

ĐẶT VẤN ĐỀ

Một trong các quy trình quan trọng của thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) là khâu kích thích buồng trứng (KTBT). Dưới tác động của thuốc KTBT, khoảng 80% các chu kỳ có đáp ứng buồng trứng phù hợp, 5-10% có xu hướng quá kích buồng trứng, nhưng có khoảng 10-20% buồng trứng đáp ứng kém hoặc hoàn toàn không đáp ứng. Tỷ lệ buồng trứng đáp ứng kém trong TTTON xảy ra vào khoảng 9 – 24%. Hậu quả làm giảm số noãn thu được, giảm số phôi chuyển, giảm tỷ lệ thành công và làm tăng chi phí điều trị.

Những bằng chứng thực nghiệm và lâm sàng chứng tỏ vai trò của LH trong sự phát triển nang noãn tối ưu, trưởng thành hoàn toàn nang noãn và gây phóng noãn. Các nghiên cứu (NC) cũng chỉ ra rằng bổ sung LH cho nhóm buồng trứng đáp ứng kém làm tăng tỷ lệ thành công của các chu kỳ TTTON trên nhóm bệnh nhân này. Tuy nhiên các NC khác nhau đưa ra những kết quả khác nhau do cách lựa chọn đối tượng NC, thiết kế NC và cỡ mẫu khác nhau nên vẫn chưa thống nhất được phương pháp nào thực sự hiệu quả.

Trung tâm Hỗ trợ sinh sản (HTSS) - Bệnh viện Phụ Sản Trung ương (BVPSTU) là một trung tâm TTTON lớn nhất miền Bắc. Tỷ lệ đáp ứng kém ở bệnh nhân dùng phác đồ dài là 21%. Phác đồ ngắn agonist kết hợp với FSH đơn thuần hoặc bổ sung LH là những lựa chọn đầu tay với nhóm bệnh nhân có tiền sử hoặc có nguy cơ đáp ứng kém. LH có thể là LH tái tổ hợp, cũng có thể từ hMG (human Menopausal Gonadotropin). Trên thị trường hiện nay không có chế phẩm LH tái tổ hợp đơn thuần mà chỉ có chế phẩm FSH kết hợp với LH tái tổ hợp theo tỷ lệ 2:1 có giá thành cao. Vì vậy LH có trong hMG là một lựa chọn khi cần phải bổ sung LH. Tuy nhiên việc sử dụng LH có trong hMG cũng còn nhiều tranh cãi và còn phụ thuộc vào kinh nghiệm riêng của từng bác sỹ. Hiệu quả của LH với nhóm đáp ứng kém sẽ ra sao? Bổ sung LH có làm tăng nguy cơ gây hoàng thể hoá sớm không? LH có ảnh hưởng đến NMTC và tỷ lệ có thai như thế nào? Để trả lời những câu hỏi trên, nhằm tìm ra phác đồ KTBT có hiệu quả đối với nhóm có buồng trứng đáp ứng kém trong thụ tinh trong ống nghiệm chúng tôi tiến hành NC: **“Nghiên cứu hiệu quả của phác đồ ngắn/hMG và phác đồ ngắn/rFSH để xử trí buồng trứng đáp ứng kém trong TTTON”** với các mục tiêu sau:

1. **Đánh giá hiệu quả của phác đồ ngắn/hMG và phác đồ ngắn/rFSH để xử trí buồng trứng đáp ứng kém trong thụ tinh ống nghiệm tại BVPSTU.**
2. **Phân tích một số yếu tố liên quan đến kết quả KTBT - TTTON của hai phác đồ này.**

Ý NGHĨA THỰC TIỄN VÀ ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Nghiên cứu đánh giá hiệu quả của phác đồ ngắn/hMG và phác đồ ngắn/rFSH để xử trí buồng trứng đáp ứng kém trong TTTON. Phác đồ ngắn/hMG cho kết quả tốt hơn so với phác đồ ngắn/rFSH về số noãn trung bình, chất lượng phôi độ 3, số phôi đông, số chu kỳ có phôi đông. Kết quả này giúp tăng cơ hội thành công của nhóm có buồng trứng đáp ứng kém trong TTTON. Phác đồ ngắn/hMG là phác đồ hướng tới bệnh nhân với mục đích an toàn, hiệu quả và kinh tế.
2. Nghiên cứu chứng minh việc sử dụng phác đồ ngắn bổ sung LH có trong hMG với liều 75IU/ngày không làm ảnh hưởng đến chất lượng noãn, độ dày và hình dạng niêm mạc tử cung, không gây hiện tượng hoàng thể hoá sớm.
3. Nghiên cứu đã cho thấy độ dày niêm mạc tử cung, nồng độ P4 ngày hCG và chất lượng phôi là các yếu tố liên quan đến cả tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ thai lâm sàng.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Ngoài phần đặt vấn đề và kết luận, luận án gồm 4 chương: Chương 1: Tổng quan tài liệu, 36 trang; Chương 2: Đối tượng và phương pháp NC, 17 trang; Chương 3: Kết quả NC, 16 trang; Chương 4: Bàn luận, 34 trang. Luận án có 12 hình, 26 bảng, 8 biểu đồ, 3 sơ đồ, 133 tài liệu tham khảo (28 tài liệu tiếng Việt, 105 tài liệu tiếng Anh).

Chương I. TỔNG QUAN

1.1. Khái niệm về “cửa sổ LH” trong KTBT

1.1.1. Vai trò của LH trong một chu kỳ phát triển nang noãn tự nhiên

LH được tổng hợp bởi các tế bào hướng sinh dục ở thùy trước tuyến yên. Sự tiết LH bình thường phụ thuộc vào nhịp điệu chế tiết sinh học của GnRH, được cân bằng bởi cơ chế feedback âm và dương. Nồng độ estrogen cao ở pha nang noãn sẽ tạo feedback dương và nồng độ progesterone cao ở pha hoàng thể sẽ tạo feedback âm lên sự chế tiết LH. Như vậy, nếu nồng độ LH dưới mức tối thiểu cần thiết, thì nồng độ estrogen tổng hợp sẽ không đầy đủ cho sự phát triển của nang noãn và của NMTC.

Sự phóng noãn: Đỉnh LH khởi phát một chuỗi các sự kiện dẫn đến sự phóng noãn: Đỉnh LH kích thích tiếp tục phân chia giảm nhiễm của noãn, sự hoàng thể hoá của các tế bào hạt, sự tổng hợp progesteron và prostaglandin trong nang. Progesteron làm tăng hoạt động của các men ly giải cùng với prostaglandin làm vỡ nang. Đỉnh FSH ở giữa chu kỳ làm cho noãn được tự do khỏi nang noãn, chuyển plasminogen thành enzym ly giải protein, plasmin.

LH kích thích sự tổng hợp androgen ở tế bào vỏ, được vận chuyển qua tế bào hạt, là tiền chất tổng hợp estrogen ở tế bào hạt; làm buồng trứng tăng nhạy

cảm với FSH; trưởng thành nang noãn; phóng noãn; gia tăng khả năng hoàng thể hoá của nang noãn khi tiếp xúc với hCG; thụ thể LH còn được tìm thấy trên NMTC, do đó LH có vai trò trong quá trình làm tổ của phôi.

1.1.2. Khái niệm về cửa sổ LH trong KTBT

Các phác đồ KTBT trong TTTON đều ức chế LH nội sinh, do đó về mặt lý thuyết một số trường hợp cần bổ sung LH. Thực tế có khoảng 10-20% bệnh nhân đáp ứng không phù hợp với các phác đồ KTBT hiện sử dụng được cho là thiếu LH. Tuy nhiên đối tượng nào có lợi ích từ bổ sung LH và bổ sung LH như thế nào vẫn còn được tranh luận nhiều. Các NC nhận thấy:

- LH thấp <1,2 mIU/ml: Sự phát triển nang noãn bị giảm, giảm tổng hợp hormone steroid, không có sự trưởng thành noãn hoàn toàn, tỷ lệ có thai thấp.

- LH cao >5mIU/ml: Thụ thể LH mất đi do quá trình điều hoà giảm thụ thể, ức chế sự tăng trưởng của tế bào hạt, làm ảnh hưởng đến kết quả của TTTON, tỷ lệ thụ tinh và tỷ lệ làm tổ kém và tỷ lệ có thai kém.

- 1,2mIU/ml < LH < 5mIU/ml: Sự phát triển nang noãn tối ưu và trưởng thành noãn hoàn toàn.

1.1.3. Các đối tượng cần bổ sung LH:

- Suy buồng trứng trung tâm (nhóm 1 theo phân loại không phóng noãn của Tổ chức y tế Thế giới)

- Tiền sử buồng trứng đáp ứng kém (<4 noãn với KTBT với phác đồ chuẩn, liều FSH tối thiểu 300IU/ngày)

- Đáp ứng buồng trứng không tối ưu trong chu kỳ đang điều trị: ngày 6 FSH (không có nang >10mm, E2 < 200pg/ml, NMTC < 6mm)

- Tuổi ≥ 35

1.2. Các phác đồ KTBT trong TTTON

1.2.1. 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 kết quả KTBT và tỷ lệ thành công.

1.2.2. 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. Có hai phác đồ KTBT phổ biến, đó là phác đồ dài và phác đồ ngắn.

1.2.3. Phác đồ GnRH antagonist + gonadotropins

GnRH antagonist được sử dụng để KTBT trong HTSS giúp ngăn ngừa được đỉnh LH. Phác đồ này có thời gian KTBT ngắn hơn, lượng thuốc sử dụng ít hơn so với phác đồ dài.

1.3. BUỒNG TRỨNG ĐÁP ỨNG KÉM

1.3.1. Khái niệm:

Buồng trứng đáp ứng kém trong TTTON là tình trạng số nang noãn vượt trội vào ngày tiêm hCG và số noãn chọc hút được thấp. Hiện nay vẫn chưa có sự

thống nhất trong y văn về tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng kém (low responder, poor responder). Tuy nhiên nhiều tác giả đã sử dụng một số ngưỡng sau để đánh giá buồng trứng đáp ứng kém:

- Có < 4 nang noãn vào ngày tiêm hCG.
- hoặc hàm lượng E2 <500 pg/ml vào ngày tiêm hCG.
- hoặc chọc hút được < 4 noãn.

Buồng trứng đáp ứng kém thường xảy ra ở những phụ nữ lớn tuổi (trên 35 tuổi), hàm lượng FSH cơ bản 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 tiểu khung nặng hoặc bị lạc NMTC nặng.

1.3.2. Nguyên nhân

Tất cả những nguyên nhân gây nên giảm dự trữ buồng trứng như: tuổi, tiền sử phẫu thuật tại buồng trứng hoặc tiểu khung, lạc NMTC, u xơ tử cung... là những nguyên nhân dẫn đến buồng trứng đáp ứng kém. Tuy nhiên có một nhóm bệnh nhân có dự trữ buồng trứng bình thường nhưng buồng trứng vẫn kém đáp ứng.

1.3.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Chẩn đoán buồng trứng đáp ứng kém dựa vào sự hiện diện của 1 trong 2 dấu hiệu sau:

- Số lượng nang noãn trên siêu âm ngày tiêm hCG hay số noãn chọc hút được dưới 4 nang.
- Nồng độ E2 ngày 6 của KTBT < 200pg/ml hoặc nồng độ E2 ngày tiêm hCG < 500pg/ml.

1.3.4. Phân loại đáp ứng kém: Bệnh nhân đáp ứng kém thường ở một trong ba nhóm sau:

- Bệnh nhân có tiền sử buồng trứng đáp ứng kém mà nồng độ FSH cơ bản trong giới hạn bình thường
- Bệnh nhân trẻ tuổi nhưng có nồng độ FSH cơ bản cao kéo dài
- Bệnh nhân lớn tuổi và có nội tiết bất thường

Trong ba nhóm trên chỉ có 2 nhóm đầu khi thay đổi phác đồ điều trị mới có khả năng cải thiện tỷ lệ thành công. Với nhóm thứ 3 thì phương án điều trị hiệu quả nhất cho những trường hợp này là kỹ thuật TTTON xin noãn.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bao gồm những bệnh nhân làm TTTON tại Trung tâm HTSS, BVPSTU trong thời gian từ tháng 1 năm 2012 đến tháng 6 năm 2013.

* Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Nhóm có tiền sử buồng trứng đáp ứng kém trong TTTON:
(số nang trên siêu âm ngày tiêm hCG ≤ 4 nang, chọc hút ≤ 4 noãn)

- Nhóm có nguy cơ đáp ứng kém khi có 1 trong các dấu hiệu sau:
 - Tuổi ≥ 35
 - AFC (Antral Follicle Count- Siêu âm đếm nang thứ cấp) < 5 nang
 - FSH cơ bản > 10 mIU/ml

* **Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Tuổi > 40
- Có tiền sử phẫu thuật ở buồng trứng
- Lạc NMTC ở buồng trứng và tử cung
- Có bất thường ở tử cung: u xơ tử cung, tử cung xơ hoá, dính buồng tử cung
- Tinh dịch đồ của chồng bất thường
- Số lần làm TTON ≥ 3

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế: thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh hai phác đồ

2.2.2. Cỡ mẫu: theo công thức tính cỡ mẫu cho NC can thiệp của WHO [92]

$$N = \frac{\left\{ Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

- N = số lượng đối tượng cho mỗi nhóm
- Mức ý nghĩa: $\alpha = 5\%$, $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$
- Độ mạnh: $1-\beta=80\%$, $Z_{1-\beta} = 0,84$
- P1= 42,3%: tỷ lệ thai lâm sàng phác đồ agonist/hMG theo NC của Kolibianakis (2007 tại Bilbao- Spain) [93].
- P2= 30% tỷ lệ thai lâm sàng của phác đồ agonist/rFSH theo NC của Marr R, Scholcaraft (2004 tại Colorado – USA) [94].
- $P = (P_1 + p_2)^2/2 = (0,42+ 0,3)^2/2 \sim 0,26$

Thay số ta có N= 93

Dự kiến tỷ lệ hủy bỏ điều trị là 15%.

Như vậy, NC sẽ lấy cỡ mẫu là 110 BN cho mỗi phác đồ.

2.2.3. Các phương tiện và vật liệu nghiên cứu

2.2.3.1. Các thuốc được sử dụng trong nghiên cứu

- **GnRH agonist:** GnRH agonist được sử dụng trong NC này là triptorelin. Biệt dược của triptorelin là Diphereline® do công ty Beaufour Ipsen của Pháp sản xuất và phân phối. Thuốc được tiêm dưới da với liều 0,1 mg vào ngày 2 của vòng kinh, 0,5mg/ngày từ ngày 3 của vòng kinh.
- **FSH tái tổ hợp (rFSH):** rFSH được sử dụng là Gonal- F® (sản xuất bởi Laboratoires Serono S.A., Thụy Sĩ, phân phối tại Việt Nam bởi Merk-Serono) hàm lượng 75IU, 300IU, 450IU hoặc Puregon® (sản xuất bởi Organon, Hà Lan, phân phối tại Việt Nam bởi MSD) hàm lượng 50IU,

100IU, 300IU, 600IU. Sử dụng rFSH bằng đường tiêm dưới da.

- **hMG (Human Menopausal Gonadotropins -hMG):** hMG được sử dụng trong NC là Menogon (Hãng sản xuất và phân phối - Ferring), hàm lượng 75 IU (FSH:LH = 1:1) [47]. Sử dụng đường tiêm bắp.
- **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 5000 IU-10000 IU. Sử dụng hCG bằng đường tiêm bắp.
- **Progesterone (P4):** được sử dụng để hỗ trợ pha hoàng thể là Utrogestan® do công ty Tedis của Pháp sản xuất có hàm lượng là 100mg, 200 mg. Sử dụng Utrogestan bằng đường đặt trong âm đạo với liều dùng là 600 mg mỗi ngày.

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 TTON, mỗi cặp vợ chồng đều được khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cơ bản

2.2.4.2. Các phác đồ KTBT

• Nhóm hMG (Phác đồ ngắn/hMG)

- Bệnh nhân có kinh ngày 2 xét nghiệm LH, E2, P4 và siêu âm.
- Tiêm dưới da Diphereline 0,1mg vào ngày 2 của chu kỳ kinh.
- Từ ngày 3 của chu kỳ kinh, tiêm dưới da ½ ống Diphereline 0,1mg và hMG. Liều khởi đầu FSH 300IU/ngày (225IU rFSH + 75IU hMG).

