFC distribution in short-protocol group***

AFC is an important prognosis factor for ovarian response. Women with AFC  $< 4$  accounts for 36,6% in short-protocol group in comparison to 20,4% in long-protocol group.

Nguyen Xuan Hoi (2009) studied about some prognosis factors ovarian response in long-protocol [82] and he showed that: women with AFC  $\leq 4$  had a significant lower number of oocytes retrieved than that of women with AFC  $> 4$  (5,18 versa 8,11,  $p < 0,05$ ).

#### **4.2.3. Results of ovarian stimulation in short-protocol group**

##### ***4.2.3.3. Endometrial thickness and number of oocytes retrieved in short-protocol group***

Mean value of endometrial thickness and mean value of number of oocytes retrieved in short-protocol group is  $10,91 \pm 2,75$  and 2,22

$\pm 0,73$  respectively, which are similar to those in long-protocol group. It should be noted that although in our study, poor responders had lower number of oocytes retrieved, their mean value of endometrial thickness ( $10,5 \pm 1,8$  and  $10,6 \pm 1,8$  in short-protocol group and long-protocol group respectively) is similar to that of normal responders in Pham Nhu Thao's study.

Mean value of number of oocytes retrieved is  $2,22 \pm 0,73$  and  $2,36 \pm 0,67$  in short-protocol and long-protocol group, respectively. In fact, women in long-protocol group usually have more oocytes retrieved than women in short-protocol. According to Pham Nhu Thao's study, mean value of number of oocytes retrieved in short-protocol ( $5,8 \pm 3,5$ ) is significantly lower than that in long-protocol ( $6,5 \pm 3,8$ ). In our study, however, women in both protocol group are poor responders with number of oocytes retrieved is under 3.

#### **4.2.4. IVF outcomes in poor responders in short-protocol**

##### ***4.2.4.1. IVF outcomes and mean value of number of transferred embryos***

Mean value of number of fertilized oocytes is  $1,81 \pm 0,86$ , mean value of number of embryos is  $1,77 \pm 0,92$  and mean value of number of transferred embryos is  $1,74 \pm 0,89$ . The low number of retrieved oocytes leads to lower number of embryos transferred. That's the reason why mean value of number of embryos transferred in our study is lower than that in the previous study ( $3,8 \pm 1,1$ ).

##### ***4.1.4.2. Fertilization rate, implantation rate and clinical pregnancy rate in short-protocol group***

Table 3.31 shows that fertilization rate of poor responders to ovarian stimulation in short-protocol group is 81,58%, lower than that of normal responders in the same protocol in Pham Nhu Thao's study (83,5%) [96]. In this study, fertilization rate of poor responders in short-protocol group is also lower than that in long-protocol group (82,94%, table 3.13).

Implantation rate: Table 3.31 shows that implantation rate is 9,19%. Low implantation rate leads to low pregnancy rate. The implantation rate of poor responders in our study is much lower than

that of normal responders (with age < 35) in Nguyen Xuan Hoi's study (9,19 % versa 15,4%).

Clinical pregnancy rate: Table 3.31 shows that clinical pregnancy rate of poor responders is very low (19,72%). Table 3.1.3 reveals that clinical pregnancy rate of poor responders in long-protocol group is higher than that in short-protocol group (29,96% versa 19,72%). In Pham Nhu Thao's study [96], clinical pregnancy rate in long-protocol group is higher than that in short-protocol group (40% versa 28,8%). In fact, women who are administered with short-protocol are with low ovarian reserve and high risk of poor response to ovarian stimulation that leads to low clinical pregnancy rate in short-protocol group in these study.

#### **4.2.5. Some correlative factors of poor response to ovarian stimulation in short-protocol group**

Age > 40, AFC < 4, E2 level on day 7 < 300 pg/ml and E2 level on day hCG < 1000 pg/ml are high risk factors of poor response to ovarian stimulation. This study has proved that factors as advanced age (over 40) and AFC < 4 are strongly correlative to poor ovarian response in both short-protocol and long-protocol.

Nguyen Xuan Hoi [81] proved that E2 level on day 7 of FSH and E2 level on day hCG are 2 important prognosis factors of poor response to ovarian stimulation.