• Nhóm rFSH: Phác đồ ngắn/rFSH

- Bệnh nhân có kinh ngày 2 xét nghiệm LH, E2, P4 và siêu âm.
- Tiêm dưới da Diphereline 0,1mg vào ngày 2 của chu kỳ kinh.
- Từ ngày thứ 3 của chu kỳ kinh, tiêm dưới da ½ ống Diphereline 0,1mg và rFSH. Liều khởi đầu của rFSH là 300IU/ngày.

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.

- Siêu âm nang noãn vào các thời điểm: ngày 8, ngày 10 hoặc ngày 11... sau khi tiêm rFSH. Khi có ít nhất một nang noãn có đường kính ≥ 18 mm trên siêu âm thì tiêm bắp hCG 10000 IU để trưởng thành noãn.
- Xét nghiệm các chỉ số nội tiết E2, LH, P4 vào các thời điểm: ngày 2, ngày 7, ngày 10 sau khi tiêm FSH và ngày tiêm hCG.

2.2.4.4. Hút noãn

Hút noãn được tiến hành sau khi tiêm hCG 34-36 giờ.

2.2.4.5. Chuẩn bị tinh trùng

Người chồng kiêng xuất tinh 3 - 5 ngày và lấy tinh trùng vào ngày người vợ chọc hút noãn, 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: ICSI: Phương pháp thụ tinh bằng cách tiêm tinh trùng vào bào tương của noãn

2.2.4.7. Chuyển phôi vào buồng tử cung: Chuyển phôi vào buồng tử cung 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 600 mg, bắt đầu ngay sau hút noãn.

2.2.4.9. Xác định có thai

Định lượng β 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

- **Đánh giá BMI:** BMI = cân nặng(kg)/chiều cao² (m): (1) BMI: < 18,5: thấp cân; (2) BMI: 18,5-22,9: bình thường; (3) BMI: \geq 23: dư cân.
- **Tiêu chuẩn về tình dục đồ bình thường:** WHO 1999
- **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 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:** 16-18 giờ sau khi 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 ICSI.
- **Đánh giá chất lượng phôi: Tiêu chuẩn Ariff Bongso [98]**
- **Xác định tỷ lệ làm tổ** = tổng số túi ối/tổng số phôi chuyển.
- **Xác định có thai sinh hóa:** Định lượng β hCG trong máu 2 tuần sau chuyển phôi. Nếu β hCG < 25 IU/l là không có thai. Thai sinh hóa là khi có thai xác định bằng β hCG \geq 25 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 3 tuần.
- **Tỷ lệ thai lâm sàng/chuyển phôi** = số trường hợp có thai lâm sàng/số trường hợp chuyển phôi.
- **Buồng trứng đáp ứng kém:** khi có \leq 4 nang noãn có kích thước \geq 14 mm vào ngày tiêm hCG hoặc có \leq 4 noãn sau khi chọc hút.
- **Đáp ứng bình thường với KTBT:** là các trường hợp không có các dấu hiệu của hội chứng quá kích buồng trứng và không bao gồm các trường hợp đáp ứng kém.

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. TÍNH ĐỒNG NHẤT CỦA HAI PHÁC ĐỒ

Bảng 3.1. Tính đồng nhất của hai phác đồ về đặc điểm đối tượng NC

Đặc điểm chung	Nhóm hMG		Nhóm rFSH		P
	n	(%)	n	(%)	
Tuổi trung bình (năm)	34,2 \pm 4,3		35,1 \pm 5,7		0,9
FSH cơ bản (IU/L)	8,3 \pm 4,9		8,0 \pm 2,7		0,4
BMI	20,6 \pm 2,1		20,1 \pm 1,9		0,9
AFC (nang)	6,4 \pm 2,0		5,8 \pm 1,9		0,7

Bảng 3.2. Tính đồng nhất của hai phác đồ về đặc điểm NC

Đặc điểm chung	Nhóm hMG		Nhóm rFSH		P
	n	(%)	n	(%)	
Nguyên nhân					
Lớn tuổi	21	19,1	23	20,9	0,8
Giảm DTBT	32	29,1	27	24,5	
Phối hợp	43	39,1	44	40,0	
Tiền sử đáp ứng kém					
Không	34	30,9	33	30	0,9
Có	76	69,1	77	70	

3.2. ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA HAI PHÁC ĐỒ

Bảng 3.3. Đánh giá kết quả KTBT

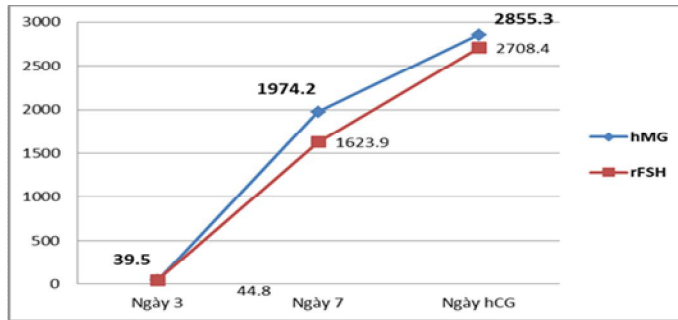
Đặc điểm chu kỳ KTBT-TTON	Nhóm hMG		Nhóm rFSH		P
	n	(%)	n	(%)	
Tỷ lệ thai lâm sàng	18	16,4	15	13,6	0,72
Tỷ lệ huỷ chu kỳ	6	5,5	5	4,6	0,63
Tỷ lệ đáp ứng kém	35	31,18	41	37,27	0,58
Tỷ lệ thụ tinh trung bình					

Bảng 3.4. Đánh giá kết quả KTBT

Đặc điểm chu kỳ KTBT-TTON	Nhóm hMG		Nhóm rFSH		P
	n	(%)	n	(%)	
Số ngày tiêm FSH (IU/L)	9,11 \pm 0,69		9,41 \pm 0,93		0,34
Tổng liều FSH (IU/L)	3063,75 \pm 387,04		3586,36 \pm 462,02		0,05
NMTC trung bình (mm)	10,79 \pm 2,2		11,65 \pm 3,4		0,15
Số noãn trung bình	5,44 \pm 2,59		4,77 \pm 2,35		0,32
số noãn thụ tinh TB	81,04 \pm 20,20		76,45 \pm 27,63		0,61

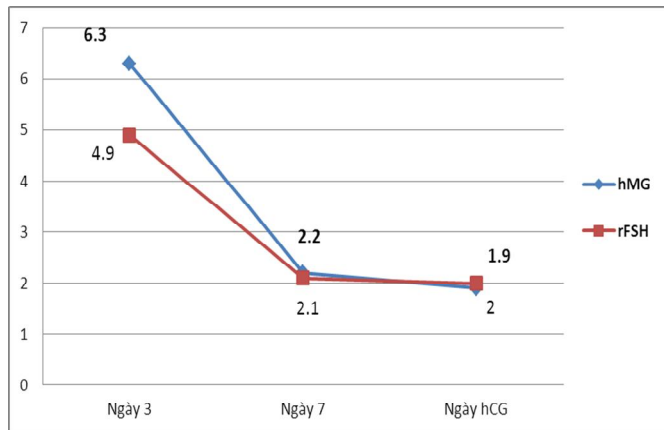
3.3. THEO DÕI SỰ BIẾN ĐỔI NỘI TIẾT TRONG QUÁ TRÌNH KTBT

E2
(pg/ml)



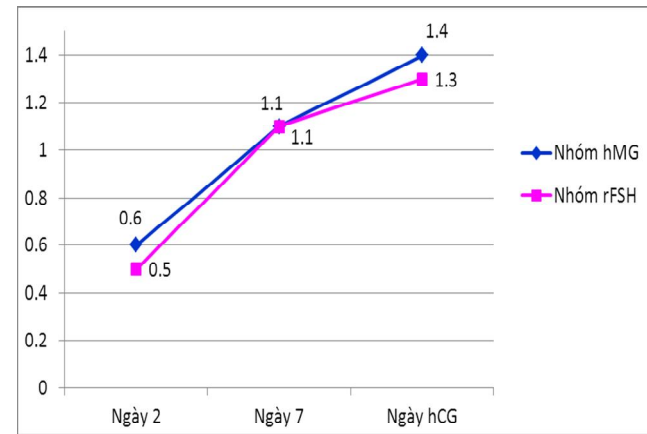
Biểu đồ 3.1. Sự thay đổi nồng độ E2

LH
(IU/L)



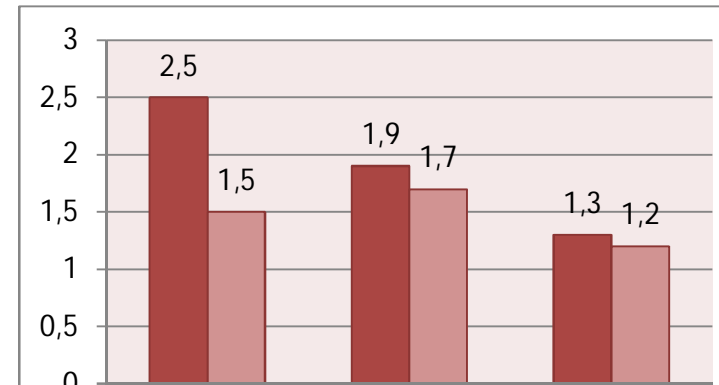
Biểu đồ 3.3. Sự thay đổi nồng độ LH

ng/m



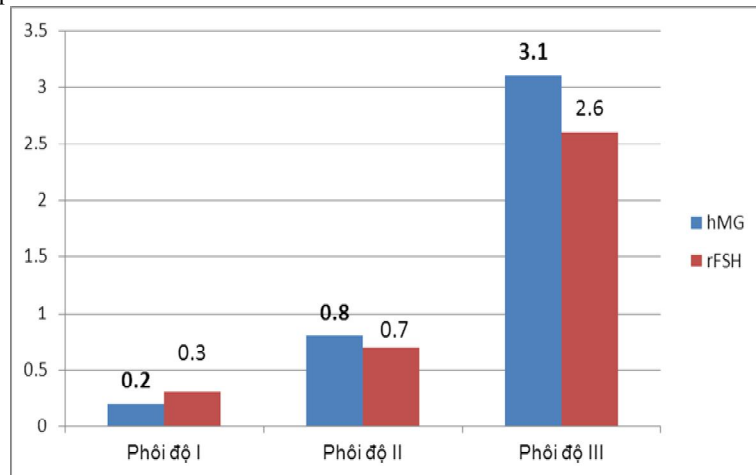
Biểu đồ 3.4. Đánh giá sự thay đổi nồng độ P4

Số noãn

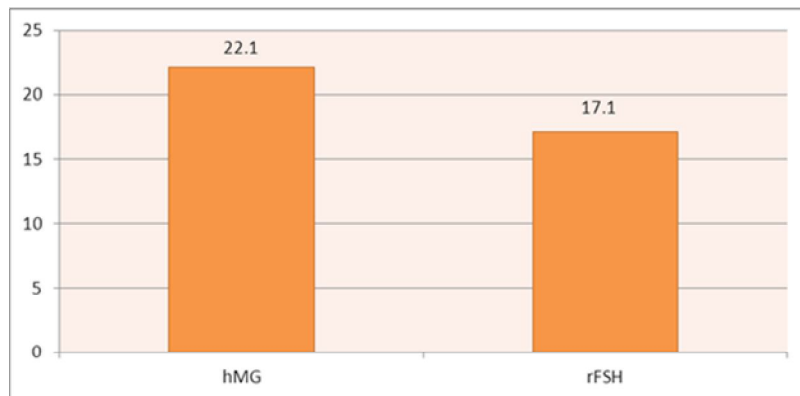


Biểu đồ 3.5. Đánh giá chất lượng noãn của hai phác đồ

Số phôi



Biểu đồ 3.5. Chất lượng phôi của hai nhóm



Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ thai lâm sàng/chuyển phôi

3.3. CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ TTOT CỦA HAI PHÁC ĐỒ

3.3.1. Các yếu tố liên quan đến đáp ứng kém với KTBT

Bảng 3.5. Mô hình hồi quy logistic đa biến liên quan đến buồng trứng đáp ứng kém

Các yếu tố liên quan (các biến độc lập)		Đáp ứng kém (biến phụ thuộc)	
		OR	Khoảng tin cậy 95% (CI)
Tuổi	≥ 35	2,23	1.1 – 4.8 (*)
	< 35		
BMI	≥ 23	1,39	0,5 – 4,1
	< 23		
FSH cơ bản (IU/l)	≥ 10	2,31	1,1 – 4,7 (*)
	< 10		
AFC (nang)	≤ 5	2,9	1.1 – 8,3 (*)
	< 5		
E2 ngày 7 (pg/ml)	≤ 300	12,9	5.6 – 67,8 (*)
	> 300		
E2 ngày hCG (pg/ml)	≤ 1000	1,2	0,7 – 2,2
	> 1000		
LH ngày 7 (IU/l)	≤ 1,2	2,55	1,1 – 5,68 (*)
	> 1,2		
LH ngày hCG (IU/l)	≤ 1,2	0,77	0.3 - 1.8
	> 1,2		
P4 ngày 7 (nmol/l)	> 1	0,34	0.3 - 1.5
	≤ 1		
P4 ngày hCG (nmol/l)	> 1,5	1,75	0.9 – 3,9
	≤ 1,5		

(*) : Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Khi tuổi trên 35, nguy cơ buồng trứng đáp ứng kém cao gấp 2,23 lần so với nhóm có tuổi dưới 35. Nhóm có số nang thứ cấp AFC dưới 5 nang có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 2,9 lần so với nhóm có số nang thứ cấp AFC trên 5 nang. Bệnh nhân có hàm lượng E2 ngày 7 ≤ 300 pg/ml có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 12,9 lần so với bệnh nhân có E2 ngày 7 > 300 pg/ml.

3.3.2. Các yếu tố liên quan đến số noãn

Bảng 3.6. Mô hình hồi quy đa biến của tuổi, FSH ngày 3, số nang ≥ 14 mm và hàm lượng E2 ngày hCG đối với số lượng noãn

Số noãn (Y)	Coefficient	Std Err	p	95% CI
Tuổi	-0,062	0,021	0,004	-0,104 ; -0,020
FSH ngày 3	-0,047	0,038	0,002	-0,121 ; 0,027
Số nang ≥ 14	0,891	0,049	< 0,001	0,795 ; 0,987
E2 ngày hCG	0,00008	0,00007	0,0001	-0,00006 ; 0,0002
Constant	2.511			

Constant: hằng số. Coefficient: hệ số. Std Err: sai số chuẩn. $R^2 = 60\%$

Phương trình hồi quy đa biến về tác động cộng đồng của các biến độc lập như tuổi, FSH ngày 3, số nang ≥ 14 mm, và E2 ngày hCG đối với biến phụ thuộc (số noãn):

$$Y(\text{số noãn}) = a + b(\text{tuổi}) + c(\text{FSH ngày 3}) + d(\text{số nang} \geq 14 \text{ mm}) + e(\text{E2 ngày hCG})$$

$$\text{Với } a = 2,511; b = -0,062; c = -0,047; d = 0,891; e = 0,00008$$

Phương trình Y (số noãn) tương quan nghịch biến với số tuổi, nồng độ FSH ngày 2 và tương quan đồng biến với số nang ≥ 14 mm và nồng độ E2 vào ngày tiêm hCG. Do đó, tuổi càng cao, FSH ngày 3 càng cao thì số noãn hút được càng ít. Số nang ≥ 14 mm, nồng độ E2 ngày hCG càng cao thì số noãn thu được càng nhiều.

$p < 0,05$ và $R^2 = 60\%$ cho thấy phương trình này có ý nghĩa rất cao để đánh giá số noãn theo các yếu tố nêu trên.

3.3.3. Liên quan giữa nồng độ E2 và số noãn

Bảng 3.7. Liên quan giữa nồng độ E2 và số noãn

E2 ngày hCG (pg/ml)	Số noãn của nhóm hMG		Số noãn của nhóm rFSH		p
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
≤ 1000	3	6,00 \pm 3,61	9	1,56 \pm 0,88	0,01
1001 - \leq 2500	29	4,69 \pm 1,95	35	3,66 \pm 1,98	0,72
2501 - \leq 3500	41	5,61 \pm 2,51	26	5,15 \pm 1,41	0,56
3501 - \leq 4500	21	6,71 \pm 2,47	18	6,17 \pm 2,26	0,23
> 4500	16	8,13 \pm 1,89	22	6,64 \pm 2,65	0,18
Tổng số	110	P=0,001	110	P=0,001	

Đối với cả hai nhóm hMG và rFSH, số noãn trung bình tăng lên theo nồng độ E2 ngày hCG. Nồng độ E2 ngày hCG càng cao thì số noãn càng nhiều. Sự tăng lên khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$

3.3.4. Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ làm tổ

Bảng 3.8. Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ làm tổ

Các yếu tố		OR	95% CI
NMTC (mm)	> 8	1,39	0,4 - 5,1
	≤ 8		
P4 ngày hCG (nmol/l)	$\leq 1,5$	1,47	0,6 - 3,5
	> 1,5		
Số phôi độ 3	≥ 1	7,66	1,1-15,6 (*)
	< 1		
	< 5		

(*): Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ làm tổ được xem xét là NMTC, nồng độ P4, số phôi độ 3. Tỷ lệ làm tổ ở nhóm có ít nhất 1 phôi độ 3 cao hơn 7,66 so với nhóm không có phôi độ 3, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.5. Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ có thai lâm sàng

Bảng 3.9. Mô hình hồi quy logistic đa biến liên quan đến tỷ lệ có thai lâm sàng

Các yếu tố liên quan Biến độc lập		Tỷ lệ có thai lâm sàng	
		OR	Khoảng tin cậy 95% CI
Tuổi	< 35	2,48	1,2 - 5,3
	≥ 35		
BMI (kg/m ²)	< 23	4,8	0,6 - 99,3
	≥ 23		
FSH cơ bản (IU/l)	< 10	2,6	1,1 - 5,8
	≥ 10		
Độ dày NMTC (mm)	> 8	3,0	1,1 - 8,7 (*)
	≤ 8		
Số noãn	> 4	1,1	0,3 - 4
	≤ 4		
E2 ngày hCG (pg/ml)	> 1000	0,4	0,1 - 1,2
	≤ 1000		
LH ngày hCG (IU/l)	> 1,2	1,3	0,5 - 3,3
	$\leq 1,2$		
P4 ngày hCG (nmol/l)	< 1,5	1,8	1,1 - 3,2 (*)
	$\geq 1,5$		
Số phôi chuyển	> 3	3,1	0,9 - 10,1
	≤ 3		
Số phôi độ 3	≥ 1	3,2	1,5 - 7,2 (*)
	< 1		

(*): Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Khả năng có thai ở những bệnh nhân có độ dày NMTC > 8 mm cao gấp 3 lần so với người có NMTC ≤ 8 mm.

Khả năng có thai ở những bệnh nhân có P4 ngày hCG ≤ 1,5ng/ml cao gấp 1,8 lần so với người có P4 ngày hCG > 1,5ng/ml

Khả năng có thai ở những bệnh nhân có ít nhất 1 phôi độ 3 cao gấp 3,2 lần so với người không có phôi độ 3 nào.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ KTBT CỦA HAI PHÁC ĐỒ

Kết quả KTBT của hai phác đồ được đánh giá và bàn luận bao gồm: Đáp ứng của buồng trứng, số noãn thu được sau chọc hút, tỷ lệ hủy chu kỳ.

4.1.1. Bàn luận về đáp ứng của buồng trứng

Đáp ứng của buồng trứng tùy thuộc vào đặc điểm của bệnh nhân, các khảo sát đánh giá dự trữ buồng trứng, phác đồ KTBT và liều FSH ban đầu. Việc lựa chọn phác đồ và liều FSH phù hợp dựa trên các đặc điểm của bệnh nhân sẽ giúp bệnh nhân có được đáp ứng phù hợp. Ngoài ra việc theo dõi sự phát triển của nang noãn, theo dõi sự biến đổi nội tiết trong quá trình KTBT giúp các nhà lâm sàng có những điều chỉnh hợp lý để có được đáp ứng buồng trứng tối ưu, thu được noãn có chất lượng tốt.

Tiêu chuẩn buồng trứng đáp ứng kém trong NC được tính khi có dưới 4 nang noãn thu được sau chọc hút noãn. Tỷ lệ đáp ứng bình thường của nhóm hMG là 63,6%, của nhóm FSH là 58,2%, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tỷ lệ đáp ứng kém trong NC này cao hơn so với các NC khác ở Việt Nam. Tác giả Vương Thị Ngọc Lan NC tại Bệnh viện Phụ sản Từ Dũ năm 2002, tỷ lệ đáp ứng kém là 22,7%. Tác giả Vũ Minh Ngọc NC tại BVPSTU năm 2006 thấy tỷ lệ đáp ứng kém của phác đồ dài là 22,6%. Sự khác biệt này là do đối tượng NC là nhóm có tiền sử hoặc nguy cơ đáp ứng kém chứ không phải là nhóm có tiền lượng đáp ứng buồng trứng bình thường. Cũng do đặc điểm này mà cả hai nhóm NC đều không có trường hợp nào bị quá kích buồng trứng.

Tuy nhiên khi lựa chọn đối tượng vào NC thì số bệnh nhân có tiền sử đáp ứng kém từ chu kỳ TTTON trước chiếm 69,1% ở nhóm hMG và 70% ở nhóm rFSH. Sau khi sử dụng hai phác đồ này thì tỷ lệ đáp ứng kém giảm xuống chỉ còn là 36,4% ở nhóm hMG và 41,8% ở nhóm rFSH. Đây là kết quả có giá trị nhất của NC khi sử dụng hai phác đồ này nói chung và sử dụng hMG trong KTBT nói riêng. Ngoài ra kết quả này còn mang tính nhân văn cao cả, giúp tăng cơ hội có thai bằng chính noãn của mình cho những phụ nữ hiếm muộn trước khi đi đến giải pháp cuối cùng là TTTON xin noãn.

4.1.2. Bàn luận về số noãn thu được của hai phác đồ

Một trong những mục đích của KTBT là tăng số noãn thu được. Chỉ định tiêm thuốc hCG gây trưởng thành noãn khi có ít nhất 1 nang kích thước ≥ 18mm hoặc có 2 nang ≥ 17mm. Kết quả NC cho thấy mặc dù số nang kích thước ≥ 14mm ngày tiêm hCG không khác biệt giữa hai nhóm nhưng số noãn trung bình thu được

của nhóm hMG cao hơn so với nhóm rFSH ($6,0 \pm 2,5$ so với $4,7 \pm 2,4$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,02$. Kết quả của NC thấp hơn so với NC của Vũ Minh Ngọc (2006) có số noãn thu được là $8,3 \pm 4,7$. Sở dĩ có kết quả này có thể do sự lựa chọn đối tượng NC khác nhau. Tuy nhiên đây cũng là kết quả khả quan của NC khi sử dụng hMG trong KTBT với nhóm đáp ứng kém.

4.1.3. Bàn luận về tỷ lệ hủy chu kỳ của hai phác đồ

Bảng 3.9 cho thấy tỷ lệ chu kỳ có phôi chuyển ở nhóm hMG là 94,6%, nhóm rFSH là 95,5%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nhóm hMG có 4 trường hợp không được chuyển phôi vì lý do noãn không thụ tinh, 2 trường hợp chọc hút không có noãn. Nhóm rFSH, có 5 trường hợp chọc hút có noãn nhưng noãn không thụ tinh nên không có phôi chuyển. Như vậy nhóm hMG chỉ còn 104 bệnh nhân và nhóm rFSH còn 105 bệnh nhân được chuyển phôi. Tỷ lệ hủy chu kỳ của hai nhóm tương ứng là 5,4% và 4,5%, không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tỷ lệ hủy chu kỳ trong NC của chúng tôi cao hơn so với NC của Nguyễn Xuân Hợi (2011) là 1,4%, của Vũ Minh Ngọc là 2,6. Sự khác biệt này là do sự lựa chọn đối tượng NC khác nhau giữa các NC.

4.2. BÀN LUẬN VỀ SỰ THAY ĐỔI CỦA CÁC HORMON TRONG QUÁ TRÌNH KTBT CỦA HAI PHÁC ĐỒ

4.2.1. Bàn luận về sự thay đổi hàm lượng E2

Xét nghiệm đánh giá nồng độ E2 trong máu là xét nghiệm thường quy và rất cần thiết trong quá trình theo dõi sự phát triển của nang noãn khi KTBT, có giá trị trong việc đánh giá tốc độ phát triển nang noãn và sự trưởng thành của noãn.

E2 cơ bản tăng có thể tiên lượng buồng trứng đáp ứng kém. Ngay cả khi FSH còn trong giới hạn bình thường, nếu E2 vượt quá 75 hoặc 80 pg/ml khả năng có thai giảm rõ rệt. Dự trữ buồng trứng được coi là giảm khi nồng độ E2 cơ bản > 75pg/ml. Nồng độ E2 cơ bản của chu kỳ tương đương giữa hai nhóm sau đó tăng lên trong quá trình KTBT. Nồng độ E2 ngày 7 FSH tăng nhanh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với $p < 0,05$. Tuy nhiên ở ngày tiêm hCG nồng độ E2 của hai nhóm hMG và rFSH tương đương là $2855,3 \pm 1561,4$ và $2708,4 \pm 1490,3$ khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Đây là một kết quả rất khả quan của NC vì nồng độ E2 sẽ tương ứng với số noãn và chất lượng noãn. Kết quả này sẽ xin được bàn luận thêm ở phần các yếu tố liên quan.

4.2.2. Bàn luận về sự thay đổi nồng độ LH

Sử dụng LH có trong hMG khiến các nhà lâm sàng luôn đặt ra câu hỏi liên quan đến đỉnh LH và hiện tượng hoàng thể hoá sớm. Tuy nhiên biểu đồ 3.3 cho thấy, nồng độ LH của cả hai nhóm giảm rõ rệt sau khi sử dụng GnRH agonist và tiếp tục giảm đến ngày 7 của FSH và duy trì tới ngày tiêm hCG. Nồng độ LH cơ bản vào ngày 3 chu kỳ cao hơn ở nhóm hMG ($6,3 \pm 0,6$) so với nhóm rFSH ($4,9 \pm 2,2$) sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Vào ngày tiêm hCG, nồng độ LH của hai nhóm tương đương nhau.

LH cao vào ngày đầu KTBT sẽ làm buồng trứng tăng nhạy cảm với FSH, tăng khả năng chiêu mộ nang noãn, tăng số noãn. Điều này lý giải kết quả của NC

có tăng số noãn thu được ở nhóm hMG so với nhóm rFSH. LH thấp vào ngày 7 FSH và ngày hCG đã chứng tỏ được vai trò ức chế LH của GnRH agonist. Kết quả này của NC làm củng cố thêm niềm tin cho các nhà lâm sàng khi sử dụng hMG trong kích thích buồng trứng.

4.2.3. Bàn luận về sự thay đổi nồng độ P4

Đánh giá diễn biến sự thay đổi nồng độ P4 cho thấy: P4 tăng dần từ ngày 2 chu kỳ đến ngày 7 FSH và ngày tiêm hCG. Tuy nhiên nồng độ P4 vào ngày tiêm hCG giữa hai nhóm hMG và rFSH tương ứng là $1,4 \pm 0,7$ và $1,3 \pm 0,4$. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Điều này chứng minh được việc sử dụng LH có trong hMG cùng với GnRH agonist không làm tăng nồng độ P4 huyết thanh ngày tiêm hCG.

Tóm lại, phân tích sự thay đổi nồng độ E2, LH, và P4 đã chứng minh được phác đồ ngắn agonist kết hợp với hMG và rFSH không làm tăng đỉnh LH trong quá trình KTBT. Kết quả này góp thêm bằng chứng và kinh nghiệm về việc sử dụng hMG trong phác đồ KTBT trong TTTON.

4.3. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ TTTON CỦA HAI PHÁC ĐỒ.

4.3.1. Bàn luận về chất lượng noãn giữa hai phác đồ

Phương pháp thụ tinh sử dụng trong NC là ICSI, phương pháp này chỉ thực hiện được trên noãn trưởng thành (noãn MII). Do đó việc thu được noãn trưởng thành là mục đích cuối cùng của KTBT. Bảng 3.12 cho thấy số noãn trưởng thành trung bình cho cả 3 loại tốt, trung bình và xấu ở nhóm hMG là tương ứng là 2,5; 1,9; 1,3 xu hướng cao hơn so với nhóm rFSH là 1,5; 1,7; 1,2, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Việc thu được nhiều noãn trưởng thành hơn ở nhóm hMG giúp tăng số phôi thu được, tăng số phôi đông và tăng cơ hội thành công của một chu kỳ TTTON.

4.3.2. Bàn luận về số noãn thụ tinh và tỷ lệ thụ tinh trung bình

Số noãn thụ tinh và tỷ lệ thụ tinh là kết quả tổng hợp của chất lượng noãn, chất lượng tinh trùng và phương pháp thụ tinh. Số noãn thụ tinh và tỷ lệ thụ tinh trung bình của NC có xu hướng cao hơn ở nhóm hMG so với nhóm rFSH, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. NC của Safdarian thực hiện ICSI 100% cho tỷ lệ thụ tinh của nhóm hMG là 97,7% tương đương với nhóm rFSH là 98,9%, cao hơn NC của chúng tôi (79,4% và 67,6%). Vì chất lượng tinh trùng và kỹ thuật thụ tinh là như nhau, tỷ lệ thụ tinh sẽ phụ thuộc vào chất lượng noãn. Nhóm có tiền sử đáp ứng kém và nguy cơ đáp ứng kém thường có số lượng và chất lượng noãn kém hơn so với nhóm có đáp ứng bình thường, điều này lý giải tỷ lệ thụ tinh của nhóm NC thấp hơn so với các NC khác. Tuy nhiên số noãn thu được sau chọc hút của nhóm hMG cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm rFSH nên có thể lý giải tỷ lệ thụ tinh có xu hướng cao hơn ở nhóm hMG so với nhóm rFSH.

4.3.3. Bàn luận về số phôi và chất lượng phôi của hai phác đồ

Số phôi trung bình thu được của nhóm hMG và nhóm rFSH tương ứng là $4,2 \pm 2,3$ và $3,6 \pm 2,0$, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả của NC thấp hơn so với NC của Vũ Minh Ngọc ($6,7 \pm 3,9$) và của Nguyễn Xuân Huy ($6,6 \pm 3,1$) do đối tượng NC khác nhau.

Với số phôi trung bình thấp dưới 5 phôi thường chỉ đủ để chuyển phôi tươi, không có phôi trữ. Tuy nhiên điều khác biệt giữa hai nhóm là chất lượng phôi. số phôi độ 3 ở nhóm hMG cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm rFSH với $p < 0,05$ ($3,1 \pm 1,9$ so với $2,6 \pm 1,6$) và cũng cao hơn so với phôi độ 2 và độ 1. Số phôi độ 3 là phôi có chất lượng tốt nhất, bao gồm các phôi bào đồng đều và không có mảnh vỡ. Điều này sẽ rất có ý nghĩa để giảm số phôi chuyển, tăng cơ hội có phôi đông, đảm bảo tỷ lệ thành công của chu kỳ TTTON và giảm tỷ lệ đa thai.

4.3.4. Bàn luận về số phôi chuyển của hai phác đồ

Số phôi chuyển tối ưu là làm tăng tỷ lệ có thai và giảm tỷ lệ đa thai vì đa thai trong TTTON sẽ gây ra những biến chứng như tăng tỷ lệ quá kích buồng trứng ở những người có nguy cơ, tăng khả năng sảy thai, đẻ non, tiền sản giật ... Theo khuyến cáo của Hiệp hội Sinh sản Hoa Kỳ, nếu tuổi dưới 35, số phôi nên chuyển ≤ 3 phôi. Nếu tuổi từ 35-40 thì số phôi nên chuyển ≤ 4 phôi. Nếu tuổi trên 40 thì số phôi nên chuyển ≤ 5 phôi. Nếu chất lượng phôi tốt thì giảm số phôi chuyển để tránh đa thai.