In addition, Zhen [92] also proved that women with history of previous ovarian operation have a significantly higher risk of poor response to ovarian stimulation when they undergo IVF/ICSI (13,6% so với 2,8%).

## **CONCLUSION**

### **1. IVF outcomes in poor responders to ovarian stimulation in long-protocol group and some correlative factors**

#### ***1.1. Poor ovarian response rate in long-protocol group***

Of the 3329 women undergoing IVF/ICSI at National Center



for Assisted Reproductive Technology, there are 372 poor responders with number of oocytes retrieved  $\leq 3$ . Poor response rate is 11,2% in long-protocol group.

### ***1.2. Patients' characteristics in long-protocol group***

- Mean age is  $33,25 \pm 4,53$ . Mean value of basal FSH level is  $7,53 \pm 2,19$ . Mean value of AFC is  $7,8 \pm 3,8$

### ***1.3. Results of ovarian stimulation in poor responders in long protocol group***

- E2 level on day hCG is  $1435,33 \pm 1046,59$ . Mean value of endometrial thickness is  $11,57 \pm 2,36$ . Mean value of number of oocytes retrieved is  $2,36 \pm 0,67$ .

### ***1.4. IVF outcome of poor responders in long-protocol group***

- Fertilization rate is 82,94%. Implantation rate is 11,96%. Clinical pregnancy rate is 29,96%.

### ***1.5. Correlative factors of poor response to ovarian stimulation in long-protocol group***

- Women with age  $\geq 40$  have a significant increased risk of 3,70 times higher than that of women with age  $< 40$  (95% CI: 2,75-4,89).
- Women with AFC  $< 4$  have an increased risk of poor ovarian response of 3,18 times higher than that of women with AFC  $\geq 4$  (95% CI: 2,43-4,17).
- Women with E2 level on hCG day  $< 1000$  pg/ml have an increased risk of poor ovarian response of 10,07 times higher than that of women with E2 level on day hCG  $\geq 100$ pg/ml (95% CI: 6,37-15,91).

## **2. IVF outcomes of poor responders to ovarian stimulation in and some correlative factors of poor ovarian stimulation in short-protocol group**

### ***2.1. Poor ovarian response rate in short-protocol group***

Of these 1846 women who underwent IVF/ICSI at National

Center for Assisted Reproductive Technology, there were 578 poor responders with number of oocytes retrieved  $\leq 3$ . Poor ovarian response rate is 31,3%.

## ***2.2. Characteristics of poor responders in short-protocol group***

- Mean age is  $36,85 \pm 4,95$ . Mean value of basal FSH level is  $7,83 \pm 2,86$ . Mean value of AFC is  $5,81 \pm 3,08$ .

## ***2.3. Results of ovarian stimulation in short-protocol***

- Mean value of E2 level on day hCG is  $2058 \pm 1590$ . Mean value of endometrial thickness is  $10,91 \pm 2,75$ . Mean value of number of oocytes retrieved is  $2,22 \pm 0,73$ .

## ***2.4. IVF/ICSI outcomes of poor responders in short-protocol group***

- Fertilization rate is 81,58%. Implantation rate is 9,19%. Clinical pregnancy rate is 19,72%.

## ***2.5. Correlative factors of poor response to ovarian stimulation in short-protocol group***

- Women with age  $\geq 40$  have a significantly increased risk of poor ovarian response of 2,54 times higher than that of women with age  $< 40$  (95% CI, 1,81-3,58).
- Women with AFC  $< 4$  have an increased risk of poor ovarian response of 2,96 higher than that of women with AFC  $\geq 4$  (95% CI, 1,77-4,94).
- Women with E2 level on hCG day  $< 1000$  pg/ml have an increased risk of poor ovarian response of 10,19 times higher than that of women with E2 level on hCG day  $\geq 1000$  pg/ml (95% CI, 4,18-24,84).

## **RECOMMENDATION**

1. Age, AFC, E2 level on day hCG should be used as factors for prognosis of poor ovarian response before and during ovarian stimulation process.

2. There must be RCTs to be done in order to find out the most suitable protocol used for poor ovarian responders.