Ở Việt Nam, chưa có quy định về hạn chế số lượng phôi chuyển trong mỗi chu kỳ. Tại trung tâm HTSS của BVPSTU, số lượng phôi chuyển trong một chu kỳ điều trị trong các NC thường là 4 phôi. Những bệnh nhân lớn tuổi, đã từng thất bại với những lần làm TTTON trước đó thường được chuyển nhiều phôi hơn. Tuy nhiên, với những tiến bộ về các kỹ thuật HTSS hiện nay, cùng với sự phát triển trong việc nuôi cấy phôi và tỷ lệ có thai cao có thể cho phép giảm số lượng phôi chuyển trong mỗi chu kỳ.

Tỷ lệ chuyển 3 phôi và bù đắp tử cung chiếm tỷ lệ cao nhất trong cả hai nhóm, 46,2% ở nhóm hMG và 37,1% ở nhóm rFSH, số phôi chuyển trung bình của 2 nhóm tương ứng là $2,5 \pm 1,2$ và $2,7 \pm 1,2$, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Số phôi chuyển trong NC này thấp hơn so với NC của Vương Thị Ngọc Lan ($3,4 \pm 1,4$) và tương đương so với NC của Dal Prato với số phôi chuyển ở nhóm hMG là $2,2 \pm 0,6$ và ở nhóm rFSH là $2,2 \pm 0,5$.

Sở dĩ có sự khác biệt này là do số phôi độ 3 của nhóm hMG cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm rFSH ($p < 0,05$), và cũng lý giải cho việc số phôi chuyển trung bình của nhóm hMG thấp hơn so với nhóm rFSH. Nhóm đáp ứng kém số noãn thu được thường thấp, việc có nhiều phôi độ 3 để giảm được số phôi chuyển sẽ làm tăng cơ hội có phôi đông, tăng tỷ lệ có thai cộng dồn cho một chu kỳ TTTON.

4.3.5. Bàn luận về số phôi đông và tỷ lệ chu kỳ có phôi đông của hai phác đồ

Số phôi đông trung bình của nhóm hMG là $2,5 \pm 1,2$ và của nhóm rFSH là $1,6 \pm 1,3$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,03$ ($p < 0,05$). Kết quả này cao hơn so với NC của Vương Thị Ngọc Lan khi NC bổ sung rLH trên nhóm bù đắp trứng đáp ứng kém ($1,8 \pm 1,0$ và $1,1 \pm 0,8$). Nhóm hMG có 41 trường hợp đông phôi, nhóm rFSH có 28 trường hợp đông phôi. Tỷ lệ đông phôi của nhóm hMG là 39,4% và của nhóm rFSH là 26,7%. Sự khác biệt về tỷ lệ đông phôi giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p = 0,05$ ($p < 0,05$).

Việc tăng số phôi đông và tăng tỷ lệ chu kỳ có phôi đông giúp tăng tỷ lệ thai cộng dồn của một chu kỳ KTB-TTTON. Đây lợi ích kinh tế của nhóm hMG so với nhóm rFSH mà NC ghi nhận được, giảm chi phí điều trị cho nhóm đáp ứng kém trong TTTON.

4.3.6. Bàn luận về tỷ lệ làm tổ của hai phác đồ

Tỷ lệ làm tổ được tính bằng tỷ số giữa số túi thai và số phôi chuyển vào buồng tử cung. Tỷ lệ làm tổ vừa phản ánh được chất lượng phôi, phôi tốt có khả năng phát triển thành túi thai, vừa phản ánh được chất lượng của NMTC để tiếp nhận sự phát triển của phôi.

Tỷ lệ làm tổ của nhóm hMG là 23,2 cao hơn so với nhóm rFSH là 16,6% với $p > 0,05$ (bảng 3.9). Tỷ lệ này thấp hơn so với NC của Nguyễn Xuân Hợi (2008) là 41,3% và 39,9% khi so sánh giữa hai phác đồ [109]. Điều này lý giải do đối tượng NC khác nhau.

Như vậy qua NC về biến đổi nồng độ nội tiết trong quá trình KTB-T, chất lượng noãn, độ dày và hình ảnh NMTC, tỷ lệ làm tổ cho thấy hiệu quả khi sử dụng LH có trong hMG trong KTB-T với nhóm có nguy cơ đáp ứng kém.

4.3.7 Bàn luận về kết quả thai nghén của hai phác đồ

➤ **Thai sinh hóa:** Thai sinh hoá là các trường hợp thử β hCG ≥ 25 IU/L sau chuyển phôi 14 ngày nhưng sau đó siêu âm không có túi ối trong buồng tử cung và hàm lượng β hCG giảm dần. Bảng 3.17 cho thấy tỷ lệ thai sinh hoá nhóm hMG là 2,7% và rFSH là 3,6%, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. So sánh với các NC trước cho thấy kết quả này cũng tương đương với các tác giả khác và không thấy khác biệt giữa các phác đồ trên các đối tượng NC.

➤ **Chửa ngoài tử cung:** Khác với thai sinh hoá, thai chửa ngoài tử cung có hàm lượng β hCG tăng cao tới vài nghìn đơn vị, siêu âm sau chuyển phôi 4-5 tuần không thấy có túi thai trong buồng tử cung. Bảng 3.17 cho kết quả tỷ lệ thai chửa ngoài tử cung giữa hai nhóm tương ứng là 0,9% và 1,8%, tương đương với các tác giả khác.

➤ **Sảy thai và thai lưu:** NC của Nguyễn Xuân Huy tỷ lệ sảy thai nói chung của TTTON là 7,7%, thai lưu là 3,1%. Sảy thai và thai lưu trong HTSS phụ thuộc vào phác đồ TTTON và phác đồ hỗ trợ pha hoàng thể. Kết quả của NC có tỷ lệ sảy thai và thai lưu xu hướng thấp hơn so với các NC khác. Như vậy, sự hỗ trợ hoàng thể tại BVPSTU là hợp lý và có hiệu quả.

4.3.8. **Bàn luận về tỷ lệ thai lâm sàng:** NC có 220 chu kỳ KTB-T và có 220 chu kỳ hút noãn. Do vậy, tỷ lệ có thai /chu kỳ cũng chính là tỷ lệ có thai/số chọc hút noãn. Tỷ lệ thai lâm sàng của nhóm hMG và nhóm rFSH tương ứng là 16,4% và 13,6% với $p > 0,05$. NC có 6 trường hợp ở nhóm hMG và 5 trường hợp ở nhóm rFSH không có phôi chuyển. Như vậy, tỷ lệ thai lâm sàng/chuyển phôi của nhóm hMG có xu hướng cao hơn so với nhóm rFSH (22,1% và 17,1%) với $p > 0,05$. So sánh với các NC trước thì kết quả thai lâm sàng của NC thấp hơn, có thể do đối tượng NC khác nhau.

4.3.9. Bàn luận về giá trị ứng dụng lâm sàng của hai phác đồ

* Bàn luận về tỷ lệ tăng giảm liều FSH

Trong KTB-T, tăng liều FSH khi buồng trứng có nguy cơ đáp ứng kém, giảm liều FSH khi bệnh nhân có nguy cơ có hội chứng quá kích buồng trứng để đảm bảo quyền lợi và an toàn cho bệnh nhân. Chỉ định tăng liều FSH khi có dưới 5 nang noãn có kích thước ≤ 13 mm trên siêu âm và hàm lượng E2 < 300 pg/ml vào ngày 7 FSH. Chỉ định giảm liều FSH khi có > 10 nang noãn ở mỗi bên buồng trứng có kích thước ≥ 14 mm và hàm lượng E2 ≥ 2500 pg/ml vào ngày 7 FSH.

Trong cả hai nhóm đều không có trường hợp nào giảm liều. Tỷ lệ tăng liều FSH ở nhóm hMG có xu hướng giảm hơn so với nhóm rFSH (2,7% và 6,4%), khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tác giả Popovic-Todorovic cũng thực hiện tăng hoặc giảm liều vào ngày 8 FSH [110], tỷ lệ tăng liều rFSH là 31% cao hơn so với NC của chúng tôi. Điều này cho thấy việc quyết định liều FSH ban đầu cho đối tượng NC là khá phù hợp.

Nhóm hMG có 3 bệnh nhân tăng liều thêm 2 ngày, mỗi ngày 50IU FSH. Với nhóm rFSH có 3 bệnh nhân tăng liều thêm 3 ngày, 4 bệnh nhân tăng liều thêm 2 ngày, mỗi ngày 50IU FSH. Tỷ lệ bệnh nhân tăng liều FSH, số ngày tăng liều, tổng liều tăng giữa hai nhóm khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê giữa với $p > 0,05$. Kết quả NC cho thấy không cần tăng quá nhiều FSH/ngày cũng đạt được mục đích KTB-T khi đã có liều khởi đầu chính xác.

* Bàn luận về giá trị kinh tế khi so sánh giữa hai phác đồ

Chi phí để làm TTTON có thể lên tới vài chục triệu đồng bao gồm các chi phí về thuốc KTB-T, các loại môi trường nuôi cấy, vật liệu để thực hiện kỹ thuật chọc hút noãn, ICSI, chuyển phôi. Việc giảm chi phí điều trị có ý nghĩa vô cùng quan trọng vì giúp giảm gánh nặng kinh tế cho bệnh nhân và giảm nguy cơ từ bỏ điều trị. Trong khi các môi trường, vật tư tiêu hao không khác biệt giữa các bệnh nhân thì việc giảm chi phí điều trị chỉ có thể làm được từ việc giảm chi phí dùng thuốc trong quá trình KTB-T.

Kết quả của NC cho thấy nhóm hMG không khác biệt so với nhóm rFSH về các đặc điểm và kết quả của chu kỳ KTB-T. Tuy nhiên nhóm hMG có tổng liều FSH thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm rFSH. Trên thị trường hMG lại có giá thành rẻ hơn so với rFSH cùng đơn vị. Điều này làm giảm chi phí dùng thuốc. Ngoài ra số noãn thu được, số phôi độ 3, số phôi đông và số chu kỳ có phôi đông ở nhóm hMG tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm hMG giúp tăng tỷ lệ thành công và tăng tỷ lệ có thai cộng dồn trên một chu kỳ KTB-T. Như vậy sẽ tiết kiệm được chi phí điều trị cho một lần KTB-T.

Với kết quả trên thì việc sử dụng hMG trong KTB-T trên nhóm đáp ứng kém sẽ đạt hiệu quả kinh tế hơn so với nhóm rFSH.

4.3. BÀN LUẬN VỀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ TTTON

4.3.1. Bàn luận về các yếu tố liên quan đến đáp ứng kém với KTBT

Phân tích hồi quy đa biến của các yếu tố về tuổi, AFC, BMI, FSH cơ bản, E2 ngày 7, E2, LH, P4 ngày hCG với tỷ lệ đáp ứng kém cho thấy:

Khi tuổi trên 35, nguy cơ buồng trứng đáp ứng kém cao gấp 2,23, lần so với nhóm có tuổi dưới 35. Nhóm có số nang thứ cấp AFC <5 có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 2,9 lần so với nhóm AFC >5. Bệnh nhân có nồng độ FSH cơ bản >10IU/l có nguy cơ đáp ứng kém gấp 2,31 lần so với nhóm có nồng độ FSH cơ bản ≤ 10IU/l với 95%CI (1,1-4,7).

Hầu hết các NC đều công nhận tuổi là một trong những yếu tố ảnh hưởng lớn nhất đến sự sinh sản của phụ nữ, tuổi càng cao thì dự trữ của buồng trứng sẽ càng giảm, đáp ứng của buồng trứng cũng giảm, làm cho khả năng thụ thai giảm theo. Trong một khảo sát về đánh giá kết quả kỹ thuật HTSS được báo cáo vào tháng 12/6/2009 tại Mỹ của Saswati Sunderam thì ở những phụ nữ ≤ 35 tuổi tỷ lệ có thai là 45%, trong khi đó ở tuổi >42 tỷ lệ có thai chỉ là 7%.

Xét nghiệm E2 ngày 7 là xét nghiệm nội tiết đầu tiên sau khi tiêm FSH. Do vậy E2 ngày 7 là một xét nghiệm sớm có giá trị để tiên lượng nguy cơ buồng trứng đáp ứng kém và thời điểm này cũng là thời điểm cần thiết để thầy thuốc lâm sàng điều chỉnh tăng liều FSH để đạt được hiệu quả tối ưu trong KTBT. E2 ngày 7 ≤ 300pg/ml thì nguy cơ đáp ứng kém cao hơn nhóm có nồng độ E2 ngày 7 >300pg/ml còn lại là 12,9 lần.

Như vậy tuổi, AFC, nồng độ FSH ngày 3, E2 ngày 7 và LH ngày 7 có giá trị tiên lượng đáp ứng kém với $p < 0,05$.

4.3.2. Bàn luận về các yếu tố liên quan đến số noãn

Phân tích hồi quy đa biến để đánh giá sự tác động cộng đồng của tuổi, FSH ngày 3, số nang noãn ≥ 14 mm, E2 ngày hCG đối với số noãn chọc hút được. Mối liên quan này được thể hiện bằng phương trình:

$$Y(\text{số noãn}) = a + b(\text{tuổi}) + c(\text{FSH ngày 3}) + d(\text{số nang} \geq 14 \text{ mm}) + e(\text{E2 ngày hCG})$$

$$\text{Với } a = 2,511; b = (-0,062); c = (-0,047); d = 0,891; e = 0,00008$$

Phương trình Y (số noãn) tương quan nghịch biến với số tuổi, nồng độ FSH cơ bản và tương quan đồng biến với số nang ≥ 14mm và nồng độ E2 vào ngày tiêm hCG. Do đó, tuổi càng cao, FSH cơ bản càng cao thì số noãn hút được càng ít. Số nang ≥ 14 mm, hàm lượng E2 ngày hCG càng cao thì số noãn thu được càng nhiều. $p < 0,05$ và $R^2 = 60\%$ cho thấy phương trình này có ý nghĩa rất cao để đánh giá số noãn theo các yếu tố nêu trên.

Số noãn không chỉ liên quan liên quan nghịch biến với tuổi và FSH cơ bản mà còn liên quan đồng biến với số nang thứ cấp (AFC). Nhiều NC đã đánh giá số nang thứ cấp bằng siêu âm đầu dò âm đạo xác định vào đầu chu kỳ kinh nguyệt để tiên lượng sự đáp ứng của buồng trứng và số noãn.

4.3.3. Bàn luận về liên quan của nồng độ E2 với số noãn

Bảng 3.23 và biểu đồ 3.9 cho thấy E2 càng tăng thì số noãn càng nhiều, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Mối tương quan số noãn và E2 được thể hiện bằng phương trình $Y(\text{số noãn}) = 0,000867 \times E2 \text{ ngày hCG} + 2,988$, với $a = 0,000867$; $b = 2,988$; Hệ số tương quan $R = 0,619$. Nồng độ E2 càng cao thì số noãn thu được càng nhiều.

4.3.4. Bàn luận về các yếu tố liên quan đến tỷ lệ làm tổ

Kết quả của NC cho thấy độ dày NMTC không ảnh hưởng đến tỷ lệ làm tổ.

Tuy nhiên trên thực tế còn có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ làm tổ. NC của chúng tôi sử dụng các biến độc lập xét liên quan đến tỷ lệ làm tổ là NMTC, hàm lượng P4 ngày hCG, số phôi độ 3, hỗ trợ phôi thoát màng, điểm chuyển phôi. Theo kết quả NC thì chỉ có biến số phôi độ 3 là có liên quan đến tỷ lệ làm tổ. Nhóm có ít nhất 1 phôi độ 3 thì có tỷ lệ làm tổ cao gấp 7,66 lần so với nhóm không có phôi độ 3, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (95%CI 1,1-15,6).

Các NC gần đây còn chỉ ra mối liên quan giữa nồng độ P4 ngày tiêm hCG với tỷ lệ làm tổ. NC mới đây của Kilicdag năm 2010 NC trên 1045 chu kỳ IVF/ICSI với GnRH agonist, so sánh những bệnh nhân có tăng P4 > 1,1 ng/ml với những bệnh nhân có P4 ≤ 1,1 ng/ml, cho thấy những bệnh nhân có tăng P4 tỷ lệ làm tổ thấp hơn (18,1% so với 24,4% $p = 0,008$) và tỷ lệ sinh sống thấp hơn (27,6% so với 40%, $p = 0,004$). NC cũng cho thấy P4 ngày hCG ≤ 1,5 nmol/l cho tỷ lệ làm tổ cao hơn 1,47 lần so với các trường hợp có tăng P4 > 1,5 nmol/l, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (OR = 1,47; 95% CI = 0,6-3,5). Điều này chứng tỏ LH có trong hMG không ảnh hưởng đến tỷ lệ làm tổ.

4.3.5. Bàn luận về các yếu tố liên quan đến tỷ lệ thai lâm sàng

Phân tích hồi quy đa biến của các yếu tố về tuổi, BMI, FSH cơ bản, độ dày NMTC, số noãn, E2, LH, P4 ngày hCG, số phôi chuyển và chất lượng phôi đối với tỷ lệ thai lâm sàng. Chỉ có 3 yếu tố là NMTC, P4 ngày hCG và chất lượng phôi có liên quan với tỷ lệ thai lâm sàng.

Hai yếu tố nhất ảnh hưởng cuối cùng đến kết quả của một chu kỳ TTTON đó là chất lượng phôi chuyển và sự tiếp nhận của NMTC. Giá trị tiên lượng của độ dày nội mạc tử cung có thể được đo trên siêu âm và bất kỳ ngày nào trong chu kỳ điều trị nhưng ngày tiêm hCG có ý nghĩa hơn cả vì lúc này noãn đã được xác định trưởng thành. Có nhiều công trình NC cũng đo NMTC vào thời điểm này như của Vương Thị Ngọc Lan, Bruffi RLR, Oliveira JBA.

Tại trung tâm HTSS của BVPSTU cũng đo NMTC ở ngày tiêm hCG. NC cũng chỉ ra rằng tỷ lệ có thai ở những bệnh nhân có độ dày NMTC > 8 mm cao gấp 3 lần so với người có NMTC ≤ 8 mm (OR = 3,0; 95% CI = 1.1 - 8.7). Xác định liên quan giữa tỷ lệ có thai với các ngưỡng giá trị của độ dày NMTC, NC của Kovacs thấy rằng tỷ lệ có thai ở nhóm có độ dày ≥ 10 mm cao hơn có ý nghĩa thống kê nhóm có độ dày < 10 mm (OR = 1,3; 95% CI = 1,0-1,7, $p < 0,05$). NC của Vương Thị Ngọc Lan (2012) cũng cho thấy độ dày tử cung > 10mm cho tỷ lệ có thai lâm sàng cao hơn.

Cho tới nay, giá trị tiên lượng của P4 đối với khả năng có thai là chủ đề còn nhiều tranh luận. Một số tác giả cho rằng không có liên quan giữa hàm lượng P4 ngày hCG với tỷ lệ có thai (Abuzeid 1996, Urman 1999, Martinez 2004). NC của Bosch kết luận rằng hàm lượng progesteron $\leq 1,5$ ng/ml thì tỷ lệ có thai tiến triển cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ P4 $> 1,5$ ng/ml. NC của chúng tôi cho thấy tỷ lệ có thai ở những bệnh nhân có P4 ngày hCG $\leq 1,5$ nmol/ml cao gấp 1,8 lần so với người có P4 ngày hCG $> 1,5$ nmol/ml, (OR = 1,8; 95% CI = 1,1-3,2).

Tỷ lệ có thai ở những bệnh nhân có tối thiểu 1 phôi chất lượng tốt (phôi độ 3) cao gấp 3,2 lần so với người không có phôi độ 3 nào (OR = 3,2; 95% CI = 1,5-7,2).

NC phân tích hồi quy logistic năm 2003 của Shen tại Mỹ cho thấy các yếu tố có giá trị tiên lượng đối với khả năng có thai của các bệnh nhân được thực hiện ICSI bao gồm tuổi của bệnh nhân, E2 ngày hCG, số phôi chuyển và chất lượng phôi. Tuy nhiên NC của Shen là NC hồi cứu và không đưa ra được ngưỡng giá trị tiên lượng

Như vậy, NC đã cho thấy độ dày NMTC, nồng độ P4 ngày hCG và chất lượng phôi là các yếu tố liên quan đến cả tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ thai lâm sàng.

KẾT LUẬN

Sau khi NC hiệu quả của phác đồ ngắn/hMG và phác đồ ngắn/rFSH để xử trí buồng trứng đáp ứng kém trong TTTON tại BVPSTU, chúng tôi xin đưa ra các kết luận sau:

1. Phác đồ ngắn/hMG cho kết quả tương đương so với phác đồ ngắn/rFSH về:

- Sự đáp ứng của buồng trứng, độ dày của NMTC, số nang noãn ≥ 14 mm ngày tiêm hCG.
- Số phôi trung bình: $4,2 \pm 2,5$ so với $3,6 \pm 2,0$.
- Tỷ lệ thụ tinh: 79,4% so với 67,6%.
- Tỷ lệ làm tổ: 23,2% so với 16,07%.
- Tỷ lệ thai lâm sàng/chu kỳ: 20,1% so với 16,4%.
- Tỷ lệ thai lâm sàng/chuyển phôi: 22,1% so với 17,1%.

2. Phác đồ ngắn/hMG cho kết quả tốt hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ ngắn/rFSH về:

- Số noãn trung bình: $6,0 \pm 2,5$ so với $4,9 \pm 2,5$.
- Chất lượng phôi (số phôi độ 3): $3,1 \pm 1,9$ và $2,2 \pm 1,6$.
- Số phôi đông: $2,5 \pm 1,2$ so với $1,6 \pm 1,3$.
- Số chu kỳ có phôi đông: 39,4% so với 26,7%.
- Tổng liều FSH: $3082,3 \pm 40,7$ so với $3563,6 \pm 48,0$.
- Giảm tỷ lệ đáp ứng kém trên nhóm có tiền sử đáp ứng kém
- Giảm chi phí điều trị

3. Các yếu tố liên quan đến kết quả TTTON:

- Tuổi, FSH ngày 3, AFC, E2 ngày 7, LH ngày 7 là những yếu tố liên quan đến buồng trứng đáp ứng kém.
- Số noãn thu được có liên quan nghịch biến với tuổi, FSH cơ bản và liên quan đồng biến với số nang > 14 mm và nồng độ E2 ngày tiêm hCG.
- Chất lượng phôi độ 3 liên quan đến tỷ lệ làm tổ (cao hơn gấp 7,66 lần ở nhóm có ít nhất 1 phôi độ 3 so với nhóm không có phôi độ 3).
- NMTC > 8 mm, hoặc P4 ngày tiêm hCG $\leq 1,5$ nmol/l hoặc có ít nhất 1 phôi độ 3 cho tỷ lệ có thai tăng hơn so với nhóm NMTC < 8 mm, P4 ngày hCG $> 1,5$ nmol/ml, không có phôi độ 3 lần lượt là 3 lần, 1,8 lần và 3,2 lần.
- NMTC, nồng độ P4 ngày hCG và chất lượng phôi là yếu tố ảnh hưởng đến cả tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ thai lâm sàng.

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả NC của luận án này, chúng tôi xin đưa ra một số kiến nghị như sau:

1. Nên áp dụng phác đồ ngắn/hMG để KTBT cho nhóm bệnh nhân có tiền sử đáp ứng kém hoặc có nguy cơ buồng trứng đáp ứng kém trong TTTON.
2. Cần có những NC thêm về hMG với các nhóm bệnh nhân và với các phác đồ KTBT khác.
3. Sử dụng hàm lượng E2 ngày 7 là một yếu tố tiên lượng sớm nguy cơ buồng trứng đáp ứng kém nếu E2 ≤ 300 pg/ml để các thầy thuốc có thể tăng liều FSH phù hợp với sự đáp ứng của buồng trứng.

BACKGROUND

One of the most important phase of the procedure of IVF is the stimulation of the ovary. Under the activity of the stimulation on the ovary, about 80% of cycles display the suitable responses activities, but 10-20% is deficit or less responses, 9-24% is the rate of less responses of ovarian stimulation. Therefore, the number of collected, transferred fetuses, the rate of success are decreased and the cost of treatment increased.

Experimental and clinical evidences demonstrate the role of the LH in the optimum development and the perfect growth of the ova and the induce of ovulation. Studies demonstrate that the complement of LH for the groups of less responsiveness to ovarian stimulation increase the successful rate of the cycles of IVF. However, diverse studies gave the different results because of the choice of the subjects of

study and the designs and the diverse dimensions of studying samples, thus confirm the effective methods.

The Department of the Reproduction Assistance at the Central Hospital of Obstetrics and Gynecology is the biggest center of IVF in North Vietnam. With the long procedure the patients of less responsiveness possessed by 21%. The short procedure of agonist combining with FSH or FSH+LH is the first choice in the patients with less responsiveness. LH maybe recombinant LH or human Menopausal Gonadotropin. There is no simple preparation of recombinant LH on market, there is only high price FSH preparations- in combining with recombinant LH in the rate of 2:1. Thus, LH in hMG is the preparation of choice for complementing of LH. However, this is a preparation of controversial needing the physician's experience. What is the effect of LH on the patients with less responsiveness group? What is the relation between the complementing of LH and the cause of the risk of early luteinizing. What is its influence on the mucous membrane of the uterus and the rate of fecundation. Responding such those questions for discovering the effective procedure to stimulate the less responsiveness cases in IVF, we perform the studies on the effective procedures of treating the cases focusing these objectives:

1. *To evaluate the effect of the short protocol/hMG and the short protocol/rFSH for treating ovary responds poorly in in vitro infertilization at in the National Hospital of Obstetrics and Gynecology.*
2. *To analyse some factors involving in the results of ovarian stimulation in IVF.*

Practical meaning and new contributions of the thesis

1. The effect of short protocol/HMG and the short protocol/rFSH on the poor responder in IVF was evaluated. The short protocol/HMG gave the higher result in comparing with the short protocol/rFSH concerning the average of ova, the quality of fetus of 3rd grade, the amount of freeze fetuses, the cycles processing freeze fetuses. The results increase the chances of with the own ovule for the group of patients with the less responsiveness ovarian stimulation. The short protocol/HMG is the procedure manifest the noble humanist, safe, effective and economical.
2. Dose 75 IU LH in HMG does not manifest the negative effect on the quality of the ovule, the thickness and the form of the uterus does not induce the early luteinizing.
3. Study demonstrated the use of a short regimen LH supplementation in a dose hMG 75IU per day not affect oocyte quality, thickness and shape of the uterine lining, causing no royal phenomenon som 4 materialize.

Structure of the thesis

A part from the foreword and conclusion, structure of this thesis consist of 4 part: Part 1: Review, 36 pages; Part 2: Subject and method, 17 pages; Part 3: Requests, 16 pages; Part 4: Discussion, 34 pages; 12 images, 26 tables, 8 graphs, 3 schemes, 133 preference (28 English and 105 Vietnamese).

Part 1: Review

1.1. Scientific notion of Ovarian stimulation

Ovarian stimulation is an approach making the premature follicles develop to mature follicles growing a large number of strong follicles, then collect them for IVF. The mechanism of this development of the follicles and the growth of estradiol level in this process is explained through the notion of FSH threshold, LH ceiling and the system of 2 cells, 2 gonadotropins.

1.1.1. FSH threshold

FSH manifests an important role in process of choice selecting and make the follicle surpassed. Certain quantity of excreted FSH is needed to make the developed follicle defined as FSH threshold. For diverse follicle, FSH is not identical, thus for numerous follicles, FSH must be surpassed over the less sensitive follicles. Therefore, the growing of FSH in the beginning phase of the cycle is a key factor for selecting the necessary follicles. Maintaining FSH surpassed level to the mature period of follicle is the important factor of controlled ovarian stimulation.

1.1.2. LH Ceiling

LH receptor exists on the cells of the peel and appears on the cells of the seed once a stimulation has a complete effect on the seed cells, marking the seed cell ripened in the follicle before the ovulation appeared immediately to LH. Experimental and clinical trials express that the development of the follicle does not need LH but LH possess the role of completing the growth of the follicle, inducing the ovulation.

LH is needed in the synthesis of estradiol and maintaining the surpassed of the follicles. The clinical trial demonstrate that the ovarian stimulation in surplus doses of LH give the negative influences on the normal development of the follicles. In diverse stages of development, surpassing the ceiling level will inhibit the seed cell, inducing the degeneration of the premature follicle and make early luteinizing before ovulation of follicles.

1.1.3. Two cells, two gonadotropins system

The system composes of seed cells and peel cells. The system of 2 gonadotropins composes of FSH and LH. FSH combining with their receptor on seed cell, stimulating their development of the follicles and inducing the activity of aromatase enzyme. LH link with its receptor in the peel, stimulation its production of androgene. Under the effect of aromactasa enzyme androgene transformer to estradiol. Estrogen induce the link with LH, making the maturation of follicles inducing the ovulation and the development of lutein.

1.2. "LH window" in the ovarian stimulation

1.2.1. The role of LH in a cycle of natural development of the follicle

LH was synthesized by the genitotrophic cells in the anterior lobe of the hydrothalamus gland. Normal secretion of LH depends on the biological secretion of GmRH, balanced by the positive and negative feedback. High level of estogene in the ovum phase make the positive feedback and high level of progesterone in the lutein phase making negative phase. Thus, the LH low level under the minimum need level, the synthesized estrogen level will be not enough for the development of the follicles and the mucus of the uterus.

Ovulation: Top induces a series of events forward the ovulation. Top LH stimulates the consecutive meiosis dividing of the ovum, the luteinizing og the seed cells, the synthsin of progesterone ad prostaglandin in the follicles.

Progesteron increases the action of the lysto-enzym and with prostaglandin maker the follicle broken. Top FSH appeared in the mid-cycle liberates the folliel, transforming plasminogene to proteolytic enzyme, plasmin.

LH stimulates the synthesis of androgene in the peel cells, transported through the seed cell. It is the precursor for the synthesizing estrogen in the seed cell, make the ovary more sensitive to FSH, making the follicle matured, making ovulation in meeting hCG it increase the luteinizing. LH receptor also exist in the mucous the membrane of the uterus. Therefore, LH exprimes the role in ovulation.

1.2.2. The notion of LH window in the stimulation of the ovary

All scheme of ovarian stimulation in IVF inhibit the production of LH, therefore, theoretically, in some cases, its supplement is necessary. Practically in 10-20% of patients, the responsiveness to current schemes of ovarian stimulation is in appropriate.

LH is not enough, but the completing is in controversy

Studies show that

- LH < 1.2 mIU/ml: follicles is under developed steroid hormone is less synthetized the growth of follicle is in perfect, with a low rate of fecundation.
- LH > 5 mIU/ml: LH receptor decreased inhibit the growth of seed cell, less fecundation in IVF.
- $1,2 \text{ mIU} \leq \text{LH} < 5 \text{ mIU/ml}$ optimum development of follicle, perfect growth.

1.2.3. The case needed a completing of LH

Degeneration of the control ovary (group I following WHO classification)

- Previously, less responsiveness to ovarian stimulation (4 follicles with ovarian stimulation following the standard scheme, minimum dose of FSH of 300 IU/day)
- Non optima ovarian responsiveness in the treatment cycle: 6 FSH a day (no follicle > 10 mm, $E_2 < 200 \text{ pg/ml}$, uterus mucous membrane < 6 mm)
- Age ≥ 35 .

1.3. The scheme of ovarian stimulation in IVF

Ovarian stimulation agent used to reach the maximum mature follicles in each cycle of ovarian stimulation. Then stimulation the last phase of follicle development, in this moment, planing the moment od removing the follicles.

1.3.1. The scheme of simple gonadotropin

hMG or simple FSH to ovarian stimulation in IVF began to early 8th decade of this century. The scheme is using scarcely because of the scarce of the early controlled appearance of top LH, making bad consequense of ovarian stimulation and the rate of success. Therefore, currently the schemes of ovarian stimulation in IVF must be combining with FSH and GnRH or GnRH antagonist.

1.3.2. The scheme of GnRH against and gonadotropins

FSH stimulates the development of the follicle, while GnRH agonist hinders the appearance of early LH top, entirely limit the ovulation and early LH top, entirely limit the ovulation and early luteinization, increase the sum of collected ovum in each cycle and mature follicles. There are 2 schemes of ovarian stimulation:

- The short and the long protocols.

- Long protocol (down regulation protocol subcutaneous injection of 0.1mg diphereline in continuous 14 days, beginning at the 21th day or the first day of menstrual cycle and then diphereline doses decreases by 1/2 part (to 0.05 mg). This combining prolong 10-12 days up to get at 1 follicle of diameter of ≥ 18 mm (in the ultrasound image), then use hCG to stimulate the growing of the follicle. After 36 hours of gathering of follicles transfer the fetus at the 2nd or 3rd day. This is the standard protocol for the patients of prognosis with the normal responsiveness to ovarian stimulation, the must using protocol in the centers of reproduction aid. In the year of 2003, at the central Hospital of Gynecology and Obstetrics, this protocol was applied at 85.7% of the cycles of IVF and rate of clinical fecundation got 34.8%.

- Short protocol (flare up protocol)

Dipherelin is given in the 2nd day of this cycle, from the 3rd day, it decreases to 0.05 mg combining with FSH. Follow the development of follicle, get it and transfer the fetus as in the long protocol. This protocol used to applied at the () of the risk of less responsiveness to ovarian stimulation.

1.3.3. The scheme of GnRH antagonist gonadotropin

Recently, GnRH antagonist used for ovarian to limit top LH. The time of stimulation is shorter with less quantity of the medicine. In comparing with GnRH agonist 2 schemes do not show the statistic significant difference in limiting the top LH. GnRH antagonist give a less rate of severe surpass stimulation than GnRH agonist protocol but the rate of clinical fecundation is less than in the GnRH antagonist.

Currently, the most common scheme of ovarian stimulation is the of GnRH agonist in combining with gonadotropin and the protocol of GnRH antagonist in combining with gonadotropin.

1.4. Poor response to ovarian stimulation

1.4.1. Definition

Poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization is the condition where the number of superior follicles on day of hCG injection and retrieved oocytes is low. Currently there is no consensus in the medical documents about the criterion to diagnose poor response (low responder, poor responder). However, many authors have used a number of thresholds to evaluate a poor response to ovarian stimulation as the following:

- There are < 4 follicles on the day of hCG injection.
- Content of E2 < 500 pg/ml on the day of hCG injection.
- Number of retrieved oocytes < 4 .

Poor response to ovarian stimulation usually occurs in older women (over 35 years), high levels of basic FSH and low antral follicle count (AFC), those with surgery to remove ovarian tumor tissues causing reduction of volume of healthy tissues of ovary, those have severe pelvic or endometriosis.

1.4.2. Causes

All causes of reduction of ovarian reserve such as: age, history of ovarian or pelvic surgery, endometriosis, uterine fibroids ... is those leading to poor response to ovarian stimulation. However, there is a group of patients with normal ovarian reserve but still poor ovarian response.

1.4.3. Standard for diagnosis

Diagnosis of poor response to ovarian stimulation is based on the presence of 1 of 2 signs:

- The number of follicles on ultrasound scan on the day of hCG injection or number of retrieved oocytes less than 4.
- E2 concentration on the 6th day of ovarian stimulation < 200 pg/ml or E2 concentration on the day of hCG injection < 500 pg/ml.

1.4.4. Classification of poor response: Poor responders are commonly in one of three groups:

- Patients with a history of poor ovarian response but the basic FSH concentration is in the normal range
- Younger patients but have basic FSH concentration last long
- Older patients with abnormal endocrine

In three groups above, only the first two groups when changing treatment regimens are capable of improving the success rate. With the 3rd group, the most effective treatment options for these cases is the technique of in vitro fertilized with donated ovule.

CHAPTER 2

SUBJECT AND METHODOLOGY

2.1. Subject of study

Including patients of in vitro fertilization in the Assisted Reproduction Center, National Hospital of Obstetrics and Gynecology from January 2012 to June 2013.

* Standards of selection:

- Patients with a history of poor ovarian response in in vitro fertilization (Number of follicles on ultrasound scan on the day of hCG injection ≤ 4 , retrieved oocyte ≤ 4)
- Groups at risk of poor response when there is one of the following signs:
 - Age ≥ 35
 - AFC (Antral Follicle Count) < 5 follicles
 - Basic FSH > 10 mIU/ml
- Husband's semen analysis is normal
- The number of times to do IVF ≤ 3

* Exclusion criteria:

- Age > 40
- With a history of ovarian surgery
- Endometriosis in the uterus and ovary
- There are abnormalities in the uterus: uterus fibroids, fibred uterus, uterine stick
- Husband's semen analysis is abnormal
- The number of times to do IVF ≥ 3

2.2. Methodology

2.2.1. *Design of study*: Random clinic test with control group

2.2.2. *Sample size*: according to formula to calculate sample size for interference study of WHO [92]

$$N = \frac{\left\{ Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

- N = number of subjects for each group
- Significance weight: $\alpha = 5\%$, $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

- Strength: $1-\beta=80\%$, $Z_{1-\beta} = 0,84$
- $P_1 = 42,3\%$: clinic rate in short-course/ hMG under the study of Kolibianakis (2007 in Bilbao- Spain) [93].
- $P_2 = 30\%$ clinic pregnancy rate in short-course/rFSH under study of Marr R, Scholcaraft (2004 in Colorado – USA) [94].
- $P = (P_1 + p_2)^2/2 = (0,42 + 0,3)^2/2 \sim 0,26$

Replace with number, we have $N = 93$

Expected treatment canceling rate is 15%.

Therefore, the study will take sample size of 110 patients for each course.

2.2.3. Steps of study

2.2.3.1. Clinic examination and testing

Before starting the implementation of in-vitro fertilization, each couple has clinical examination and basic laboratory tests

- For the wife:
 - general gynecological examination.
 - Tests: HBsAg, TPHA, HIV, Chlamydia, blood counts, blood chemistry, basic endocrine tests FSH, LH, E2 on the 2nd day or the 3rd day of the menstrual cycle.
 - Ultrasound scan of the uterus and two ovaries.
- For the husband:
 - Male general medical examination.
 - Tests: HBsAg, TPHA, HIV and semen.

2.2.3.2. Steps of study

After completing records of infertility treatment, the study subjects are eligible for selection criteria and exclusion criteria will be treated according to the following steps:

1. Grouping study group by layered sample random selection:

- HMG group: with short course with hMG supplementation
 - rFSH group (control group): with short-course combining use of rFSH
2. Monitoring the development of follicles in ultrasound scan and hormone testing.
 3. Mature ovule with hCG.
 4. Oocyte aspiration and flush out sperm.
 5. Oocyte quality assessment
 6. Perform fertilization techniques by Intra-cytoplasmic Sperm (ICSI).
 7. Assessing the quality of embryos
 8. Transfer embryos into the uterus: 3rd day embryo transfer.
 9. Luteal phase support.
 10. β hCG test to determine pregnancy and ultrasound to monitor the fetal development.
 11. Assessing the results of ovarian stimulation of two courses:
 - The response of the ovaries, number of follicles ≥ 14 mm on the day of hCG injection
 - The number of retrieved ovules, embryos
 - The number of good embryos (embryo grade 3).
 - The number of embryos to be frozen.
 - The rate of biochemical pregnancy, rate of clinical pregnancy.
 - Factors related to the outcome of in vitro fertilization.

2.3. Data analysis

- Compare the difference of mean values between the two groups by T-test and Mann-Whitney test for normally distributed variables and abnormally distributed variables.
- Compare the difference of the mean values of the 3 groups by Anova test.
- The mean values are expressed as Mean \pm SD.
 - Compare the difference between the ratios by Chi-square test.
 - Multivariate regression analysis to evaluate factors related to the response of the ovaries, number of retrieved ovules, implantation rate and clinical pregnancy rate.
 - $p < 0.05$ indicates significant difference statistically.

2.4. Ethics of study

Use of short course with LP supplementation is one of the measures to tackle poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization. The study is to find effective measures with poor responder group aiming to bring opportunities of pregnancy with her own ovule for infertile patients before having to take oocyte IVF with **donored ovule**. This is greatly humanitarian.

The study outline has been adopted and approved by the scientific council of the Hanoi Medical University to be conducted at the Assisted Reproduction Center, the National Hospital of Obstetrics and Gynecology. The patient was fully consulted

on the use of ovarian stimulation drugs, procedures of in vitro fertilization, the risk of ovarian hyperstimulation, poor ovarian response, fertilization ability, clinical pregnancy possibility the pregnancy outcome of in vitro fertilization. The patient agreed to participate in the study and signed a commitment agreement to take in vitro fertilization.

The patient information is kept confidential, used only for study purposes but not used for any other purpose.

Chapter 3. STUDY OUTCOME

3.1. The homogeneousness of two protocols

Table 3.1. The homogeneousness of two protocols on research object feature

General features	hMG group	rFSH group	p
	X ± SD	X ± SD	
Average age (year)	34,2 ± 4,3	35,1 ± 5,7	0,9
Basic FSH (IU/L)	8,3 ± 4,9	8,0 ± 2,7	0,4
BMI	20,6 ± 2,1	20,1 ± 1,9	0,9
AFC (follicle)	6,4 ± 2,0	5,8 ± 1,9	0,7

3.2. Assess the effectiveness of the two protocols

3.2.1. Assess the result of ovarian stimulation of the two protocols

Table 3.2. Assess the result of ovarian stimulation

Cycle feature KTBT-TTON	hMG group		rFSH group		P
	n	(%)	n	(%)	
Rate of clinical pregnancy	23	22,1	18	17,1	0,5
Rate of cycle delimitation	6	5,4	5	4,5	0,9
Poor response rate	40	36,4	46	41,8	0,5
	<i>Average</i>				
Number of FSH (IU/L) injection days	9,4 ± 0,7		9,1 ± 0,9		0,9
Total dose FSH (IU/L)	3082,3 ± 387,0		3586,6 ± 462,0		0,05
Average NMTC (mm)	10,8 ± 2,2		11,5 ± 3,3		0,2
Average number of ovuls	6,0 ± 2,5		4,9 ± 3,3		0,002
Average number of IVF ovuls	4,5 ± 2,5		3,9 ± 2,1		0,08

3.2.2. Assess the hormonal changes during ovarian stimulation

• **Assess the E2 concentration changes**

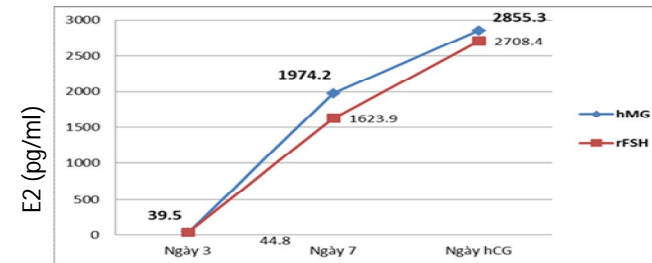


Diagram 3.1. Concentration changes E2

• **Assessment LH concentration changes**

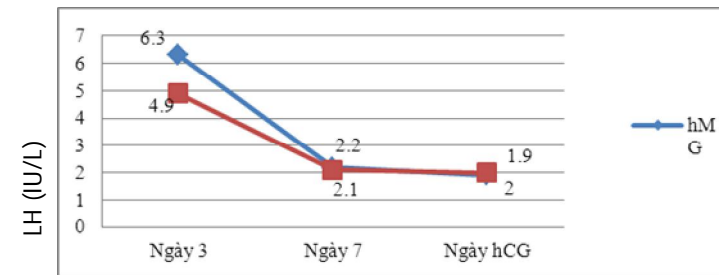


Diagram 3.2. Concentration changes LH

• **Assess the P4 concentration changes**

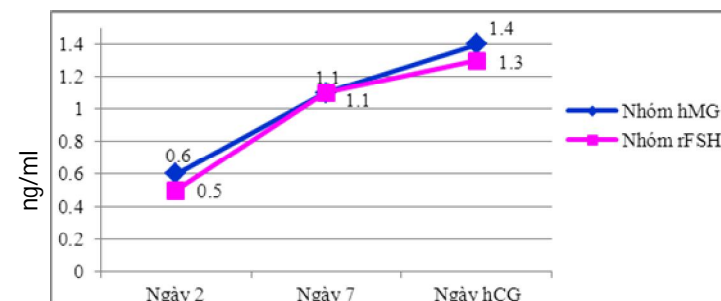


Diagram 3.3. Assessment of concentration changes P4

3.2.3 Assessment of ovul quality of the two protocols

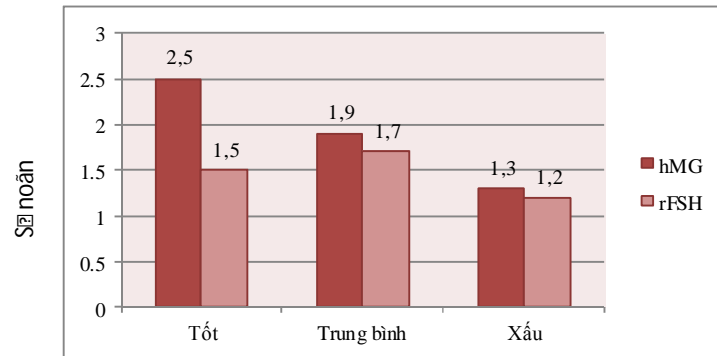


Diagram 3.4. Assessment of ovulation quality of the two protocols

3.2.4. Assessing the quality of embryos of the two protocols

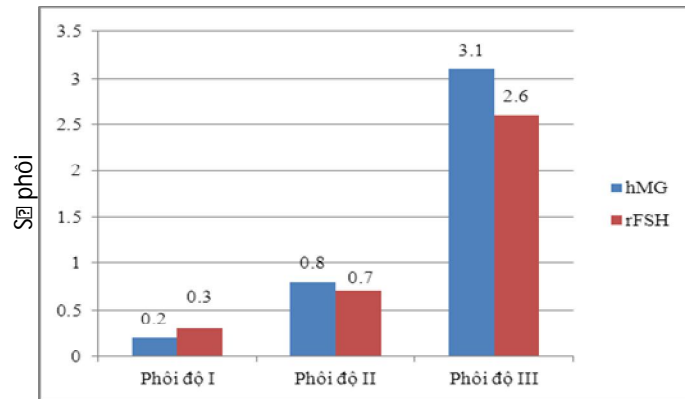


Diagram 3.5. Quality of embryos of the two groups

3.2.5. Assess the clinical pregnancy rate of the two protocols

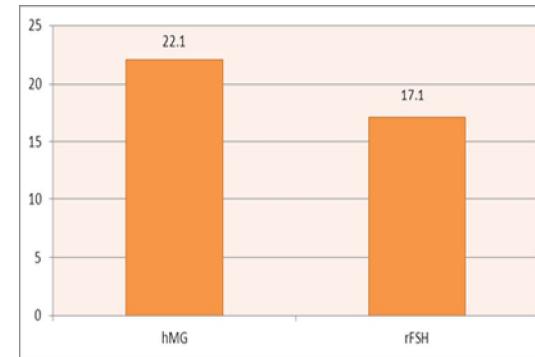


Diagram 3.6. Clinical pregnancy rate /Embryo transfer

3.3. Factors related to the outcome of in vitro fertilization of the two protocols

3.3.1. Factors related to poor response to ovarian stimulation

Table 3.4. Multivariate regression model related to poor response to ovarian stimulation

Related factors (independent difference)		PaAoor response (dependent difference)	
		OR	Reliable range 95% (CI)
Age	≥ 35	2,23	1,1 – 4,8 (*)
	< 35		
BMI	≥ 23	1,39	0,5 – 4,1
	< 23		
BasicFSH (IU/l)	≥ 10	2,31	1,1 – 4,7 (*)
	< 10		
AFC (follicle)	≤ 5	2,9	1,2 – 8,3 (*)
	< 5		
E2 day 7 (pg/ml)	≤ 300	12,9	5,6 – 67,8 (*)
	> 300		
E2 day hCG (pg/ml)	≤ 1000	1,2	0,7 – 2,2
	> 1000		
LH day 7 (IU/l)	≤ 1,2	2,55	1,1 – 5,68 (*)
	> 1,2		
LH day hCG (IU/l)	≤ 1,2	0,77	0,3 - 1,8
	> 1,2		
P4 day 7 (nmol/l)	> 1	0,34	0,3 - 1,5
	≤ 1		
P4 day hCG (nmol/l)	> 1,5	1,75	0,9 – 3,9
	≤ 1,5		

(*): Statistical difference with $p < 0,05$

When the age is above 35, the risk of a poor response to ovarian stimulation is 2.23 times higher than the age group under 35. Group with number of antral follicle count (AFC) under 5 has risk of poor respond 2.9 times higher than the group has the number of antral follicle count (AFC) above 5. Patients with E2 concentration on the 7th day ≤ 300 pg 7 day/ml at risk of poor response 12.9 times higher than those with E2 concentration on the 7th day > 300 pg / ml.

3.3.2. Factors related to number of ovules

Table 3.5. Multivariate regression model of age, FSH day 3, Number of follicles ≥ 14 mm and concentration E2 day hCG to number of ovules

Số noãn (Y)	Coefficient	Std Err	p	95% CI
Tuổi	-0,062	0,021	0,004	-0,104 ; -0,020
FSH ngày 3	-0,047	0,038	0,002	-0,121 ; 0,027
Số nang ≥ 14	0,891	0,049	$< 0,001$	0,795 ; 0,987
E2 ngày hCG	0,00008	0,00007	0,0001	-0,00006 ; 0,0002
Constant	2.511			

Constant, Coefficient, Std Err, $R^2 = 60\%$

Multivariate regression equation of the community impact of the independent variables such as age, 3rd day FSH, number of follicles ≥ 14 mm, and E2 on day of hCG over dependent variable (number of ovules):

$$Y(\text{number of ovules}) = a + b(\text{age}) + c(\text{3rd day FSH}) + d(\text{number of follicle} \geq 14 \text{ mm}) + e(\text{E2 on hCG day})$$

With $a = 2,511$; $b = -0,062$; $c = -0,047$; $d = 0,891$; $e = 0,00008$

The equation Y (number of ovules) correlated negatively with age, 2nd day FSH concentration and correlated positively with the number of ovules ≥ 14 mm and E2 concentrations on the day of hCG injection. Therefore, the older you are, the higher the 3rd day FSH, then less the number of aspirated ovules. The number of follicles ≥ 14 mm, the higher E2 concentrations on hCG is, the more number of retrieved ovules.

$p < 0,05$ and $R^2 = 60\%$ shows this equation is of very high significance to evaluate the number of ovules according to the above mentioned factors.

3.3.3. Relation between E2 concentration ovules

Table 3.6. Relation between E2 concentration ovules

E2 day hCG	Số noãn của nhóm hMG	Số noãn của nhóm rFSH	p
------------	----------------------	-----------------------	---

(pg/ml)	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
≤ 1000	3	$6,00 \pm 3,61$	9	$1,56 \pm 0,88$	0,01
1001 - ≤ 2500	29	$4,69 \pm 1,95$	35	$3,66 \pm 1,98$	0,72
2501 - ≤ 3500	41	$5,61 \pm 2,51$	26	$5,15 \pm 1,41$	0,56
3501 - ≤ 4500	21	$6,71 \pm 2,47$	18	$6,17 \pm 2,26$	0,23
> 4500	16	$8,13 \pm 1,89$	22	$6,64 \pm 2,65$	0,18
Tổng số	110	P=0,001	110	P=0,001	

For both hMG

3.3.4. Factors related to the nesting ratio

Table 3.7. Factors related to the nesting ratio

Các yếu tố	OR	95% CI	
Niêm mạc tử cung (mm)	> 8	1,39	0,4 - 5,1
	≤ 8		
P4 ngày hCG (nmol/l)	$\leq 1,5$	1,47	0,6 -3,5
	$> 1,5$		
Số phôi độ 3	≥ 1	7,66	1,1-15,6 (*)
	< 1		
	< 5		

(*): Statistical difference with $p < 0,05$

The considered factors related to nesting ratio are uterine lining, P4 concentration, the number of grade 3 embryos. Nesting ratio in group of at least grade 3 embryos is 7.66 higher than the group without grade 3 embryos, the difference is statistically significant with $p < 0.05$.

3.3.5. Factors related to clinic pregnancy rate

Table 3.8. Multivariate regression model related to clinic pregnancy rate

Related factors Independence difference	Clinic pregnancy rate		
	OR	Reliable rage 95% CI	
Age	< 35	2,48	1,2 - 5,3
	≥ 35		
BMI (kg/m2)	< 23	4,8	0.6 - 99,3
	≥ 23		

Basic FSH (IU/l)	< 10	2,6	1,1 – 5,8
	≥ 10		
Thickness of uterus mucus (mm)	> 8	3,0	1.1 - 8.7 (*)
	≤ 8		
Number of ovuls	> 4	1,1	0.3 - 4
	≤ 4		
E2 day hCG (pg/ml)	> 1000	0,4	0.1 - 1.2
	≤ 1000		
LH day hCG (IU/l)	> 1,2	1,3	0.5 – 3,3
	≤ 1,2		
P4 day hCG (nmol/l)	< 1,5	1,8	1.1 - 3.2 (*)
	≥ 1,5		
Number of transferred embryos	> 3	3,1	0.9 - 10.1
	≤ 3		
Number of embryos grade 3	≥ 1	3,2	1.5 - 7.2 (*)
	< 1		

(*): Statistical difference with $p < 0,05$

Possibility of pregnancy among patients with uterine lining thickness > 8 mm is 3 times higher than those with uterine lining ≤ 8 mm.

Possibility of pregnancy among patients with P4 on hCG day ≤ 1.5 ng/ml is 1.8 times higher than those with P4 on the hCG day > 1.5 ng / ml

Possibility of pregnancy among patients with at least 1 grade 3 embryo is 3.2 times higher than those without any grade 3 embryos.

Chapter 4: DISCUSS

4.1. Discuss the results of ovarian stimulation of two courses

Results of ovarian stimulation of two courses are evaluated and discussed include: ovarian response, number of retrieved ovules after aspiration, cycle cancellation rate.

4.1.1. Discuss the ovarian response

Standard poor response to ovarian stimulation in research when there are less than 4 retrieved follicles after oocyte aspiration. The response rate is low in hMG group which is 36.4%, at rFSH group it is 41.8%. This rate is higher than other studies in Vietnam. Author Vuong Thi Ngoc Lan (2002), poor response rate is 22.7%. Author Vu Minh Ngoc (2006) poor response rate of long course is 22.6%. This difference is because that the research subject of the group has history or risk of poor response, not group anticipated normal ovarian response. Also due to this characteristic that both research groups do not have cases of ovarian hyperstimulation.

However, when selecting objects in the study, number of patients with a history of poor response from previous IVF cycles accounts for 69.1% in the HMG group and 70% in

the rFSH group. After using these two courses, the poor response rate drops to 36.4% in the HMG group and 41.8% in the rFSH group. This is the most valuable results of two studies using this course in general and using hMG in ovarian stimulation in particular. In addition, this result is also greatly humanitarian, which helps increase the chances of pregnancy with their own ovules for infertilization women before going to the final solution is in vitro fertilization with donated ovule.

4.1.2. Discuss the number of ova obtained of the two courses

One of the purposes of ovarian stimulation is to increase the number of ova obtained. Only the hCG injections cause mature ovum when at least one follicle size ≥ 2 follicles ≥ 18mm or 17mm. The study results show that although the number of follicles ≥ 14mm stimulating day of hCG injection did not differ between the two groups but the average number of ova obtained by HMG group higher than rFSH group (6.0 ± 2.5 versus 4.7 ± 2.4), differences were statistically significant with $p = 0:02$. Results of the study were lower than the study of Vu Ngoc Minh City (2006) with ovule number obtained is 8.3 ± 4.7 . The reason for this result may be due to the choice of different research subjects. But this is also a positive result of the use of HMG research in ovarian stimulation with poor response group.

4.1.3. Discuss the cycle cancellation rate of two courses

In hMG group, there were 4 cases of no embryo transfer for the reason of not fertilized ovum , 2 cases of no oocyte upon aspiration. In rFSH group, 5 cases with oocyte upon aspiration but ovum was not fertilized so there's no embryo for transfer. Thus the hMG group has only 104 patients and rFSH group has 105 patients receive embryo transfer embryos . The rate of cycle cancellation of two groups is respectively 5.4 % and 4.5 % , with no statistical significance ($p > 0.5$). Cycle cancellation rate in our study is 1.4% higher than the study of Nguyen Xuan Hoi (2011) , 2.6% higher than study of Vu Ngoc Minh. Tsai's study compares leuprolide acetate rFSH 0.5mg/day and hMG 1.88mg, cycle cancellation rate was 3.8 % in the hMG group, 5.0% in the rFSH group, the cause of cycle cancellation is due to no development of follicle. This difference is due to the choice of research subjects vary between studies.

4.1.4. Discuss the hormonal changes in the course of ovarian stimulation of two courses

* Discuss the changes in E2 concentration

Tests to evaluate E2 concentration in blood are the routine laboratory tests and are essential in the process of monitoring the development of follicles to stimulate the ovaries, valuable in assessing the rate of follicle development and the maturation of the oocyte.

Basic E2 concentration of the cycle was equivalent between the two groups then increased during ovarian stimulation. E2 concentration on the 7th day of FSH increased rapidly, the difference was statistically significant between the two groups with $p < 0.05$. But on the day of hCG injection of the two studies, E2 concentrations will correspond to the number of ovules and oocyte quality. These results will be discussed in section of relevant factors.

* **Discuss the changes in concentrations of LH**

Use of LH present in hMG always raises questions related to the phenomenon of peak LH and **early luteal phase** to clinicians. However, chart 3.2 shows, LH concentrations of both groups significantly reduced after use of GnRH agonist and continued to decline to 7th day of FSH and maintained to day of hCG injections. Basic LH concentrations on the 3rd day of the cycle was higher in the hMG group (6.3 ± 0.6) compared with rFSH group (4.9 ± 2.2), the differences were statistically significant with $p > 0.05$. On the day of hCG injection, LH concentrations were similar for the two groups.

High LH on the first day of ovarian stimulation will increase ovarian sensitivity to FSH, increase ability to recruit follicles, increase the number of ovules. This explains the study's results, the increase of the number of ova obtained in hMG group versus rFSH group. Low LH and FSH on the 7th day of hCG has demonstrated the role of GnRH agonists in inhibiting LH. The results of this study reinforce the belief of clinicians to use hMG in ovarian stimulation.

* Discuss the changes in P4 concentrations

Assessing changes in P4 concentrations showed that: P4 increases gradually from 2nd day of the cycle to 7th day of FSH on day of hCG injection. However, P4 concentrations on the day of hCG injection between hMG group and rFSH group were respectively 1.4 ± 0.7 and 1.3 ± 0.4 . The difference was not statistically significant with $p > 0.05$ level. This proves the use of LH present in hMG and GnRH agonists does not increase serum P4 concentrations on the day of hCG injection.

Study result of Daya S (2002) comparing hMG and rFSH in ovarian stimulation shows P4 concentrations on the day of hCG injection were similar between two groups.

In summary, analysis of changes in concentrations of E2, LH and P4 proved agonist short-course combined with hMG and rFSH does not increase peak LH during ovarian stimulation. These results contribute further evidence and experience on the use of hMG in ovarian stimulation courses for in vitro fertilization.

4.1.5. Discuss oocyte quality between the two courses

Insemination is used in ICSI study, this method was only performed on mature oocyte (MII oocyte). Thus, the mature oocyte obtain is the ultimate goal of ovarian stimulation. The study results mean number of mature ova for all 3 types: good, average and bad in the hMG group are respectively (2.5, 1.9, 1.3) tend to be higher compared with the rFSH group (1.5, 1.7, 1.2), however the difference is not statistically significant with $p > 0.05$. The collection of more mature ovum in hMG group helps to increase number of frozen embryos and increase the chances of success of a cycle of in vitro fertilization.

4.1.6. Discuss the number of fertilized ovules and average fertilization rate

The number of fertilized ovules and fertilization rates are aggregate results of oocyte quality, sperm quality and fertilization methods. The number of fertilized ovules and average fertility of the study tend to be higher in hMG group versus rFSH group, a difference not statistically significant with $p > 0.05$. Research done by Safdarian 100 % ICSI gave the fertilization rate of 97.7 % in the hMG group,

equivalent to rFSH group, which was 98.9 %, higher than our study (79.4 % and 67.6 %). Because sperm quality and fertilization techniques are the same, fertilization rates will depend on oocyte quality. Group has a history of poor response and risk of poor response often have poorer quality and quantity of oocyte than group of normal response, which explains fertility rate of the research group was lower than other studies. However, the number of ovules obtained after aspiration of of hMG group was higher, which is statistically significant compared with the rFSH group, so it should be able to explain fertilization rates tend to be higher in group HMG versus rFSH group .

4.1.7. Discuss the number of embryos and embryo quality of two courses

With low average number of embryos, less than 5 embryos, it is often enough for fresh embryo transfer, no stored embryo. However, differences between the two groups is the quality of embryos, number of grade 3 embryos in hMG group was higher, which is statistically significant compared with the rFSH group with $p < 0.05$ (3.1 ± 1.9 versus $2, 6 \pm 1.6$) and also higher compared to grade 2 and grade 1 embryos. Number of grade 3 embryos, which are the best quality embryos, including uniform embryos and without debris. This is significant to reduce the number of embryos transferred, increase number of frozen embryo, increase chance of frozen embryos, ensure the success rate of the cycle in vitro fertilization and reduce the incidence of multiple pregnancies.

4.1.8. Discuss the number of transferred embryos of two courses

How many embryos to be transferred in one cycle for being reasonable, indeed it is a problem without a consensus among in vitro fertilization centers, because it depends on many factors such as patient age, uterine lining quality, quantity and quality of embryos, technical proficiency, religion, the law of each country.

The optimal number of embryos to be transferred is the one increasing pregnancy rate and reducing the rate of multiple pregnancies because multiple pregnancies in IVF will cause complications such as increase of ovarian hyperstimulation in those at risk, increase the likelihood of miscarriage, premature birth, preeclampsia ... According to the recommendations of the American Society of Reproductive, if under the age of 35, the number of embryos to transfer is ≤ 3 . If aged 35-40, the number of embryos to transfer embryos ≤ 4 . If you are aged over 40, the number of embryos to transfer ≤ 5 . If good quality embryos, should reduce the number of embryos to transfer to avoid multiple pregnancies.

The percentage of 3 embryos transferred into the uterus takes the highest proportion in both groups, 46.2% in the hMG group and 37.1% in the rFSH group, the average number of embryos transferred in 2 groups are respectively 2.5 ± 1.2 and 2.7 ± 1.2 , but the difference is not statistically significant with $p > 0.05$. The number of embryos transferred in this study was lower than the study of Vuong Thi Ngoc Lan (3.4 ± 1.4) and equivalent of Dal Prato study with number of embryos transferred in the hMG group was $2.2 \pm 0,6$ and in the rFSH group was 2.2 ± 0.5 .

The reason for this difference is due to the number of grade 3 embryos in hMG group was higher, which is statistically significant compared with the rFSH group ($p < 0.05$), and also explains for the average number of embryos transferred of the

hMG group was lower than rFSH. In group of poor response, number of ova obtained is often low, having more number of grade 3 embryos to reduce the number embryo to be transferred will increase the chances of frozen embryos, increasing cumulative pregnancy rate for IVF cycles.

4.1.9. Discuss the rate of frozen embryos and rate of cycle with frozen embryos of two courses

In hMG group, there were 41 cases of frozen embryos, in rFSH group there were 28 cases of frozen embryos. The rate of frozen embryo in hMG group was 39.4% and of the rFSH group was 26.7%. The difference in the rate of frozen embryos between two groups is statistically significant with $p = 0.05$ ($p < 0.05$).

The increase in the number of frozen embryos and increase the rate of cycles with frozen embryos can help increase the cumulative pregnancy rate of one cycle of ovarian stimulation, in-vitro fertilization. This economic benefit of hMG group compared with rFSH group recorded in the study will reduce treatment costs for poor response group in in vitro fertilization.

4.1.10. Discuss the rate of nesting of two courses

Embryo implantation is a process in which the embryo attaches to the uterine wall and the first to penetrate the lining of the uterus then the circulatory system of the mother to form the placenta. Nesting ratio is calculated as the ratio between the gestational sac and embryo transfer into the uterus. Nesting ratio reflects both the quality of embryos and fetuses have the ability to grow well into the gestational sac, and a reflection of the quality of the lining of the uterus to receive the embryo development.

Nesting ratio of hMG group was 23.2, higher than rFSH group, which was 16% with $p > 0.05$ (Table 3.9). This rate is lower than the study of Nguyen Xuan Hoi (2008) which was 41.3% and 39.9% when comparing the two courses [109]. This is explained by different study subjects.

Thus, the study of hormonal levels change during ovarian stimulation, oocyte quality, thickness and pictures of the lining the uterus, implantation rate showed effectiveness when used LH present in hMG in ovarian stimulation with group at risk of poor response.

4.1.11. Discuss the clinical application values of two courses

*** Discuss the rate of FSH dose increase and decrease**

During ovarian stimulation, increase the FSH dose when the ovarian at risk of poor response. Indicate to increase FSH dose increase when there is less than 5 follicles ≤ 12 mm in size on ultrasound scan and E2 concentration < 300 pg/ml on 7th day of FSH. Indicate to reduce FSH dose once there are 10 follicles each side of ovary with the dimension of ≥ 14 mm and E₂ level ≥ 2500 pg/ml at the 7th day of FSH.

In all 2 group there is not any case of decreasing of the dose. FSH dose rate in the hMG of FSH has the decrease trend (2.7% and 6.4%) the difference in 2 group has not statistic difference. Pepovic to dorovic also give the increased or decreased doses at the 8th FSH day [110], the rate of rFSH in 31% higher than that of the group of our study. Thus, the decision of beginning FSH dose at the subject is appropriate.

In the hCG group, 3 subjects receive 2 days of increasing doses, with 50 IU of FSH each day.

In the rFSH group, 4 subjects receive 2 days of increasing doses with 50 IU of FSH each day.

The rate of patients receive increasing dose of FSH, the prolonged day of increasing, the total increased doses of 2 group have not statistic significant with $p=0.05$.

Studies show that, we can need of increase too much the daily dose FSH, we can reach the purpose of ovarian stimulation once we have the precis beginning dose. The results were appropriate with the studies of Miton Leong (Hong Kong) and Pasquale Patrizic (USA) on 124,700 cycles of ovarian stimulation at 196 center of IVF from 45 nations, much of these center performed an average of 400 cycles/year, 2 centers 4000 cycles/year. Results show that the beginning doses at the group with less responsiveness ovarian stimulation are > 300 IU/day but < 450 IU/day.

***About the economical value of 2 protocols**

The cost of IVF can reach some million VND composing of the price of the stimulator substance, the media of culture and the equipments for ovary punctuation and collection of ova, ICSI and transferring the fetuses. The reduce of the treatment cost has important significant () decrease the cost and hinder the interruption of treatment, specially the decrease of the cost for the medicaments in ovarian stimulation.

The group of hMG has no great difference with the group of rFSH in the technique and result and in the result of the cycle of ovarian stimulation; however total doses of FSH hMG are difference with rFSH group with statistic significant. On the market, the price of hMG is lower than that of rFSH. In addition, the collected follicles, the 3rd grade fetuses and freeze fetuses and the cycles with freeze fetuses of hMG group are increased statistically make the higher cases of success and the higher accumulated number of fetuses in each cycle of ovarian stimulation. Therefore, total cost of each time of ovarian stimulation reduces.

4.2. About the factors involving in the result of IVF

4.2.1. About the factors involving in less responsiveness

The prognosis factors of less responsibility before the beginning of ovarian stimulation were reported such as at the age > 35 , 3rd day FSH the increasing > 10 IU at antral follicles < 4 , inhibin B < 45 pg/m, AMH < 25 pg. However, clinically, less responsiveness state occurred even while those factors are at the normal limit, this shows that there are any factors show its affect to the ovarian stimulation.

The multi variant regress analyses of the factors of age, AFC, BMI, basal FSH, 7th day E₂ level LH, P₄ at hCG day, with the rate of less responsiveness show that:

At the age > 35 , the group of risk of less responsibility is 2.23 folds higher than that of the age < 35 . The patients with the sum of antral follicles < 5 have the risk of less responsiveness 2.9 folds higher than that of AFC > 5 . The patients of basal FSH level ≥ 10 IU/l have the risk of less responsiveness 2,3,1 folds than that of the group of basal FSH ≤ 10 IU/l with 95% CI (1.1-4.7).

Almost studies approve that age is 1 of most influencing factors of the reproduction of woman, the more older age, the less ovary reserve, the less responsibility of the ovary and thus the less possibility of pregnancy. Bostros Risk studies show the successful rate of 24.4% at women of 30-34 years old age and decreasing to 14,7% at women higher 41 years old ago. Vivien MacLaclan in Australia and New Zealand also report that the rate of pregnancy at the age 35-39 is 27.2% but that of the group of more 40 is only 5.1%. I 12th June, 2009 in USA Saswali Sunderam reported that in ≤ 35 years old age woman, the rate of getting pregnancy 45%, while at the age > 42 , the rate of getting pregnancy only 7%.

E_2 examination at 7th day is the first normal examination after FSH injection. Thus, that is an early examination of value to prognose the risk of less responsiveness of the ovary, and this moment is physician regulate to increase FSH doses to get optima effect of ovarian stimulation.

In the group of E_2 at 7th day ≤ 300 pg/ml, the risk of less responsiveness, the risk of less responsiveness is higher than that of the group at 7th day $E_2 > 300$ pg/ml 12,9 folds Thus, the age, AFC, FSH at 3rd day. E_2 level at 7th day the prognosis of less responsiveness, $p < 0.75$.

4.2.2. About the factors involving in the sum number of follicles

In table 3.2.2 multi variant regress analysis give an evaluation of total effects of the age, FSH at 3rd day, the sum of ≥ 14 nm follicles, E_2 at hCG day to the collected sum of follicles.

This relation is exported by the equation:

$Y(\text{sum of follicles}) = a + b(\text{age}) + c(\text{FSH at } 3^{\text{rd}} \text{ day}) + d(\text{sum of follicles}) + e(E_2 \text{ level at hCG day})$

$a = 2.511$; $b = -0.062$; $c = -0.047$; $d = 0.891$; $e = 0.00008$

The equation Y has a reverse relation with the age, basal FSH level, and a positive relation with the sum of ≥ 14 mm follicles and E_2 at the injected day hCG. Thus, the elder age, the basal FSH level the less number of collected follicles.

The sum of ≥ 14 mm, E_2 level at hCG day higher, the collected follicle sum larger, $p < 0.05$ and $R=60\%$. Thus equation has great signification to evaluate the sum member of follicle.

The sum member of follicles is not related only to the age and basal FSH but related positively to AFC. Much studies also evaluate the antral follicle count by ultrasound at the beginning menstrual cycle to prognoses the responsibility of ovary and follicles count.

4.3.3. About the relation of E_2 and the sum of follicles

Higher level of E_2 higher follicle count, the difference has statistic significant with $p < 0.05$. The relation was exposed by the Equation:

$Y(\text{follicle count}) = 0.000867 \times E_2 \text{ at hCG} + 2.988$

For all 2 group hCG and rFSH, average sum of follicles increases following E_2 level at hCG day. The higher E_2 at hCG day, the larger number of follicles count. The difference has statistic significant, $p = 0.001$

The equation on follicle count:

$Y = 0.000867 \times E_2 \text{ (at hCG day)} + 2.988$

$a = 0.000867$; $b = 2.988$ relation coefficient $R = 0.619$

The higher E_2 level, the higher sum of collected follicles.

4.3.4. About the factors involving in the rate of implantation

Studies show that the thickness of uterus mucous membrane do not influence on the rate of implantation.

However practically, many other factors influence on the rate of implantation. Following us, these factors compose of uterus mucous membrane, P_4 level at hCG day, the sum number of 3rd grade fetuses. The freer of liberated fetuses from the membrane the mark of transferring fetuses. Table 3.2.4 shows that only the number of 3rd grade fetuses has relation with the rate of implantation. The group of at least 1 fetus of 3rd grade has the group of 3rd grade fetuses has the rate of 7.66 folds higher than the none 3rd grade fetuses with statistic difference with $p < 0.05$ (95% CI, 1.1-15.6)

Recently studies show also the relation of P_4 level at the hCG injection day and the rate of implantation. In the year 2010, studies performing on 1045 cycles of IVF/ICSI with GnRH agonist, comparing the patients with an increase of $P_4 > 1.1$ pg/ml with the patients with $P_4 \leq 1.1$ pg/ml show that the patients group with the increased P_4 , has a lower rate of implantation (18.1% comparing with 24.4% $p=0.008$) and the rate of the lower of survival (27.6% in comparing with 24.4%, $p=0.004$) [114]. Our study also a higher in comparing with the cases with higher $P_4 \geq 1.5$ but there is not statistic difference (OR = 1.47; 95% CI = 0.6-3.5). Thus LH in hMG does not influence on the rate of implantation.

The reproduction help center of control Hospital of Gynecology and Obstetrics, has evaluated the mark of fetuses transferring to prog the possibility of implantation and getting pregnancy in IVF. The mark of fetuses transferring composes of 3 factors the mark fetuses (quality and quantity of transferred fetuses), the mark of uterus mucous membrane (thickness and form) the technique of transferring (easy or difficult) the highest mark reaches 2 for each factor. The results of studies show that the rate of the group of > 5 of the transferring fetuses is higher than that of the group of mark < 5 . The difference has not statistic significant with $p > 0.005$. In the year of 2003, at the Central G&O, there is not any case of difficult transferring fetuses get pregnancy.

Following us, excluding objective causes, the evaluation as easy or difficult is subjectively, depending on the skill of the physician and on the technique and equipments. However, the cleanness of catheter has influence significantly the for getting pregnancy. In the group of transferring the fetuses with the cleanest catheter the rate of getting pregnancy is 50.5% higher than 10% in the case of dirty catheter ($p=0.013$ OR 0.09, $0 < \text{OR} < 0.09$) Almost studies have reported that the dirty catheter decrease the number of getting pregnancy. The technique of fetuses transferring also has great influence. The fetuses placed in the very center of the uterus with a distance of 1.5-2 cm from the uterus bottom give best result.

Catheters with polluted substance such as blood, mucous substance increase the possibility of infection, induce and the constraction of uterus, reducing the possibility of getting pregnancy.

4.3.5. About the factors involving in the rate of clinical pregnancy

Multi variant regress analysis on the factors as age, BMI, basal FSH, the thickness of uterus mucous membrane, the sum of follicles, E₂, LH, P₄ level at hCG day, the sum of transferred fetuses and pregnancy. But only 3 factors – uterus mucous membrane, P₄ level at hCG day and quality of the fetuses, expose the relation with the rate of clinical pregnancy.

Two factors play the most influence on the result of cycle of IVF are the quality of the transferred fetuses and the possibility of receiving of the uterus membrane. Prognosis value of the thickness of the uterus mucous membrane can be evalprated in ultrasound and at any day of the treatment period but the hCG injection day is the most influenced factor, beacause at that moment, the follicles was matured confirm many studies are performed at that moment such as by Vuong Thi Ngoc Lan, Bruffi RLR, Oliveria JBA.

At the Reproduction Help Center of the Central Hospital of G & O, the thickness of the uterus mucous membrane at hCG Day. Determining the relation of the rate of getting pregnancy and the value threshold of uterus mucous membrane thickness, Kovacs study has showed that the rate of getting pregnancy in the group of ≥ 10 mm higher thickness significant statistically than that of the group of < 10 mm of thickness (OR=1.3; CI=1.0-1.7; $p < 0.05$) Vuong Thi Ngoc Lan (1012) also reported the > 10 mm thickness of uterus gave the higher rate of clinical pregnancy.

Up to now, the prognosis value P₄ to the possibility of getting pregnancy is a topic of controversial. Some authors reported that there is no relation between the rate of getting pregnancy with P₄ level at hCG day (Abuzeid 1956, Urman, 1999, Martinesza 2004) Bosch study has concluded that progesterol level ≤ 1.5 ng/ml give a statistic significant higher rate of progressive getting pregnancy with the P₄ level > 1.5 ng/ml. Our study shows that at the patients of P₄ at hCG day ≤ 1.5 mmol/ml a 1.8 folds higher than that of the subjects of P₄ at hCG day > 1.5 mmol/ml, (OR = 1.8; 95 CI = 1.1 – 3.2)

In the patient of at least 1 fetuses of 3rd grade the rate of getting pregnancy is 3.2 folds higher than the subjects of none of 3rd grade fetuses (OR = 3.2; 95% CL = 1.5 – 7.2)

Logistic agress analysis in 2003 of Shen (USA) shows that the factors of prognosis value to the possibility of getting pregnancy in the patients whose submitted ICSI compose of the age of patient, E₂ level at hCG day, the count of transferred fetuses and the quality of fetuses. But Shen 's study is a retrospective which do not show the threshold of prognosis value.

In sum, studies show that the thickness of the uterus mucous membrane, P₄ level at hCG day and the quality of the fetuses are the related factors involving in the rate of implantation and the rate of clinical pregnancy.

Conclusion

Short protocol/HMG and short protocol/rFSH *for treating ovary responds poorly in in vitro fertilization at* the National Hospital of Obstetrics and Gynecology demonstrates that:

1- The short protocol/HMG gives an analogue result is with the short protocol/rFSH concerning.

- The responsiveness of the ovary, the thickness of mucous membrane the uterus, the sum number of ≥ 14 mm follicles at the hCG inject day.

- The average sum of follicles: 4.2 ± 2.5 in comparing with 3.6 ± 2.0

- The rate of fecundation 79.4% in comparing with 67.6%.

- The rate of implantation 23.3% in comparing with 16.07%.

- The rate of clinical fetus/cycle 20.1% in comparing with 16.4%.

- The rate of clinical fetus/the transfer of fetus 22.1% in comparing with 17.1%.

2- The protocol/HMG gives the better result in comparing with the protocol/rFSH concerning.

- Average sum of follicle 6.0 ± 2.5 in comparing with 4.9 ± 2.5

- Quality of fetuses (the sum number of fetuses 3rd grade): 3.1 ± 1.9 and 2.2 ± 1.6 .

- The sum number of freeze fetuses 2.5 ± 1.2 in comparing with 1.6 ± 1.3

- The number of cycles with freeze fetuses 39.4% in comparing with 26.7%

- Total doses Of FSH: 3082.3 ± 40.7 in comparing with 3563.6 ± 48.0

- Decrease the cost of treatment.

3- Factors involving in results of IVF.

- Age FSH at 3rd day, AFC, E₂ at 7th day, LH at 7th day.

- The sum number of obtained follicles has an increase ratio with the age, base FSH and a direct ratio with the sum number of ≥ 14 mm follicle and E₂ level at the hCG day.

- The quality of 3rd grade fetuses involving in the rate of implantation (7.66 fetuses higher in the group of at least 1 fetuses of 3rd grade fetuses in comparing with the none)

- The thickness of lining of the uterus > 8 mm or P₄ at the hCG inject ≤ 1.5 mmol/l or in the case of at less 1 fetuses of 3rd grade, the ratio fecundation is higher than of the group of < 8 mm thickness of mucous membrane, P₄ at the day of hCG > 1.5 mmol/ml none 3rd grade fetuses reach 3 folds 1.8 and 3.2 folds consecutively.

- The lining of uterus, P4 on hCG day, the quality of embryo get the influence to the ratio of implantation and the ratio of clinical fetuses.

Recommendation

1. Short protocol/hMG is the choice ovarian stimulation at the group of previous poor responder or at the risk of less responsiveness in IVF.
2. hMG studies must be promoted.
3. E_2 level at the 7th day is a prognosis factor to detect the risk of less responsiveness of ovarian stimulation if $E_2 \leq 300$ pg/ml. In this case, physician must increase the dose of FSH properly.